



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Sara Filipa Matos dos Santos

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Sara Filipa Matos dos Santos

Centro Hospitalar Universitário de São João

setembro de 2022 a outubro de 2022

Farmácia Avenida

janeiro de 2023 a fevereiro de 2023

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

Orientador: Professora Doutora Irene Jesus

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr.^a Carla Rosa

Monitor Farmácia Comunitária: Dr.^a Paula Lamela

Março de 2023

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 12 de março de 2023

Sara Filipa Matos dos Santos

“Era uma vez um rei que fez promessa de levantar um convento em Mafra. Era uma vez a gente que construiu esse convento. Era uma vez um soldado maneta e uma mulher que tinha poderes. Era uma vez um padre que queria voar e morreu doido. Era uma vez.”

José Saramago, em Memorial do Convento

Resumo

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas termina com a realização de um estágio curricular, que visa consolidar e aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos, em contexto real, exigindo adaptação a cada situação. Além disso, adquire-se competências essenciais para o exercício da profissão farmacêutica, muitas delas de cariz mais prático, mas que se mostram cruciais para a execução das várias atividades que o farmacêutico se encontra habilitado. De modo, a adquirir essas competências em contextos variados realizei o meu estágio durante dois meses em âmbito hospitalar, no Centro Hospitalar Universitário São João, EPE (CHUSJ) e quatro meses em farmácia comunitária, na Farmácia Avenida em Barcelos.

O presente relatório encontra-se dividido em duas partes. A parte I corresponde à contextualização dos estágios realizados em farmácia hospitalar e comunitária, à descrição das atividades realizadas e exemplos destas, alvo de algum aprofundamento e dedicação. Assim, a secção A correspondente ao estágio em farmácia comunitária é iniciada com uma introdução à Farmácia Avenida e com um cronograma e uma descrição das principais tarefas que me foram confiadas durante os quatro meses de estágio. São destacadas cinco atividades, nomeadamente, “Ações de sensibilização num ginásio feminino sobre várias temáticas no âmbito da promoção da saúde”, “Preparação individualizada da medicação na FA”, “Aconselhamento farmacêutico em problemas gastrointestinais (diarreia/obstipação)”, “Medição da pressão arterial” e “Revisão da Medicação”. A secção B respeitante ao estágio em farmácia hospitalar é iniciada com uma breve contextualização do CHUSJ, seguida de uma descrição dos vários serviços farmacêuticos existentes no hospital. As atividades destacadas neste relatório visaram aprofundar conhecimentos no serviço farmacêutico selecionado para estagiar a maior parte do tempo, a unidade de Gestão de Produtos de Saúde e Logística. Desta forma, as atividades desenvolvidas foram, “Pesquisas realizadas no âmbito da reunião da CFT”, “Descrição do projeto-piloto Farma2Care”, “Auxiliar na atualização do protocolo de inutilizações e devolução ao fornecedor e participar na elaboração do protocolo de receção de encomendas”, “Gases medicinais – importância e funcionamento do circuito no CHUSJ” e “Implementação do sistema de reposição em duplo lote no CHUSJ”.

A segunda parte diz respeito à apresentação dos projetos escolhidos no âmbito da farmácia comunitária para desenvolvimento e aprofundamento científico. Um dos temas escolhido foi: “Uso *off-label* da quetiapina: vantagem ou desvantagem?” Este tema surgiu da necessidade de compreender a quantidade avultosa deste neurofármaco que era dispensada e que desde as primeiras semanas me chamou a atenção quando o armazenava no local correto. O outro tema: “O papel do magnésio na prevenção da diabetes *mellitus* tipo 2” surgiu na concordância de vários fatores, mas que no fundo pretende projetar o Mg^{2+} para um lugar de destaque e demonstrar a sua importância na prevenção/tratamento desta patologia que é um problema de saúde pública. Pretende-se, assim, salientar a importância da ingestão diária recomendada deste mineral para um bom funcionamento do organismo e os mecanismos relacionados com o desenvolvimento da doença.

Agradecimentos

Era uma vez. Assim se iniciam as histórias. Foi em 2017 que decidi escolher este curso como ponto de partida para o longo percurso profissional que pretendo daqui para a frente. A vontade, força motriz que nos impele a realizar algo, foi uma constante durante estes anos de curso. A caminhada em nada linear, com altos e baixos, apresentava pedras ao longo do percurso, muitas vezes difíceis de contornar. Aí, a vontade entrava em ação e passo a passo dou por mim a terminar esta história, que como pede, com um final feliz. A vontade de fazer e ser melhor, não apenas do ponto de vista profissional, com competências técnico-científicas, mas também, do ponto de vista humano deve-se ao contributo de muitas pessoas que se cruzaram comigo ao longo desta jornada. Deste modo, quero manifestar os meus sinceros agradecimentos.

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto pelo exemplo exímio de Instituição preocupada com os seus alunos e suas “vontades”. Obrigada por mostrar que o rigor, disciplina, dedicação são o melhor caminho.

A todos os professores da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, que pela sua individualidade, simplicidade e genialidade nos instigam a sermos melhores a todos os níveis.

À Comissão de estágios da FFUP pela excelente orientação neste fim de “caminho”.

À Comissão de Ética da FFUP por responder a todas as dúvidas, um agradecimento especial à Professora Doutora Helena Carmo pelo auxílio e rapidez na resolução de uma situação sucedida durante o estágio.

À minha orientadora, Professora Doutora Irene Jesus pelo seu sempre célere contributo durante o decorrer do estágio. Obrigada por todo o apoio, disponibilidade e incentivo.

Ao Dr. Pedro Soares, diretor dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário de S.João, pela oportunidade de realizar o estágio e permitir conhecer todos os serviços aos quais o farmacêutico exerce funções. Um agradecimento especial, à Dr.^a Susana Fraga por toda a preocupação demonstrada para nos conceder o melhor estágio possível. À Dr.^a Carla Rosa, minha monitora de estágio, agradeço toda a orientação, dedicação, preocupação, motivação e, sobretudo, tempo que disponibilizou para mim. Ao Dr. Ricardo por me orientar e por me tentar mostrar sempre o melhor caminho. Obrigada por me fazerem “aumentar a vontade”. A toda a equipa da Unidade de Gestão de Produtos de Saúde e Logística por me terem recebido tão bem.

À Dr.^a Paula Lamela, Diretora Técnica da Farmácia Avenida, agradeço a oportunidade de estagiar na farmácia. Agradeço, igualmente, a sua orientação e estímulo durante todo o estágio. À Dr.^a Alexandra pela sua simpatia e incentivo a enfrentar os meus medos. À Dr.^a Adriana, ao Dr. João, a Ana, a Ana Martins, ao Sr. Francisco e ao Pedro pelo companheirismo e boa disposição. Obrigada por se preocuparem e por me atenderem a todas as dúvidas. À Cristina pela energia contagiante e por acreditar em mim. À D. Luísa pela simpatia e por me tratar como mais um elemento da equipa. A toda ela, à “equipa maravilha”, o mais sincero obrigada.

Aos colegas que conheci durante este curso. Com eles, muitas pedras do caminho foram derrubadas. Às minhas meninas, que continuemos juntas a superar etapas.

Por último, quero agradecer aos amigos e família por sempre me apoiarem. Aos meus avós por me terem ensinado tudo. Obrigada.

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos	vi
Índice de Figuras	ix
Índice de Tabelas	ix
Índice de Anexos.....	ix
Lista de abreviaturas.....	x
SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar.....	1
1. Contextualização do estágio curricular	1
2. Cronograma e respetiva explicação	2
3. Exemplos de atividades desenvolvidas.	4
3.1. Atividade nº 1	4
3.2. Atividade nº 2	6
3.3. Atividade nº 3	7
3.4. Atividade nº 4	8
3.5. Atividade nº 5	10
1. Contextualização do estágio curricular	12
2. Cronograma de atividades e sua explicação.....	13
3. Exemplos de atividades desenvolvidas.....	15
3.1. Atividade nº 1	15
3.2. Atividade nº 2	17
3.3. Atividade nº 3	19
3.5. Atividade nº 5	23
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento	25
1. Projeto I – Uso <i>off-label</i> da quetiapina: vantagem ou desvantagem?	25
1.1. Contextualização.....	25
1.2. Introdução	25
1.3. Indicações terapêuticas da quetiapina	26
1.4. Mecanismo de ação	27
1.5. Farmacocinética.....	29
1.6. Utilização <i>off-label</i> da quetiapina	30
1.6.1. Transtorno de ansiedade generalizada	30
1.6.2. Abuso de substâncias	31
1.6.3. Demência.....	31
1.6.4. Delírio.....	32
1.6.5. Transtorno de personalidade do Cluster B	32
1.6.6. Insónia	33

1.7.	Efeitos adversos.....	33
1.10.	Conclusão	36
2.	Projetos II – O papel do magnésio na prevenção da diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	37
2.1.	Contextualização.....	37
2.2.	Introdução	37
2.3.	Presença do Mg^{2+} no organismo e farmacocinética	38
2.4.	Funções do Mg^{2+} no organismo.....	41
2.5.	Toxicidade do Mg^{2+}	42
2.6.	Magnésio e Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	42
2.6.1.	Fisiopatologia.....	42
2.6.2.	Benefícios do Mg^{2+} na prevenção/tratamento da DM2.....	43
2.6.3.	Mecanismo detalhado do papel do Mg^{2+} na DM2.....	43
2.7.	Magnésio e nutrição.....	45
2.7.1.	Necessidades dietéticas e deficiência de Mg^{2+}	45
2.7.2.	Suplementos alimentares e medicamentos contendo Mg^{2+}	47
2.8.	Discussão e conclusão	49
	Conclusão global.....	51
	Bibliografia	52
	Anexos	67

Índice de Figuras

Figura 1: Ilustração exemplificativa do antagonismo nos recetores neuronais 5-HT _{2A} e o consequente aumento de dopamina.....	28
Figura 2: Ilustração exemplificativa da ação antagonista dos antipsicóticos atípicos e mitigação dos efeitos extrapiramidais.	28
Figura 3: Principal via de eliminação da quetiapina.....	29
Figura 4: Conjunto de questões a colocar ao doente no ato de dispensa da quetiapina.....	35
Figura 5: Absorção do Mg ²⁺ no intestino.	39
Figura 6: Reabsorção do Mg ²⁺ pelo rim.	40
Figura 7: Papel do Mg ²⁺ na secreção da insulina pelas células β pancreáticas.....	44
Figura 8: Esquema simplificado sobre a sinalização da via PI3K/AKT estimulada pela insulina.	45

Índice de Tabelas

Tabela 1: Organização do plano de estágios no CHUSJ	2
Tabela 2: Resumo da terapêutica biológica para a hidradenite supurativa.	5
Tabela 3: Cronograma das atividades realizadas durante o estágio em Farmácia Comunitária	13
Tabela 4: Exemplos de fatores que influenciam as leituras da pressão arterial.	22
Tabela 5: Principais funções do Mg ²⁺ e os mecanismos subjacentes..	41

Índice de Anexos

Anexo 1: Certificado ICH Boas Práticas Clínicas E6 (R2)	67
Anexo 2: Panfleto para distribuir a doentes abrangidos pelo projeto Farma2Care.	68
Anexo 3: Certificado de participação da formação Biocyte no âmbito da farmácia comunitária	69
Anexo 4: Apresentação PowerPoint para a formação interna em farmácia comunitária	70

Lista de abreviaturas

A

AAD – Associação Americana de Diabetes
ADIFA - Associação de Distribuidores Farmacêuticos
AIM- Autorização de introdução no Mercado
ANF - Associação Nacional de Farmácias
AO – Assistentes operacionais
AQP 1 - Aquaporina 1
AT – Assistentes Técnicos
AUE – Autorização de Utilização Excecional

C

C₃F₈ – Octafluoropropano
Ca²⁺ - Cálcio
CAUL - Número de Certificado do Infarmed
CFT - Comissão de Farmácia e terapêutica
CHUSJ – Centro Hospitalar Universitário de São João, EPE
CNNM4 – ciclina M4, do inglês *cyclin M4*
CO - Monóxido de carbono
CO₂ - Dióxido de carbono
CVF – Centro de Validação Farmacêutico

D

DC – Débito Cardíaco
DDD - Dose diária definida
DIDDU – Distribuição individual diária em dose unitária
DM2 – Diabetes *mellitus* tipo 2

E

EGF - Fator de crescimento epidérmico, do inglês *epidermal growth factor*
EFSA – Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos, do inglês *European Food Safety Authority*
EMA – Agência Europeia do Medicamento, do inglês *European Medicines Agency*
ENaC - *Epithelial sodium channel*
EPS – Sintomas extrapiramidais, do inglês *extrapyramidal symptoms*

F

FA – Farmácia Avenida
FC – Farmácia Comunitária

FDA – *Food and Drug Administration*

FDS - *Fast Delivery System*

G

Glintt - *Global Intelligent Technologies*

H

5-HT - Serotonina

He - Hélio

HDL – Lipoproteína de alta densidade, do inglês *high-density lipoprotein*

HER2+ - *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*

HS – Hidradenite Supurativa

HD – Hospital de Dia

HOMA-IR - *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance*

I

IC – Intervalo de confiança

IL - Interleucina

ISRS - Inibidores seletivos da recaptação da serotonina

ISRSN - Inibidores seletivos da recaptação da serotonina e noradrenalina

K

K⁺ - Potássio

KATP - Canais K sensíveis ao ATP

L

LDL - Lipoproteína de baixa densidade, do inglês *Low density Lipoprotein*

M

Mg²⁺ - Magnésio

MgO – Óxido de magnésio

MgCl₂ - Cloreto de magnésio

Mg (HCO₃)₂ - Bicarbonato de magnésio

MgCO₃ - Carbonato de magnésio

MgSO₄ - Sulfato de magnésio

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

N

Na⁺ - Sódio

NMDA - N-metil-D-aspartato

NaHCO₃ - Hidrogenocarbonato de sódio

N₂ - Azoto líquido

N₂O - Protóxido de azoto

NO - Óxido nítrico

O

OF – Ordem dos Farmacêuticos

O₂ – Oxigénio

OMS – Organização Mundial da Saúde

P

PA – Pressão arterial

PAP – Programa de Acesso Precoce

PDE-4 - Inibidor da fosfodiesterase-4, do inglês *Phosphodiesterase-4 inhibitor*

PDA - *Personal Digital Assistant*

PI3K - Fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato-3-quinase

PIP3 - Fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato

PDK1 - Proteína quinase-3 dependente de 1-fosfoinositida

PIM – Preparação Individualizada da Medicação

PNV - Plano Nacional de Vacinação

PRM - Problemas Relacionados com os Medicamentos

PSA – Antígeno específico da próstata, do inglês, *Prostate specific antigen*

R

RCM – Resumo das Características do Medicamento

RI – Resistência à insulina

RM – Revisão da medicação

RNM – Resultados Negativos dos Medicamentos

RVP - Resistência vascular periférica

S

SAMS Norte – SBN - Serviço de Assistência Médico-Social do Sindicato de Bancários do Norte

SDA - *Serotonin-dopamin antagonist*

SC - Serviços Clínicos

SIE - Serviço de Instalação e Equipamentos

SF₆ - Hexafluoreto de enxofre

SFA – Serviços Farmacêuticos

SNS – Sistema Nacional de Saúde

T

TAIM – Titular de AIM

TAG - Transtorno de ansiedade generalizada

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral Alfa, do Inglês *Tumor Necrosis Factor Alpha*

TRAg - Teste Rápido de antígeno

TRPM6 - *Transient receptor potential melastatin type 6*

TRPM7 - *Transient receptor potential melastatin type 7*

TSDT – Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica

U

UCPC – Unidade Centralizada de Preparação de Citotóxicos

UFA – Unidade de Farmácia de Ambulatório

Ufinha – Unidade de Farmácia Clínica Oncológica de Ambulatório

UMC – Unidade de Manipulação Clínica

UGPSL - Unidade de Gestão de Produtos de Saúde e Logística

USF – Unidade de Saúde Familiar

V

VIH – Vírus da imunodeficiência humana

X

Xe - Xénon

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1. Contextualização do estágio curricular

O estágio em Farmácia Hospitalar decorreu durante o mês de setembro e outubro nos Serviços Farmacêuticos (SFA) do Centro Hospitalar Universitário de São João, EPE (CHUSJ). Está localizado na cidade do Porto e presta assistência direta à população das freguesias do Bonfim, Paranhos e Campanhã pertencentes ao concelho do Porto, bem como aos concelhos da Maia e Valongo. Atua também como centro de referência para o distrito do Porto, com exceção dos concelhos de Baião, Amarante e Marco de Canaveses, bem como Braga e Viana do Castelo. O CHUSJ atua ainda como referência para áreas geográficas mais alargadas, no contexto das Redes de Referência Hospitalar ^[1].

Os SFA do CHUSJ, cujo diretor de serviço é o Dr. Pedro Soares orientam-se, a par dos restantes profissionais, pelos valores e princípios que regem este Centro Hospitalar e, portanto, com a garantia de prestação dos serviços com a mais elevada qualidade. A equipa dos Serviços SFA apresenta cerca de 110 colaboradores, nomeadamente, 41 farmacêuticos, 44 técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica (TSDT), 20 assistentes operacionais (AO) e 5 assistentes técnicos (AT) ^[2].

Os SFA encontram-se distribuídos por diversos setores que estão alocados em diferentes zonas do Hospital. No edifício exterior do CHUSJ está localizada a Unidade de Farmácia de Ambulatório (UFA). Perto do Hospital do Dia, está localizada a Unidade de Farmácia Clínica Oncológica de Ambulatório, nesse edifício encontra-se também a Unidade Centralizada de Preparação de Citotóxicos (UCPC). No edifício do CHUSJ no piso 1 situa-se a Unidade Centralizada de Preparação de Medicamentos Estéreis e a Unidade de Manipulação de Medicamentos Não Estéreis. No piso 01 está localizada a Farmácia Central que se encontra dividida no setor de distribuição (tradicional e em dose unitária), na unidade de Gestão de Produtos de Saúde e Logística, a Unidade de Reembalagem e a Unidade de Ensaio Clínicos. Finalmente, no piso 02, encontra-se o armazém dos SFA.

No âmbito de ter a melhor experiência de estágio a nível hospitalar foi-me sugerido, numa fase inicial, conhecer os diversos serviços para depois escolher um e aí ficar alocada até ao final do estágio, de forma, a ter um contato mais detalhado e entrar na dinâmica do serviço. Assim, durante as primeiras 3 semanas percorri os vários setores farmacêuticos durante 1 a 5 dias para compreender o funcionamento de cada um. Escolhi a unidade de Gestão de Produtos de Saúde e Logística para permanecer durante o restante tempo de estágio, por ser uma unidade dinâmica e que é fulcral para garantir o acesso do medicamento ao doente.

Durante o estágio, entrei em contato com as várias valências comumente adquiridas no âmbito da Farmácia Hospitalar, desde compreender a organização e gestão dos serviços farmacêuticos, compreender os diferentes sistemas de distribuição de medicamentos, assistir à produção de medicamentos manipulados e auxiliar no seu controlo. Foi assim possível conhecer os diversos papéis desempenhados pelo farmacêutico hospitalar e verificar a polivalência deste. Todas as funções convergem para o objetivo comum, o de garantir o acesso aos doentes das terapias farmacológicas mais adequadas assentes numa utilização racional dos medicamentos em que a qualidade, eficácia e segurança estejam sempre asseguradas.

2. Cronograma e respetiva explicação

Tabela 1: Organização do plano de estágios no CHUSJ

Período temporal	Unidade
Dia 1 de setembro	Acolhimento
Dia 2 de setembro	Ensaio Clínicos
Dia 5 de setembro	Ufinha
Dia 6 de setembro	Bloco / Imunohemoterapia / HD
Dia 7 de setembro	Informação do Medicamento/Preparação Reunião CFT
Dia 8 de setembro	Reunião CFT / Informação do medicamento
Dia 9 de setembro	UMC estéreis
Dia 12 de setembro	UCPC
Dia 13 de setembro	UMC não estéreis
Dia 14 de setembro	UFA
Dia 15 de setembro	UGPSL
Dia 16 a 23 de setembro	CFV
Dia 26 de setembro a 31 de outubro	UGPSL

Ufinha: Unidade de Farmácia Clínica Oncológica de Ambulatório; HD: Hospital de Dia; CFT: Comissão de Farmácia e Terapêutica; UMC: Unidade de Manipulação Clínica; UCPC: Unidade Centralizada de Preparação de Citotóxicos; UFA: Unidade de Farmácia de Ambulatório; UGPSL: Unidade de Gestão de Produtos de Saúde e Logística; CFV: Centro de Validação Farmacêutica.

No estágio no CHUSJ tive a oportunidade por passar por todas as unidades dos SFA, de acordo com a tabela 1, escolhendo *a posteriori* uma dessas unidades para frequentar durante o período restante do estágio.

Na Unidade dos Ensaio Clínicos foi explicado todo o circuito existente para os fármacos alvo de estudo nos ensaios. Neste circuito há vários profissionais envolvidos, desde o coordenador que efetua a comunicação entre os diversos profissionais, o promotor, normalmente um laboratório que financia o ensaio e o monitor que visita o local onde está a decorrer o ensaio e verifica se está tudo a correr como o planeado. Existem visitas de iniciação, monitorização e encerramento dos ensaios. A documentação envolvida deve ficar arquivada durante cerca de 15 anos. Nesta Unidade analisei o manual de procedimentos dos ensaios clínicos, os princípios e diretrizes das boas práticas, li também os regulamentos do parlamento e do conselho europeu relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano. Foi realizado o curso e-learning de boas práticas em ensaios clínicos, “*ICH Good Clinical Practice E6 (R2)*” que culminou na realização de um teste para obtenção de um certificado. Este teste foi realizado posteriormente.

A Ufinha é a Farmácia de Ambulatório responsável pela dispensa da medicação oncológica e hematológica dos doentes acompanhados do CHUSJ. Esta unidade está em permanente atualização devido à constante entrada de novos medicamentos para o tratamento oncológico. Observei como se procede à dispensação dos medicamentos, deve-se introduzir o número do processo do utente no sistema informático, verificar os dados do doente, nome e patologia e averiguar a data da próxima consulta para dispensar a quantidade certa dos medicamentos. Muitos destes fármacos apresentam margens de segurança muito estreitas

e por isso deve-se prestar o máximo cuidado no ato de dispensar ressaltando a correta administração dos mesmos. Nesta unidade efetuei também uma pesquisa sobre o tipo de cancro da mama mais frequente e a terapêutica utilizada.

Relativamente aos procedimentos relativos à cedência de medicamentos para os serviços de Bloco/Imunohemoterapia/HD pude verificar as exceções à prescrição médica eletrónica, como acontece com os hemoderivados, estupefacientes e psicotrópicos e que apresentam uma legislação e distribuição distinta. Para o caso dos hemoderivados existe um documento de requisição médica em papel que deve ser preenchido com o designado CAUL, número de Certificado de Autorização de Utilização de Lote da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (Infarmed).

Quanto à Informação do Medicamento auxiliei na preparação da reunião da CFT. A CFT é constituída por igual número de médicos e farmacêuticos e desempenha funções articuladas entre os serviços clínicos e os SFA. Semanalmente existem reuniões para a discussão dos casos, com posterior emissão de pareceres, consolidando a decisão final.

A unidade de Manipulação Clínica está dividida na Unidade Centralizada de Preparação de Medicamentos Estéreis e a Unidade de Manipulação de Medicamentos Não Estéreis. Na UMC estéreis são preparadas bolsas de alimentação parentérica para adultos, pediatria e neonatos. São também produzidos colírios, enzimas de substituição, bombas elastoméricas com antibióticos. Durante o dia em que estive nesta unidade tive a oportunidade de observar a preparação realizada pelos TSDT que se encontram numa sala onde a manipulação é realizada numa câmara de fluxo laminar horizontal. Auxiliei também na análise qualitativa e quantitativa das preparações parentéricas e verifiquei a emissão das ordens de preparação e dos rótulos que seriam necessários. Na UMC não estéreis são preparadas soluções e suspensões orais, fórmulas de aplicação tópica, pós, pomadas e cápsulas. Nesta unidade auxiliei na supervisão do nº lote e prazo de validade, quantidade calculada e pesada das matérias-primas necessárias para a preparação dos medicamentos manipulados, bem como se a técnica estava de acordo com o que estava reportado. Preparei também uma diluição de permanganato de potássio 1/10000 (0,1g/L).

Na UCPC preparam-se medicamentos em articulação direta com o Hospital do Dia. Nesta unidade observei e auxiliei nas validações farmacêuticas dos vários medicamentos citotóxicos manipulados numa câmara de fluxo laminar vertical.

A minha passagem pela UFA pautou-se pela observação e ajuda na dispensa de medicação para as diversas patologias como a fibrose quística, artrite reumatoide, doença de Crohn, hepatite C, esclerose múltipla, VIH/Sida, entre outras que apenas são dispensadas a nível hospitalar. Foi-me explicado todo o mecanismo inerente à dispensa da medicação a cada doente.

A unidade CFV é responsável pela validação das prescrições efetuadas pelos médicos. Para isso é importante analisar e interpretar as prescrições com base nos Resumos das Características do Medicamento (RCMs) e nas Normas de Orientação Clínica. Neste serviço também tive a oportunidade de compreender a distribuição dos medicamentos ao nível hospitalar, que diferem conforme o serviço clínico. Pude participar nos vários tipos de distribuição: distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU), clássica ou tradicional, reposição de *stock* por níveis (*pyxis* e duplo lote). Acompanhei também o funcionamento dos sistemas automatizados de apoio à dose unitária: Kardex e FDS (*Fast Delivery System*).

A UGPSL trabalha em parceria com o serviço de aprovisionamento e é responsável pela aquisição de medicamentos e produtos de saúde. No sistema informático estão parametrizados os indicadores de gestão que geram o ponto de encomenda dos vários produtos de saúde e medicamentos. Diariamente, os administrativos efetuam os pedidos de compra que são posteriormente validados pelos farmacêuticos dessa unidade. Após a validação, o serviço de aprovisionamento emite uma nota de encomenda que é enviada aos fornecedores. A gestão também tem a responsabilidade de efetuar os procedimentos de inutilizações e devoluções ao fornecedor, bem como outros procedimentos considerados relevantes para a otimização do circuito do medicamento no hospital.

Durante o período de estágio e em horário pós-laboral assisti a uma sessão de formação sobre o Trastuzumab Deruxtecana no tratamento de doentes com cancro da mama HER2 + irredutível e/ou metastático. Assisti também a sessões com o intuito de sensibilizar utentes e profissionais de saúde no âmbito do Dia Mundial da Segurança do Doente.

3. Exemplos de atividades desenvolvidas.

3.1. Atividade nº 1

Título: Pesquisas realizadas no âmbito da reunião da CFT

Contextualização: Durante o meu estágio em farmácia hospitalar presenciei duas reuniões da Comissão de Farmácia e Terapêutica, reuniões que necessitam de um estudo e preparação prévia que também tive a oportunidade de participar. Com o intuito de complementar o meu estudo e dar suporte a esta comissão foi-me sugerido realizar uma pesquisa sobre os diferentes medicamentos biológicos eficazes na hidradenite supurativa grave com o objetivo de levantar evidência na utilização *off label* do ustecinumab e verificar se existem alternativas terapêuticas para além do adalimumab e infliximab já instituídas. Para um outro caso foi também efetuada uma pesquisa para avaliar a evidência do esquema posológico *off label* (a cada 20 dias) com o secukinumab na artrite psoriática.

Desenvolvimento/intervenção: A hidradenite supurativa (HS), também conhecida como *acne inversa*, é uma condição inflamatória crónica e debilitante da pele [2,4]. Ainda não é bem compreendida a fisiopatologia da doença, mas sabe-se que ocorre uma oclusão do folículo piloso, seguida de rutura que desencadeia uma resposta por parte do sistema imunitário [5]. Para tratamento desta doença é preciso ter em consideração vários fatores, nomeadamente, a gravidade da doença e extensão, comorbilidades e fatores desencadeadores da doença e os tipos de lesões. Em situações de doença moderada ou grave pode ser necessário atuar com terapia biológica. O adalimumab é atualmente o único anticorpo aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* (EMA) para esta doença [6]. No entanto, de acordo com as evidências o adalimumab e o infliximab são ambos efetivos no tratamento da HS [7]. Os fármacos adalimumab, infliximab e etanercept têm sido utilizados para tratar doentes com HS grave. Todos eles atuam como inibidores do TNF α [8]. Mas acresce a pesquisa por novas opções terapêuticas, visando diferentes citocinas específicas envolvidas na doença. Os fármacos mais promissores em ensaios de fase III são os anticorpos anti-IL-17, secukinumab e bimekizumab. Em fase II encontra-se o bermekimab, anti-IL-1 com resultados positivos. O ustecinumab é um fármaco que atua neutralizando a IL-22 e IL-23 que apesar de indicar resultados encorajadores necessita de

maiores evidências sobre a sua eficácia. ^[9,10] Na tabela 2 estão identificadas as moléculas alvo e os respetivos fármacos biológicos que têm sido investigados ^[9].

Tabela 2: Resumo da terapêutica biológica para a hidradenite supurativa. Adaptado de ^[9].

Molécula	Medicamento
TNF- α	Adalimumab, IFX, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab
IL-17	Secukinumab, Brodalumab, Bimekizumab, Ixekizumab, CJM112
IL-12/23	Ustekinumab
IL-23	Guselkumab, Risankizumab, Tildrakizumab
IL-1	Anakinra, Bermkimab, Canakinumab
Inibidores PDE-4	Apremilast
Inibidores do Complemento C5a	IFX-1, Avacopan
Inibidores JAK	Tofacitinib, INCB054707, Upadacitinib
anti-CD40	Iscalemab
anti-IL36	Spesolimab, Ismidolimab
anti-CXCR1 and CXCR2	LY 3041658
Inibidor de hidrólase LTA4	LYS 006
	KT-474

Num estudo retrospectivo realizado em doentes com HS foi avaliado a tolerabilidade e a sua sobrevivência com a utilização de ustekinumab. O ustekinumab foi considerado uma opção eficaz e segura em doentes com HS refratária e em doentes que apresentavam concomitantemente a doença de Crohn ^[11]. O ustekinumab está aprovado para o tratamento de psoríase e para a doença de Crohn, no entanto, verifica-se que este fármaco pode ser uma opção promissora para doentes de várias condições dermatológicas refratárias às terapias convencionais, nomeadamente, a HS ^[12]. Em suma, para além dos fármacos recomendados para tratamento de HS grave como o adalimumab e o infliximab existem outros fármacos com potencial para melhorar o quadro clínico. Neste caso em particular, o adalimumab e o infliximab não apresentaram respostas favoráveis, sugerindo uma alteração de alvo de tratamento. O ustekinumab a par de outros fármacos biológicos tem demonstrado resultados promissores. Assim, neste caso, a escolha do fármaco para tratamento de HS deverá ter também em consideração o impacto orçamental.

O outro caso é relativo a um doente diagnosticado com artrite psoriática que iniciou tratamento com secukinumab 150mg/ mL solução injetável e em que se verificou uma perda de eficácia antes dos 25 dias propostos para as tomas. Deste modo, foi proposto uma redução do tempo entre as tomas, neste caso, para 20 dias. Assim foi-me sugerido averiguar a possibilidade do esquema posológico deste medicamento poder ser alterado para 20 dias. O secukinumab é um anticorpo monoclonal IgG1/k totalmente humano que se liga seletivamente e neutraliza a interleucina 17A (IL-17A), inibindo a sua interação com o recetor IL-17, que se expressa em vários tipos de células, nomeadamente os queratinócitos ^[13]. O esquema posológico habitualmente recomendado para uma dose de 150 mg/mL é numa fase inicial a administração na semana 0, 1, 2, 3 e 4 e depois numa fase de manutenção a sua administração mensal ^[14]. Não foi encontrada evidência científica na base de dados Pubmed que sugerisse o encurtamento das tomas para 20 dias. Desta forma, é recomendado encontrar uma outra alternativa terapêutica.

Conclusão: Esta atividade permitiu-me perceber a dificuldade em garantir uma utilização adequada e segura de alguns medicamentos. No entanto, ficou compreendido que para cada caso ou para cada proposta terapêutica que é encaminhada para a CFT é importante analisar se o fármaco apresenta uma Autorização de Introdução no Mercado (AIM) e se ainda não estiver a ser comercializado se existe um Programa de Acesso Precoce (PAP) que permita a sua utilização. Para o efeito é necessário efetuar um pedido de autorização de utilização excecional (AUE). É importante averiguar as indicações terapêuticas do fármaco, se é uma terapêutica *on-label* ou *off-label*, se *off-label* é importante apresentar evidência científica que justifique a utilização do fármaco. É igualmente importante verificar o relatório de financiamento público e analisar o custo-efetividade com base nas conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica. Esta vertente de farmácia clínica tem demonstrado ser fulcral para garantir o acesso ao medicamento mais adequado a cada situação.

3.2. Atividade nº 2

Título: Descrição do projeto-piloto Farma2Care

Contextualização: O projeto-piloto Farma2Care desenvolvido no CHUSJ consiste na dispensa de medicação, habitualmente cedida nas Farmácias Hospitalares, em Farmácias Comunitárias. Com o propósito de informar e esclarecer possíveis dúvidas aos utentes abrangidos pelo projeto, foi-me sugerido a elaboração de um panfleto. Este deveria dirigir-se aos doentes elegíveis para o programa, com pontos úteis a ter em consideração na sua participação no projeto. Também, e devido à sua grande relevância para tornar o “SNS com respostas de proximidade, mais ajustadas às necessidades da população”, foi-me sugerido aprofundar e conhecê-lo melhor. Para tal, fui verificar como eram realizados os pedidos de adesão ao programa no âmbito da farmácia de ambulatório e também como é efetuada a gestão dos *stocks* pedidos aos fornecedores para os distribuidores, na unidade de Gestão de Produtos de Saúde e Logística. Foi pesquisada a sua importância e as ambições futuras do projeto.

Desenvolvimento/intervenção: O Farma2Care é um projeto desenvolvido no CHUSJ, em parceria com a Associação Nacional de Farmácias (ANF), a Ordem dos Farmacêuticos (OF) e a Associação de Distribuidores Farmacêuticos (ADIFA). Este projeto foi iniciado a 1 de dezembro de 2019 e permite a dispensa de medicamentos em farmácia comunitária que eram, anteriormente, apenas dispensados em farmácia hospitalar ^[15]. O projeto visa, assim, evitar que os doentes efetuem uma deslocação ao CHUSJ que fatores como, distância, limitação motora ou questões económicas, possam limitar o cumprimento do regime terapêutico ^[16]. Em 2019, este projeto envolveu doentes com infeção pelo VIH/Sida, abrange atualmente também, doentes com patologia oncológica da mama e esclerose múltipla ^[15]. Inicialmente, o projeto contemplava as farmácias comunitárias dos distritos do Porto, Braga e Viana do Castelo, com a inclusão da distribuição das terapêuticas para o Cancro da Mama e Esclerose Múltipla, concomitantemente, o projeto foi alargado para farmácias comunitárias dos distritos de Aveiro, Viseu, Bragança e Vila Real ^[17].

De uma forma sucinta, o doente em comunicação com a Farmácia de Ambulatório escolhe a Farmácia Comunitária em que pretende receber a medicação. O hospital, nomeadamente, a unidade de Gestão de Produtos de Saúde e Logística adquire ao(s) titular(es) de AIM (TAIM) *stock* necessário para o abastecimento dos medicamentos em ambulatório. Os TAIM procedem à entrega da quantidade mensal necessária nos distribuidores previamente identificados por cada uma das Farmácias (relação Distribuidor-Farmácia). O fluxo financeiro continua a ser efetuado entre o hospital e os TAIM. Os distribuidores procedem à entrega dos

medicamentos nas farmácias aderentes ao projeto, mediante encomenda com base na prescrição médica, estando prevista a devolução de produtos não dispensados com reintegração de *stock* no Distribuidor e/ou devolução ao CHUSJ/TAIM. As Farmácias procedem à dispensa de medicamento ao abrigo do projeto-piloto, de acordo com um protocolo de intervenção farmacêutica. ^[18,19]

Mensalmente, a UGPSL faz o levantamento dos medicamentos necessários para dispensa em farmácia comunitária, tendo em conta os participantes aderentes ao projeto, as suas prescrições, as datas da primeira dispensa prevista e o *stock* de segurança definido (10% da quantidade mensal apurada). Seguidamente, faz a encomenda ao TAIM das quantidades necessárias e informa sobre a necessidade de distribuição deste *stock* diretamente ao distribuidor ^[18,19].

Desde a sua implementação até setembro de 2021, o programa abrangeu 1.128 pessoas que vivem com doença, com seguimento de 1.082 através de 292 farmácias comunitárias. As patologias englobadas no projeto estão distribuídas da seguinte forma: 75% são doentes com cancro da mama, 16% doentes com esclerose múltipla e 9% são doentes com VIH ^[20].

Durante o decorrer do projeto verificaram-se algumas limitações, nomeadamente: na comunicação entre os diversos intervenientes, na integração tecnológica complexa, sendo que apenas Farmácias Comunitárias com SIFARMA são elegíveis para o projeto e apenas Farmácias da região norte. Também surge a necessidade de formação prévia por parte dos farmacêuticos comunitários sobre as patologias e terapêutica associada, pois não fazem parte da rotina da farmácia. Os doentes inseridos no projeto apresentam uma perceção de menor privacidade da sua situação clínica em relação à sociedade ^[20]. Todas as limitações verificadas são alvo de análise com o intuito de melhorar o projeto.

Para futuro, prevê-se a disponibilização de uma consulta farmacêutica, vertente essencial à garantia da qualidade do serviço prestado a estes doentes, cujo modelo ainda está em estudo. Também se pretende o alargamento a outras patologias e áreas geográficas, proporcionando um seguimento hospitalar mais próximo dos doentes ^[20].

Conclusão: Durante a pandemia, este projeto foi uma mais-valia, foi impulsionado e demonstrou as suas vantagens, nomeadamente, melhorando a acessibilidade ao medicamento, e, por conseguinte, a qualidade de vida do doente.

O desenvolvimento deste trabalho de pesquisa e de observação permitiu-me verificar que o contributo do farmacêutico hospitalar é transversal a todo o processo. Este é um modelo de sucesso e que pode ser ampliado a outras áreas geográficas, bem como a outros hospitais. No entanto, devido às limitações operacionais anteriormente mencionadas, é importante existir coordenação entre todos os intervenientes, desde o médico que prescreve ao farmacêutico que dispensa.

3.3. Atividade nº 3

Título: Auxiliar na atualização do protocolo de inutilizações e devolução ao fornecedor e participar na elaboração do protocolo de receção de encomendas.

Contextualização: Os procedimentos servem para orientar e uniformizar formas de trabalho que são essenciais na rotina de uma empresa ou instituição. Os procedimentos, ao longo dos anos, devem ser atualizados porque há sempre uma necessidade de melhoria contínua. São efetuadas alterações, de modo a otimizar e rentabilizar

os vários serviços. Assim, foi-me sugerido o auxílio na atualização do procedimento de inutilizações e devolução ao respetivo fornecedor, bem como no procedimento de receção de encomendas.

Desenvolvimento/intervenção: No CHUSJ são movimentadas grandes quantidades de medicamentos, diariamente. Inevitavelmente, durante o circuito de distribuição do medicamento ocorrem quebras e embalagens danificadas. Assim, os medicamentos e produtos de saúde que se encontram inadequados para utilização devem cumprir o protocolo com os procedimentos a seguir para a sua posterior incineração. Também surgem situações em que o prazo de validade está quase a expirar, e por isso, tenta-se efetuar uma devolução do medicamento ou produto de saúde, quando aplicável, ao respetivo fornecedor. Para a realização da atualização do anterior protocolo foi necessário compreender o modo como os vários TSTD efetuam as devoluções e as inutilizações dos medicamentos e produtos de saúde. Para tal, foi necessário entrar em contato com os TSTD responsáveis pela verificação dos prazos de validade dos diferentes serviços e confirmar todos os passos inerentes para a realização das devoluções aos SFA, bem como as inutilizações, junto dos farmacêuticos da UGPSL. Também contactei com a administrativa responsável por efetuar as devoluções ao fornecedor para compreender todo o processo que está subjacente.

Para a elaboração dos procedimentos de receção de encomendas dirigi-me ao armazém 13, local onde se efetua a receção e observei todas as etapas necessárias para rececionar as várias encomendas que são, posteriormente, transportadas para os diferentes armazéns. Acompanhei o TSTD a efetuar a receção ao transportador das encomendas do dia. Seguidamente sucederam as seguintes etapas: receção de mercadorias pela administrativa (o), triagem realizada pelo TSTD, que separa as várias embalagens por armazém, tendo em consideração as rotas a serem efetuadas durante o dia e descomissionamento do produto no sistema de verificação – MVO. É importante ressaltar que a triagem deve ser executada com base na prioridade e urgência de entrega nos diferentes armazéns.

Os vários armazéns encontram-se identificados através de números. Assim, o armazém 11 corresponde à Farmácia Central, o armazém 12 corresponde à UMC, o armazém 13 corresponde ao local de entrada de encomendas e armazenamento de soros, o armazém 18 corresponde à UFinha, o armazém 20 corresponde à UFA e o 21 à UCPC. Em cada armazém efetua-se a entrada do produto (que deverá ser sempre acompanhado com a guia de entrada) no sistema informático.

Conclusão: Com o auxílio na elaboração dos dois protocolos tive a oportunidade de verificar diferentes formas de como proceder, neste caso, às inutilizações e devoluções ao fornecedor, consoante o sistema de distribuição dos medicamentos. Esta atividade obrigou-me a estar atenta aos detalhes (que por vezes ignorámos) e transcrever de forma sucinta o que verificava na prática, competências essenciais no exercício farmacêutico.

3.4. Atividade nº 4

Título: Gases medicinais – importância e funcionamento do circuito no CHUSJ

Contextualização: No decorrer do meu estágio hospitalar verifiquei que a unidade de Gestão de Produtos de Saúde e Logística dos SFA era responsável pela aquisição e gestão de *stocks* dos gases medicinais. Nesta unidade foi-me também apresentado o funcionamento do circuito, bem como a importância do farmacêutico hospitalar na garantia da qualidade, segurança e eficácia dos gases medicinais para dispensa aos doentes. Este grupo farmacoterapêutico não está presente no plano curricular ao longo do percurso académico do mestrado integrado em ciências farmacêuticas. Assim, achei bastante pertinente aprofundar este tema porque a

responsabilidade do farmacêutico com a dispensa dos gases medicinais é semelhante a qualquer outro medicamento e/ou dispositivo médico.

Desenvolvimento/intervenção: Os gases medicinais “são gases ou misturas de gases, liquefeitos ou não, destinados a entrar em contacto direto com o organismo humano e desenvolvendo uma atividade em conformidade com a de um medicamento, designadamente pelos seus usos em terapias de inalação, anestesia, diagnóstico in vivo ou para conservar ou transportar órgãos, tecidos ou células destinadas a transplantes, sempre que em contacto com estes ^[21].” Esta definição sobre os gases medicinais encontra-se descrita, pela primeira vez, na publicação do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto “Estatuto do Medicamento”. Essa publicação de 2006 ressalva que os gases medicinais devem satisfazer as exigências técnicas mencionadas na Farmacopeia Portuguesa ou, perante a sua ausência, na Farmacopeia Europeia. Os gases medicinais estão também sujeitos ao cumprimento das boas práticas de fabrico e distribuição ^[22]. A 21 de fevereiro de 2008 é aprovado o regulamento dos gases medicinais através da Deliberação n.º 056/CD/2008. O regulamento define as normas relativas ao acondicionamento, primário ou secundário, à rotulagem, ao folheto informativo, à direção técnica, ao transporte, à distribuição, à comercialização, ao fornecimento e à entrega domiciliária a doentes de gases medicinais ^[24]. Contudo, estes para além de serem classificados como medicamentos também podem ser dispositivos médicos, consoante a indicação de utilização ^[23].

Os gases medicinais com AIM em Portugal são, nomeadamente, o ar medicinal, o oxigénio (O_2); protóxido de azoto (N_2O); protóxido de azoto + oxigénio ($N_2O + O_2$); óxido nítrico (NO) e Xénon (Xe). Os gases medicinais classificados como dispositivos médicos em Portugal são o azoto líquido (N_2), o dióxido de carbono (CO_2), o octafluoropropano (C_3F_8), o hélio líquido (He) e o hexafluoreto de enxofre (SF_6).^[22] No CHUSJ são requisitados o oxigénio 100% de diferentes volumes; oxigénio 22.66-22.83 % (ar medicinal) e protóxido Azoto.

O ar medicinal é uma mistura de gases incolor e inodora constituída por azoto e oxigénio não apresentando propriedades potencialmente perigosas. No Hospital é efetuada a produção de ar medicinal recorrendo a misturadores ou compressores. O ar medicinal apresenta uma concentração de oxigénio idêntica à do ar atmosférico, aproximadamente 21% e 79% de azoto ^[22]. Esta concentração em oxigénio é a necessária para suprir as necessidades metabólicas de indivíduos saudáveis ^[25]. A utilização desta mistura deve-se principalmente, pela sua concentração em oxigénio e suas propriedades ^[22]. O ar medicinal está indicado em ventilação e/ou anestesia, como fonte de fluxo de gás fresco, a fim de criar uma oxigenação adequada ^[26]. É assim substituto do ar atmosférico sempre que necessário ^[22].

Contudo, muitas vezes o organismo necessita de quantidades de oxigénio superiores à do ar ambiente para manter o metabolismo aeróbio e o normal funcionamento celular. Este processo é denominado de oxigenoterapia ^[25]. O oxigénio como terapia à pressão normal é indicado no tratamento ou prevenção da hipoxia crónica ou aguda. Para tratamento com oxigénio hiperbárico, que consiste numa oxigenação em câmara a uma pressão superior à atmosférica, aumentado assim a quantidade de oxigénio dissolvido no sangue está indicado para: tratamento de doenças de descompressão, como embolias gasosas e na intoxicação por monóxido de carbono (CO). Como terapia adjuvante está indicado na necrose óssea e necrose muscular por *clostridium* ^[27]. O protóxido de azoto (N_2O) apresenta características analgésicas e anestésicas conforme a dose ^[28].

No circuito dos gases medicinais estão diferentes profissionais envolvidos, o farmacêutico assume um papel preponderante, sendo apoiado pelo Serviço de Instalação e Equipamentos (SIE) e pelos Serviços Clínicos

(SC) e pelas empresas fornecedoras de gases medicinais ^[29]. O farmacêutico hospitalar pode intervir em várias fases do circuito hospitalar até ao utilizador final (doente), como a seleção, aquisição, gestão de *stocks*, receção, armazenamento, distribuição, manuseamento, monitorização farmacoterapêutica e controlo da qualidade, supervisão e imputação de custos ^[22].

Os gases medicinais são acondicionados em cilindros ou em reservatórios criogénicos. Os cilindros são garrafas transportáveis que apresentam um código de cores internacional segundo a norma EN 1089-3:2004. Assim, o corpo do cilindro costuma ser branco e a parte superior apresenta uma cor específica consoante o gás que está armazenado. ^[22]

Os pedidos dos cilindros à empresa fornecedora seguem as mesmas regras que as de outros medicamentos. Desta forma, a reposição de *stock* é efetuada, periodicamente, conforme o consumo e quantidade existente no armazém, gerando a respetiva nota de encomenda, em unidades de cilindros. Todos os cilindros e as válvulas neles instalados estão sujeitos a um controlo de rastreabilidade, de modo, a assegurar a sua localização quando necessário. ^[23] Regularmente, é realizado o levantamento das necessidades das garrafas no CHUSJ, havendo reciclagem destas.

Os gases medicinais são distribuídos por um sistema de distribuição que garante o transporte desde as centrais de armazenamento até às tomadas. Esta rede de distribuição deve cumprir a norma EN 13348, que menciona que as canalizações deverão ser constituídas por cobre ^[30]. Periodicamente, deve-se efetuar o controlo analítico de cada gás nas unidades terminais ^[22].

Conclusão: Este circuito apresenta diferenças quando comparado com os demais medicamentos, ressaltando a importância de formação sobre a relevância dos gases medicinais e sobre o circuito inerente. Adicionalmente, a par dos restantes medicamentos, os farmacêuticos devem estar sensibilizados para instigar o uso racional dos gases medicinais, bem como estarem alerta para identificação de possíveis Problemas Relacionados com os Medicamentos (PRM) prevenindo assim, Resultados Negativos associados com a Medicação (RNM).

3.5. Atividade nº 5

Título: Implementação do sistema de reposição em duplo lote no CHUSJ

Contextualização: A unidade de Gestão de Produtos de Saúde e Logística está responsável por coordenar a implementação do duplo-lote no CHUSJ. Os armários de urgência em duplo lote são uma “aposta clara na uniformização de processos e na libertação dos profissionais de tarefas rotineiras e repetitivas” tornando este sistema uma mais-valia na logística do medicamento a nível hospitalar. Acresce a oportunidade de “uniformizar a identificação dos medicamentos e produtos de saúde em todo o hospital” ^[2]. No âmbito do UGPSL que é o serviço responsável por assegurar a implementação do sistema de reposição em duplo lote foi-me solicitada a exploração do tema.

Desenvolvimento/intervenção: Tem-se vindo a verificar que os processos logísticos nos hospitais são vitais para um bom atendimento e para uma melhor prestação de cuidados de saúde ao doente. A otimização da rede de distribuição dos medicamentos e produtos de saúde é uma grande oportunidade para redução de custos e melhorar o apoio aos doentes ^[31]. Deste modo, a relação custo-eficácia proveniente dessa otimização sem desprezar a qualidade do serviço é cada vez mais tida em consideração ^[32]. Com esse intuito foi implementado o sistema de duplo lote em alguns serviços clínicos prevendo-se o alargamento a todos os serviços no CHUSJ.

O duplo lote é um sistema que como o nome indica está dividido em dois lotes, ou compartimentos colocados contiguamente, que inicialmente se apresentam cheios por um produto (medicamento ou produto de saúde). Em ambos os compartimentos, é colocado um cartão designado por Kanban que significa a requisição de reabastecimento de um produto ^[33]. O Kanban apresenta um código de barras para identificação do medicamento e da quantidade a repor. A ideia deste sistema é utilizar, primeiramente, um dos lotes. Deste modo, a equipa de enfermagem começa a retirar todas as unidades que necessita do primeiro compartimento. Quando o compartimento se encontrar vazio, a equipa de enfermagem deve retirar o Kanban nele contido e colocar numa caixa indicada para o efeito. Pode começar também a retirar as unidades que precisa do segundo compartimento. Em determinados dias da semana um assistente operacional dos SFA procede à picagem dos cartões existentes na caixa com um PDA (*Personal Digital Assistant*) de forma a garantir o reabastecimento dos vários compartimentos vazios dos diferentes serviços. Este sistema tem a vantagem de garantir um abastecimento contínuo da medicação dos diferentes serviços, evitando a rutura dos medicamentos. Também os diferentes compartimentos estão uniformizados por etiquetas de diferentes cores a que correspondem diferentes formas farmacêuticas. A etiqueta verde corresponde a formulações orais (nomeadamente, cápsulas e comprimidos), a etiqueta amarela está indicada para injetáveis e a etiqueta rosa para multidoses e material de penso.

Acompanhei de perto este projeto, de diversas formas. Primeiramente e no âmbito da comemoração do Dia Mundial da Segurança do Doente assisti (dia 15 de setembro) a uma ação de sensibilização para utentes e profissionais de saúde sobre o duplo-lote: o impacto da reformulação da gestão de *stock* dos serviços clínicos. Com esta apresentação e posterior discussão pública sobre o seu impacto com outros profissionais de saúde, nomeadamente, enfermeiros, pude constatar os benefícios para a rentabilização do circuito logístico do medicamento. Para corroborar a apresentação verifiquei que no relatório e contas do CHUSJ de 2021 indicava que 16 serviços já integravam este sistema e que foram poupadas cerca de 78 horas com a aplicabilidade deste ^[2]. Adicionalmente, as equipas de enfermagem reiteraram que apresentavam mais tempo e disponibilidade para exercerem a sua função, cuidar dos doentes.

Por outro lado, acompanhei o TSDT e o assistente operacional na reposição dos compartimentos vazios inserindo também o Kanban, essencial para nova requisição. Também auxiliei na reestruturação física do sistema de duplo lote dos soros em dois serviços clínicos, bem como na avaliação das quantidades realmente necessárias a colocar nos diferentes compartimentos.

Conclusão: A implementação deste sistema no hospital acarretou, inicialmente uma maior necessidade e esforço por parte dos recursos humanos para efetuar a alteração dos armários e respetivos compartimentos. No entanto, depois de cumprida a tarefa verificou-se uma maior rentabilidade de todo o processo. O impacto desta implementação em vários serviços foi positivo, quer a equipa responsável pela reposição dos *stocks*, quer a equipa de enfermagem avaliaram favoravelmente o projeto.

Seção B – Farmácia Comunitária

1. Contextualização do estágio curricular

O estágio em Farmácia Comunitária (FC) decorreu na Farmácia Avenida (FA), localizada na Avenida Alcaldes de Faria, número 293, na freguesia de Arcozelo, no concelho de Barcelos, distrito de Braga. O estágio teve início no dia 2 de novembro e terminou no dia 28 de fevereiro, perfazendo um total de quatro meses. O horário habitual de funcionamento da FA é das 8h30 às 20h30 de segunda a sexta-feira e ao sábado das 8h30 às 19h00. De 10 em 10 dias a FA encontra-se aberta durante 24 horas prestando um serviço de caráter permanente, de acordo com uma calendarização estabelecida para as farmácias do concelho de Barcelos. O horário acordado para a realização do estágio foi das 9h00 às 13h e das 14h às 17h durante segunda e sexta-feira, perfazendo um total de 35 horas semanais.

A FA encontra-se numa localização privilegiada na cidade de Barcelos, central, movimentada, residencial, próxima de vários estabelecimentos comerciais e de uma unidade de saúde, a Unidade de Saúde Familiar (USF) de Santo António. A sua localização favorece, assim, a passagem de utentes da unidade de saúde à farmácia, como também os vários residentes na zona envolvente permitindo uma assiduidade e fidelização dos mesmos. Por outro lado, são também bastantes os “clientes” pontuais e de “passagem” que recorrem à FA, sendo desta forma, uma farmácia diversificada e de grande afluência.

O acesso à FA está adaptado a pessoas com mobilidade reduzida e informações relevantes para o utente estão afixadas na porta principal. O espaço interior encontra-se dividido em diferentes áreas, bastante amplas, que asseguram a melhor prestação de cuidados de saúde à população. Na área de atendimento ao público encontram-se expostos vários produtos, nomeadamente de nutrição infantil, puericultura, dermocosmética, dispositivos médicos, suplementos alimentares e higiene oral. Atrás dos balcões de atendimento (estão disponíveis quatro balcões de atendimento) encontram-se vários Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), organizados de acordo com os diferentes problemas de saúde (sono, obstipação, gripe e constipação, dores musculares, etc.) ou outras categorias como imunidade. A FA dispõe de dois gabinetes, um geralmente utilizado para a determinação dos parâmetros bioquímicos e para as consultas de nutrição e o outro para a administração de injetáveis e realização das consultas de podologia. Apresenta uma área para a receção das encomendas, um laboratório adaptado para a preparação de medicamentos manipulados e para a preparação individualizada da medicação (PIM). Há ainda um quarto de descanso, o gabinete da direção técnica e um armazém onde são armazenados todos os produtos em excesso ou por questões de dimensão não são passíveis de serem armazenados no *robot BD ROWA™*. O software utilizado na FA é o Sifarma® - módulo de atendimento e o antigo Sifarma 2000® desenvolvido pela Global Intelligent Technologies (Glintt). O Sifarma 2000® é usado essencialmente na gestão de encomendas e na otimização do processo de atendimento e o Sifarma® - módulo de atendimento usado, preferencialmente, como o nome indica, no atendimento.

A FA disponibiliza vários serviços, nomeadamente a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos (pressão arterial, glicémia, triglicéridos e colesterol total), administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV), realização de testes rápidos de antigénio (TRAg), a PIM, determinações de peso, altura e índice de massa corporal e dispõe de consultas de nutrição (semanalmente) e de podologia (quinzenalmente).

A FA faz parte do grupo Alphega uma rede de farmácias independentes que apresenta como objetivo assegurar a sustentabilidade e o desenvolvimento do negócio nas farmácias aderentes.

A equipa da FA é constituída por quatro farmacêuticos incluindo a diretora técnica, Dra. Paula Lamela, quatro técnicos de farmácia, uma administrativa, e uma auxiliar da limpeza. Durante todo o período de estágio tive o apoio de toda a equipa e a oportunidade de estar envolvida em todas as atividades efetuadas na FA.

2. Cronograma de atividades e sua explicação

Tabela 3: Cronograma das atividades realizadas durante o estágio em Farmácia Comunitária

Atividades	Período			
	Novembro	Dezembro	Janeiro	Fevereiro
Receção e armazenamento de encomendas (medicamentos e produtos de saúde)				
Controlo de prazos de validade				
Recolha VALORMED				
Participação numa ação de sensibilização				
Participação de um manipulado				
Gestão de reservas				
Medição de parâmetros bioquímicos				
Medição da pressão arterial				
Preparação individualizada da medicação				
Devoluções e regularização de notas de crédito				
Observação do atendimento				
Atendimento com supervisão				
Atendimento autónomo				
Formações				
Projeto I				
Projeto II				

Durante o estágio curricular em FC realizei as atividades supracitadas na **tabela 1**.

No mês de janeiro, foi-me apresentada a farmácia e o seu modo de funcionamento, bem como o conhecimento das normas sobre as boas práticas farmacêuticas para a farmácia comunitária.^[34] O meu primeiro contato com o medicamento e produtos de saúde, bem como a perceção dos mais requisitados pelos utentes foi iniciado desde o primeiro dia e no decorrer da primeira semana com a realização do armazenamento das encomendas. Este armazenamento foi efetuado através da introdução individual dos medicamentos no *robot* e que automaticamente os arrumava nos espaços livres das prateleiras existentes para o efeito. A arrumação dos excedentes ou de grande dimensão era efetuada no armazém por ordem alfabética e tendo em consideração a divisão existente entre os medicamentos genéricos e os de marca. O armazenamento foi baseado no método “*first-expired, first-out*” e “*first-in, first-out*”. Neste armazém eram também armazenados suplementos alimentares, produtos de dermocosmética, puericultura, higiene oral, entre outros. Na primeira semana também armazenei os medicamentos dispensados para os lares para a realização da PIM no respetivo local de arrumo, por ordem alfabética.

Tive também o primeiro contato com a receção de encomendas e a respetiva confirmação, primeiramente fui auxiliada por um membro da equipa e durante o decorrer do estágio fui ganhando autonomia

na realização desta tarefa. A FA recorre, principalmente, a dois fornecedores a Alliance Healthcare®, principal fornecedor, que efetua entregas duas vezes por dia (de manhã e à tarde) e a Medicanorte®. Quando necessário são também efetuadas encomendas instantâneas para responder às necessidades dos utentes de forma célere. No primeiro mês também verifiquei os prazos de validade e recolhi produtos cujo prazo se encontrava próximo a expirar. A FA é responsável pela PIM de seis lares do concelho de Barcelos. Também participei nas várias fases necessárias à sua conclusão e que serão descritas na atividade número 2 deste relatório.

Logo no primeiro mês iniciei o meu contato com o público através da medição da pressão arterial e da observação de atendimentos realizados pela equipa da farmácia. Esta observação permitiu-me compreender toda a dinâmica de os atendimentos, como qual deveria ser a melhor abordagem e as questões que deveriam ser colocadas para cada pessoa e situação. Foi possível também compreender o funcionamento do Sifarma® para realizar a dispensa do medicamento o melhor possível.

No mês de dezembro efetuei a preparação de um manipulado, uma pomada de vaselina com enxofre a 5% para o tratamento da sarna. Contudo, a maioria dos manipulados solicitados à farmácia são encaminhados para uma farmácia especializada na sua preparação. Foi também preenchida a respetiva ficha de preparação e rótulo. A sua execução respeitou as boas práticas de fabrico de manipulados.^[35]

A atividade mais desafiante foi começar a efetuar atendimentos, inicialmente supervisionada e, posteriormente, de forma autónoma. Foi desafiante porque exige uma escuta atenta, um raciocínio lógico e interligação do conhecimento, conhecimento do Sifarma® e conhecimento de situações particulares como descontos a determinadas entidades com protocolo com a farmácia, nomeadamente, a casa da Casa do Professor e a Santa Casa de Misericórdia, bem como a aplicação de planos como é exemplo o Serviço de Assistência Médico-Social do Sindicato de Bancários do Norte (SAMS Norte – SBN). Destaco também a dispensa de psicotrópicos e estupefacientes que apresentam uma legislação particular e o procedimento de dispensa é ligeiramente diferente. Os medicamentos que mais dispensei foram os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) com prescrição eletrónica desmaterializada e aqui saliento a importância de incentivar a adesão a terapêutica. A dispensa de MNSRM exigiu um estudo prévio, pois várias situações surgiram, desde utentes que pediam um medicamento concreto (automedicação), ou pediam um medicamento e também aconselhamento, ou pediam expressamente ajuda na escolha do medicamento para o seu problema de saúde (indicação farmacêutica). Saliento a afirmação da Organização Mundial de Saúde (OMS) que “Os farmacêuticos desempenham um papel fundamental na assistência, dispensa e informação sobre os medicamentos disponíveis para a automedicação; ... devem ser capazes de ajudar o doente a escolher a automedicação apropriada e responsável, ou quando for necessário, encaminhar o doente para o médico”. Sempre que exercia indicação farmacêutica confirmava o meu aconselhamento com um farmacêutico ou técnico. Saliento também a importância da empatia em cada atendimento e a confiança com que transmitimos a informação de forma a promover uma boa adesão por parte do utente.

Apesar de não ter dispensado nenhum medicamento no âmbito do programa Farma2Care, programa que permite dispensar medicamentos habitualmente cedidos na Farmácia Hospitalar em farmácia comunitária, a FA tem utentes que recorrem a este programa.

Também tive o privilégio de assistir a formações ministradas por outras entidades, nomeadamente dos laboratórios Biocyte e Cantabria Labs que me permitiram conhecer os seus produtos e as situações em que devem ser aconselhados. Assisti também a uma formação sobre o programa EZFY, o qual a FA é aderente e

que visa acompanhar o doente de forma a gerar evidencia que a terapêutica farmacológica instituída é realmente segura e efetiva.

3. Exemplos de atividades desenvolvidas.

3.1. Atividade nº 1

Título: Ações de sensibilização num ginásio feminino sobre várias temáticas no âmbito da promoção da saúde.

Contextualização: Num registo de proximidade a Farmácia Avenida (FA) efetua, frequentemente, ações de sensibilização sobre diversas temáticas consideradas pertinentes quer pela farmácia, quer pelas utilizadoras do ginásio feminino *Body&Mind* localizado na mesma avenida do que a farmácia. Com o intuito de consciencializar e promover para uma melhor qualidade de vida da população em que esta se encontra inserida, a FA considerou relevante criar sinergismos num local onde as pessoas procuram aumentar a sua qualidade de vida (com a diminuição do sedentarismo e o exercitar do físico). Assim, num ambiente em que a maioria das pessoas se encontram motivadas para potenciar a sua saúde o farmacêutico desempenha um elo entre o conhecimento essencial para promover mudanças, hábitos de vida mais saudáveis, um maior autocuidado e a energia indispensável para que haja as ações realmente necessárias por parte das pessoas para que essa potenciação da saúde realmente aconteça. Deste modo, o farmacêutico apresenta também um papel na promoção da saúde de uma população. Posto isto, considere bastante relevante o meu envolvimento, auxílio e participação numa destas ações de sensibilização em local extra farmácia.

Desenvolvimento/intervenção: O mês de novembro é o mês escolhido para efetivar a campanha conhecida como novembro azul. Esta campanha visa promover, junto da população masculina, uma rotina anual de consultas médicas a partir dos 45 anos, consciencializando assim, para a saúde do homem. O foco são as doenças que atingem a população masculina, nomeadamente as mais prevalentes, como o cancro da próstata [36]. Desta forma, e apesar do ginásio ser feminino optou-se por uma ação de sensibilização intitulada Cancro da Próstata, porque a mulher nos mais variados papéis como, esposa, irmã, tia, mãe, amiga, etc. tem uma influência muito positiva para sensibilizar o homem sobre o assunto e encorajar a alterar hábitos e a rastrear, prevenindo assim esta problemática. A ação de sensibilização com uma duração de 15 a 20 minutos teve como pontos principais a caracterização do órgão, o modo de deteção de problemas relacionados com a próstata, o diagnóstico de cancro, os sintomas, os vários fatores de risco e o tratamento que é efetuado. A sessão foi terminada com o testemunho de um caso familiar e na troca de ideias sobre a temática.

O cancro da próstata é o segundo cancro mais comum no homem em todo o mundo e o quarto em geral, no ano de 2020 [37]. Em Portugal, o cancro da próstata é o tipo de cancro que mais afeta os homens [38]. No entanto, quando a doença apresenta sintomas, normalmente, já se encontra numa fase avançada, sendo por isso, extremamente relevante o rastreio da população masculina, porque permite identificar o problema numa fase ainda curável [39]. Pode assim ser realizado uma análise clínica para o antígeno específico da próstata (PSA) e um exame rectal digital – toque rectal. O PSA é uma glicoproteína secretada pelas células endoteliais da próstata. Esta glicoproteína pode ser encontrada no sêmen como na corrente sanguínea. A análise clínica para o PSA efetuada ao sangue permite verificar os níveis de PSA em que o indivíduo necessita de realizar mais testes, normalmente valores acima de 4 ng/mL, para confirmar a doença. Contudo, o PSA é uma glicoproteína específica da próstata e não específica de cancro da próstata, por isso, níveis mais elevados de

PSA não significam uma patologia maligna. Outras patologias como hiperplasia benigna da próstata ou prostatite poderão ser problemas associados a níveis elevados de PSA.^[40] O PSA, em circulação, pode-se ligar a proteínas ou pode estar na sua forma livre. Vários estudos mostram que o PSA livre apresenta valores mais baixos no cancro da próstata comparativamente com a hiperplasia benigna da próstata sugerindo que a avaliação dos níveis de PSA livre é um bom marcador de diagnóstico.^[41] Contudo, quando os níveis de PSA se encontram mais elevados o médico pode encaminhar o indivíduo para a realização de uma biópsia para diagnóstico de cancro ^[42].

Existem vários fatores de risco para o desenvolvimento da doença e que são importantes ter em consideração, nomeadamente a idade da pessoa, história familiar, raça, a dieta praticada, determinadas alterações da próstata, entre outros. ^[43] O aumento da idade parece ser o fator de risco mais proeminente para o desenvolvimento da doença, sendo que a grande incidência da doença é em homens mais velhos (com mais de 65 anos). ^[44,45] Apesar dos agentes causadores da doença serem desconhecidos acredita-se, assim, que uma interação complexa entre os vários fatores de risco como uma dieta rica em gorduras, predisposição genética para a doença, a idade e fatores hormonais possam desencadear o desenvolvimento do cancro.^[45]

A grande maioria dos cancros da próstata são diagnosticados em homens sintomáticos. Os sintomas mais comuns são: sintomas do trato urinário inferior, como disfunção erétil, fluxo urinário fraco ou intermitente, hematuria (sangue na urina), dificuldade em parar ou iniciar a micção, noctúria (acordar várias vezes durante a noite para urinar), vontade de urinar com muita frequência e sensação de ardor ou dor ao urinar. Contudo, estes sintomas podem-se correlacionar com outros problemas, como a hiperplasia benigna da próstata e prostatite. ^[46]

O tratamento para este tipo de cancro varia consoante o grau de severidade da doença, sendo também uma doença bastante heterogénea e, por isso, com diversas formas de tratamento. A heterogeneidade clínica da doença é um reflexo da sua heterogeneidade molecular e da plasticidade da linhagem de células, como é o caso da transição epitélio-mesenquimal que é um importante mecanismo de resistência à terapia e progressão tumoral. Porém, os níveis de PSA, os estágios clínicos e o *Score de Gleason* da biópsia são os principais parâmetros utilizados para diferenciar os doentes em categorias de risco e decidir sobre a terapia mais apropriada. ^[47] O tratamento pode envolver a cirurgia, radioterapia, hormonoterapia ou apenas observação (nos casos de baixo risco de forma a evitar os efeitos negativos do tratamento). ^[48]

Em suma, o rastreio através da avaliação dos níveis de PSA leva a um aumento de diagnósticos de cancro da próstata, contudo, estudos efetuados constataam que o rastreio do cancro da próstata ainda é controverso, que pode resultar num pequeno benefício na mortalidade específica da doença ao longo de 10 anos, mas que não melhora a mortalidade geral. ^[49]

Salienta-se ainda que o estudo deste cancro, como outros, estão em constante evolução e novas abordagens estão continuamente a serem implementadas na prática clínica. Uma nova perspetiva sobre a fisiopatologia do cancro da próstata avalia as evidências interdisciplinares existentes sobre o envelhecimento da próstata a nível celular e como a compreensão do envelhecimento da testosterona, o envelhecimento vascular e o envelhecimento inflamatório poderão permitir o desenvolvimento de estratégias para a prevenção precoce desta doença. ^[50] Mais estudos serão necessários para a combater.

Conclusão: As utilizadoras do ginásio *Body&Mind* apreciam bastante estas ações de sensibilização podendo aprender e adquirir competências necessárias para melhorar a sua saúde e dos demais. As várias temáticas

proporcionaram momentos de partilha entre utilizadoras e profissionais de saúde (farmacêuticos), culminando em aprendizagem para ambas as partes. O papel do farmacêutico na busca da melhor informação, mais atualizada e completa é constante, sendo estas ações uma boa forma de colocar em prática todo o conhecimento adquirido.

3.2. Atividade nº 2

Título: Preparação individualizada da medicação na FA

Contextualização: A FA é responsável pela preparação individualizada da medicação (PIM) para 6 lares do concelho de Barcelos. Todo o processo envolve um conjunto de etapas que são efetuadas na farmácia e que exigem um grande dispêndio de tempo, no entanto, esta atividade apresenta um conjunto de vantagens para cada utente, bem como para as instituições envolvidas. A PIM permite assegurar uma utilização segura dos medicamentos com uma menor probabilidade de erros e troca de embalagens. Deste modo, este serviço farmacêutico auxilia uma população envelhecida com uma maior percentagem de doentes polimedicados contribuindo também assim, para um serviço de natureza comunitária. Durante o decorrer do meu estágio, auxiliei nas diferentes etapas necessárias para a concretização da PIM, e por isso, considerei relevante a aprofundamento desta como um serviço farmacêutico de grande utilidade para as pessoas.

Desenvolvimento/intervenção: O envelhecimento da população “está prestes a tornar-se uma das transformações sociais mais significativas do século XXI”. Praticamente todos os países do mundo estão a verificar um aumento do número e proporção de pessoas idosas nas suas populações. ^[51] De acordo com dados do *World Population Prospects: the 2019 Revision*, até 2050, uma em cada seis pessoas no mundo terá mais de 65 anos (16%), acima de uma em cada onze em 2019 (9%). No caso da Europa e América do Norte, uma em cada quatro pessoas poderá ter 65 anos ou mais. Prevê-se, também, que o número de pessoas com 80 anos ou mais triplique desde 2019 até 2050, passando de 143 milhões para 426 milhões. ^[52] Desta forma, o número de idosos vai aumentar. O envelhecimento, a nível biológico, é explicado pelo resultado do impacto da acumulação de uma grande variedade de danos moleculares e celulares ao longo do tempo. Estes danos irão resultar numa diminuição gradual da capacidade física e mental e num risco crescente de doença. Várias condições são comuns na velhice, como perda auditiva, cataratas, dor nas costas e pescoço e osteoartrite, doença pulmonar obstrutiva crónica, diabetes, depressão e demência. ^[53] Assim, com o envelhecimento aumenta também o número de doenças crónicas e a necessidade da utilização de medicamentos para o seu controlo. ^[54] A maioria das pessoas idosas usa pelo menos um medicamento prescrito. ^[55] Desta forma, a polimedicação é uma prática comum nesta faixa etária e que pode acarretar problemas relacionados com a medicação (PRM) devido ao maior risco de reações adversas, interações e uso incorreto de medicamentos. ^[56] O farmacêutico deve contribuir para um uso correto, seguro e efetivo dos medicamentos.

Um lar de idosos é um local que através do alojamento (temporário ou permanente), alimentação, cuidados de saúde e higiene, bem como acompanhamento e fomento do convívio e animação social dá resposta à necessidade de auxiliar idosos de maior risco de perda de independência e/ou autonomia. ^[57] Os utentes destes lares, muitas vezes polimedicados necessitam de auxílio para a toma correta dos medicamentos ao longo do dia. Assim, uma das formas de auxiliar a equipa de enfermagem presente na instituição e garantir o uso correto, seguro e efetivo dos medicamentos é recorrer ao apoio farmacêutico, através da realização da PIM.

A PIM é definida como um “serviço a partir do qual o farmacêutico organiza as formas sólidas farmacêuticas, para uso oral, de acordo com a posologia prescrita, por exemplo, em um dispositivo de múltiplos compartimentos (ou em fita organizada em saquetas), selado de forma estanque na farmácia e descartado após a sua utilização.” Neste serviço é incluída a informação necessária sobre a forma escrita ou de pictogramas referente ao uso responsável do medicamento. ^[58] Este serviço farmacêutico efetuado pela FA abrange quase 500 utentes e é regido por normas orientadoras da Ordem dos Farmacêuticos. A responsabilidade da implementação deste serviço é da Direção Técnica da farmácia.

A PIM efetuada na FA apresenta um conjunto de passos sequenciais de forma a garantir a segurança e qualidade do serviço. Primeiramente, a equipa da farmácia responsável pelo serviço explica o procedimento e as vantagens deste à equipa responsável dos lares potenciais beneficiadores deste serviço. Para todos os utentes é verificado se apresentam critérios de inclusão e elegibilidade no serviço. Alguns dos critérios são: dificuldades no processo de uso de medicamentos, terapêutica da responsabilidade do cuidador, regime terapêutico complexo, toma de vários medicamentos de forma crónica, entre outros. Depois de verificado a elegibilidade dos doentes é necessário analisar a elegibilidade da medicação. Uma medicação elegível deve apresentar propriedade físico-químicas e farmacêuticas que permitam manter a estabilidade durante o tempo previsto para a utilização do dispositivo dispensador. Devem-se apresentar em formas unitárias sólidas. ^[58] Deve-se proceder ao registo dos dados dos vários utentes informaticamente, nomeadamente, sobre a medicação. Antes de se iniciar uma PIM é necessário proceder à revisão da medicação de todos os utentes que irão ser abrangidos pelo programa.

Quando todos os procedimentos anteriores estiverem em conformidade, pode-se efetivamente iniciar a PIM. Realça-se que os medicamentos são fornecidos pela FA e é da responsabilidade do farmacêutico (destacado para o lar) a aquisição de todos os medicamentos necessários para o mês de cada utente. O local onde se prepara a PIM deve estar preparado para o serviço. Na FA existe um local próprio para a realização da PIM que obedece às boas práticas farmacêuticas para a Farmácia Comunitária e Normas publicadas pela Ordem dos Farmacêuticos. ^[58] A PIM é preparada e enviada para cada lar, semanalmente, em dispositivos descartáveis com alvéolos onde se distribui a medicação a tomar por cada utente, por hora e para cada dia da semana. Nos dispositivos descartáveis selados podem-se colocar formas farmacêuticas unitárias sólidas, como comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas, etc. Estes antes de serem introduzidos no equipamento automático para serem reconicionados devem estar fora do seu acondicionamento primário. Para o efeito, é necessário recorrer à desblisteragem dos medicamentos através do trabalho manual ou de uma máquina de desblisteragem manual e onde são cumpridos todos os aspetos de higienização e segurança do local. Após o seu reconicionamento nos alvéolos descartáveis deve ser efetuada uma verificação sobre o número e os medicamentos corretos a dispensar em cada saqueta. Salienta-se que existem medicamentos que não apresentam estabilidade adequada, caso do atenolol que não é estável em zonas particularmente quentes ou húmidas, que são por isso, motivo de exclusão na PIM. ^[58]

Conclusão: A PIM preparada na FA demonstra ser de grande utilidade nos lares em que o serviço é prestado. Este serviço da responsabilidade do farmacêutico permite, também, a obtenção de melhores resultados de adesão à terapêutica de utentes de balcão que usufruem deste serviço, por exemplo. Durante o meu estágio, tive a oportunidade de atuar nas diversas etapas, como no auxílio da dispensa dos medicamentos por parte da farmácia, na arrumação destes em local apropriado para posterior utilização, desblisteragem, ao manuseio do

equipamento de recondicionamento, revisão da medicação, verificação e validação final das saquetas para entrega aos lares. Esta foi uma atividade bastante enriquecedora porque permitiu-me obter uma melhor percepção dos medicamentos mais comuns prescritos para este grupo etário e as patologias associadas, podendo o farmacêutico atuar em programas destinados a esta faixa da população. O farmacêutico no âmbito das suas funções na PIM garante, também, maior qualidade de vida às pessoas, contribuindo para um envelhecimento ativo.

3.3. Atividade nº 3

Título: Aconselhamento farmacêutico em problemas gastrointestinais (diarreia/obstipação)

Contextualização: Durante o meu estágio surgiram várias situações em que foi necessário realizar um aconselhamento para problemas gastrointestinais, nomeadamente, para casos de obstipação e de diarreia. Como existem vários medicamentos passíveis de serem utilizados considerei oportuno aprofundar o tema, de forma a contribuir para um melhor atendimento em cada situação.

Desenvolvimento/intervenção: Problemas relacionados com a motilidade intestinal, quer a obstipação como a diarreia são muito comuns no âmbito da farmácia comunitária.

Cada pessoa apresenta uma frequência e consistência das dejeções diferente. A defecação é um processo fisiológico que resulta na evacuação das fezes e está dependente de uma coordenação dos sistemas neuronal (principalmente, do sistema nervoso entérico), muscular, hormonal e cognitivo (comportamental e psicossocial). O trânsito gastrointestinal, a ingestão dietética, o volume e/ou consistência das fezes irão influenciar a defecação. ^[59] Num funcionamento intestinal normal, as fezes devem ser sólidas e macias não oferecendo muita resistência à evacuação. Quando na presença de uma situação de obstipação, as fezes apresentam-se mais duras, dificultando a sua saída. Numa situação de diarreia, as fezes são demasiado aquosas e o seu grau de severidade está relacionado com a quantidade de água que as fezes apresentam. A “*The Bristol stool Chart*” é uma escala que permite analisar a consistência das fezes e desta forma avaliar se as fezes são normais ou representativas de casos de obstipação e diarreia. ^[60]

A obstipação é definida como uma dificuldade de evacuação das fezes ou a sua passagem ser infrequente. Está associada a diversos sintomas, como fezes duras, sensação de bloqueio anorretal, desconforto abdominal, esforço excessivo em defecar, sensação de evacuação incompleta e inchaço. Pode ser classificada como primária ou secundária. As causas da obstipação primária estão relacionadas com o estilo de vida da pessoa como dieta e exercício físico e podem dever-se ao trânsito lento ou, também, à disfunção do pavimento pélvico que é uma disfunção ao nível da conectividade com o sistema nervoso e, por isso, por mais que haja esforço para defecar não ocorre a contração. As causas da obstipação secundária podem incluir utilização de medicamentos, distúrbios metabólicos, desidratação, etc. ^[61] A obstipação pode ser classificada como esporádica ou crónica. ^[62,63] Através de critérios clínicos conhecidos por critérios de Roma a obstipação crónica é dividida em 4 subtipos: obstipação funcional, síndrome do intestino irritável com obstipação, obstipação induzida por opioides e distúrbios funcionais de defecação que inclui propulsão defecatória inadequada e dissinérgica. Desta forma, para ser classificada em síndrome do intestino irritável com obstipação, para além de se ter de verificar obstipação, é necessário apresentar uma dor de pelo menos um dia por semana ou a dor estar associada à defecação e/ou a mudança na forma das fezes e/ou à frequência, para uma menor frequência de defecação. A obstipação funcional é caracterizada pela ausência de dor em pelo menos um dia por semana e por apresentar dois ou mais dos seguintes sintomas: forçar mais de 25% das defecações, fezes irregulares ou

duras em mais de 25% das defecações, menos de três evacuações por semana, sensação de evacuação incompleta ou sensação de obstrução (bloqueio anorretal) em mais de 25% das defecações. A obstipação induzida por opioides esta relacionada com a toma de opioides e os distúrbios funcionais de defecação devem atender os critérios da obstipação funcional e síndrome do intestino irritável e demonstrar também uma evacuação “prejudicada” verificada através de testes. ^[63]

Existem vários fatores de risco associados à obstipação e que o farmacêutico deve estar alerta, como a falta de exercício físico, baixa ingestão de fibras e líquidos, a idade, ser do sexo feminino, baixo nível socioeconómico e a polimedicação. ^[62] O farmacêutico quando confrontado com situações para aconselhamento em casos de obstipação deve compreender se existem fatores de risco associados que possam ser modificáveis como alterações no estilo de vida (atividade física e dieta). Deve, primeiramente, identificar a causa e tratá-la, se possível. Deve compreender que tipo de obstipação o doente apresenta e caso se tratar de obstipação crónica direcionar para um tratamento adequado a cada subtipo de obstipação e alertar que não se deve prolongar o uso de laxantes. ^[64]

O tratamento da obstipação apresenta uma abordagem sequencial e, por isso, inicialmente sugere-se um tratamento não farmacológico priorizando uma alimentação rica em fibras e uma boa ingestão de líquidos durante o dia. É também importante educar o doente para criar hábitos de defecação todos os dias. Caso não haja progressos deve-se recorrer a um tratamento farmacológico, nomeadamente, ao uso de laxantes. ^[64,65] Os laxantes podem ser divididos em quatro classes, os emolientes, os osmóticos, os expansores do volume fecal e os de contato ou estimulantes. ^[64] Estes medicamentos, na sua grande maioria, são MNSRM pelo que o farmacêutico tem a responsabilidade de indicar qual a melhor opção para cada indivíduo. Os laxantes emolientes, tal como o nome indica, amolecem as fezes e fazem sentido em indivíduos que referem que evacuam todos os dias, mas as fezes são muito duras gerando desconforto. São exemplo desta classe os supositórios de glicerina ou parafina líquida. ^[66] Os laxantes osmóticos amolecem as fezes devido à sua ação de chamada de água ao intestino. Exemplos desta classe são os sais de magnésio, a lactulose, sorbitol, manitol, etc. O seu efeito não é imediato e são comercializados sob a forma de líquido ou pó, também para compensar a perda de água necessária para as fezes. ^[66,67] Os expansores do volume fecal funcionam como fibras, porque absorvem água aumentando o volume das fezes. Contudo, devem ser ingeridos com grandes quantidades de água, caso contrário apresentam um efeito contrário com grande impactação fecal. Os que existem no mercado são em formulação em pó para obrigar a toma de água. Exemplos são a metilcelulose, carboximetilcelulose, bassorina e farelo de trigo. ^[66,68] Os laxantes de contato estimulam o intestino a contrair pela sua ação ao nível das células epiteliais, alterando o transporte de iões e água. No entanto, não devem ser usados sistematicamente pois causa dessensibilização. São exemplo a cascara sagrada, o sene, o bisacodilo e fenofteleina. ^[65,66,67]

Segundo a OMS a diarreia é definida como a passagem de três ou mais descargas fecais pastosas ou líquidas por dia, ou esse tipo de fezes num número mais frequente de passagens em relação ao que é o padrão normal do indivíduo. ^[69] Se estes sintomas durarem até quatro semanas a diarreia é considerada aguda se ultrapassar esse tempo é considerada uma diarreia crónica. A fisiopatologia da diarreia é diversa, contudo, o que é verificável é que o cólon não consegue absorver toda a água existente no espaço luminal tornando as fezes moles. ^[70]

A diarreia crónica está comumente associada a outras patologias, como a doença celíaca, a doença inflamatória intestinal, a doença de Chron e a síndrome do cólon irritável, quando descompensadas. Nestas

situações, o importante é tratar o problema causador. No caso da diarreia aguda que representa a maior parte das situações há um conjunto de procedimentos a adotar.^[70] A diarreia pode ser classificada em inflamatória ou não inflamatória e é subclassificada em infecciosa ou não infecciosa. A diarreia inflamatória, normalmente, apresenta sangue nas fezes e é tipicamente causada por bactérias invasivas ou produtoras de toxinas. Os sintomas comuns são a dor abdominal significativa, febre e uma duração superior a três dias. A diarreia não inflamatória de origem infecciosa, a situação mais comum, pode ser causada por vírus ou bactérias, devida, sobretudo, a uma transmissão fecal oral de água e alimentos contaminados. A diarreia não inflamatória de origem não infecciosa pode dever-se a efeitos adversos a medicamentos como antibióticos, laxantes, alguns antidepressivos, ou devido a certas patologias como a colite isquémica.^[71] Uma pessoa com diarreia pode estar ou não gravemente doente, e por isso, deve-se avaliar da melhor forma possível cada situação. Deve-se encaminhar para o médico situações em que são descritas diarreias crónicas, com presença de sangue, uma febre superior a 38,5°C, uma desidratação severa e indivíduos de risco como crianças, idosos e grávidas.^[72] O aconselhamento farmacêutico deve visar, principalmente, a garantia de hidratação adequada de forma a compensar a perda de água, eletrólitos e nutrientes, visto que, a grande maioria das vezes a diarreia é autolimitada. Quando estas medidas forem insuficientes pode-se recorrer ao tratamento farmacológico, nomeadamente, com os fármacos obstipantes como a loperamida e o racecadotril.^[73] Também se pode recorrer à ação dos adsorventes como o carvão ativado e o hidróxido de alumínio ou a ação de antiflatulentos como o simeticone e a pancreatina + dimeticone, úteis em casos de inchaço abdominal e cólicas.^[74] A loperamida liga-se aos recetores opiáceos na parede intestinal inibindo a libertação de acetilcolina e prostaglandinas, e assim, reduz o peristaltismo intestinal. Como apresenta elevado metabolismo de primeira passagem, a loperamida praticamente não atinge a corrente sanguínea.^[75] Contudo, salienta-se que o agente infeccioso fica retido mais tempo no organismo, por isso, deve-se avaliar o risco-benefício associado. Uma alternativa de aconselhamento é a utilização de probióticos e pré-bióticos para regularizar a flora intestinal e proteger o organismo das bactérias nocivas.^[73,74] É indicado em situações em que exista uma alteração do ecossistema intestinal, como é o caso de diarreias por rotavírus em crianças.

Conclusão: Com o aprofundamento de conhecimentos em problemas gastrointestinais foi possível aconselhar em diversas situações o tratamento mais adequado ressaltando a importância de questionar para compreender o âmbito de cada situação.

3.4. Atividade nº 4

Título: Medição da pressão arterial

Contextualização: O primeiro contacto direto que tive com os utentes da FA foi com a realização da medição da pressão arterial. Diariamente, várias pessoas pedem para ser avaliada a sua pressão arterial na farmácia. Por conseguinte, quando os valores não estão dentro dos valores normais, encontrando-se abaixo ou acima dos valores de referência, os utentes querem compreender os motivos e o que podem alterar ou efetuar para que estes sejam corrigidos. A necessidade de aconselhar o melhor possível nestas situações levou-me a aprofundar o tema com o intuito de informar sobre possíveis causas e possíveis resoluções a efetuar quer para uma pressão arterial abaixo ou acima do esperado.

Desenvolvimento/intervenção: A pressão arterial é um dos parâmetros clínicos mais utilizados e os seus valores os principais determinantes das decisões terapêuticas, embora a interpretação do seu significado fisiológico em cada indivíduo possa ser complexo. ^[76]

A pressão arterial (PA) é determinada pelo débito cardíaco (DC) que corresponde ao volume de sangue ejetado pelo ventrículo esquerdo por minuto e pela resistência vascular periférica (RVP) que corresponde à resistência que as artérias e arteríolas oferecem à passagem do sangue. É assim, a força que o sangue exerce sobre a parede das artérias e veias. ^[76,77] A pressão arterial é avaliada através da medição da pressão arterial sistólica, comumente designada por “máxima” e diastólica, comumente designada por “mínima”. A pressão arterial sistólica refere-se à pressão máxima quando o músculo cardíaco se contrai para impulsionar o sangue através do corpo e a pressão arterial diastólica refere-se a menor pressão exercida correspondendo ao relaxamento do musculo cardíaco. ^[78]

A PA pode ser medida por diversos aparelhos, nomeadamente pelo esfigmomanómetro de mercúrio ou por aparelhos automáticos como o dispositivo osciloscópico de braço, ^[79] aparelho utilizado na farmácia. Na medição da pressão arterial deve-se ter alguns cuidados, de modo, a minimizar erros e ser o mais precisa possível.

Algumas das estratégias a adotar são: colocar a braçadeira no braço sem roupa, apoiar o braço ao nível do coração, manter as pernas descruzadas, ter as costas e os pés apoiados e manter-se em silêncio aquando efetuadas as medições. ^[80] Existem inúmeros fatores que influenciam as leituras da pressão arterial alterando os seus valores positiva ou negativamente, como está mencionado na tabela 4.

Tabela 4: Exemplos de fatores que influenciam as leituras da pressão arterial. Informação retirada de ^[81].

Fatores influenciadores	Variação nos valores da pressão arterial
Ingestão recente de refeições	- 6
Consumo recente de álcool	-24 a +24
Ingestão recente de cafeína	+3 a +14
Exposição ao frio	+5 A +32
Falar durante a medição	+4 a +19
Braço abaixo do nível do coração	+4 a +23
Período de repouso insuficiente	+4 a +12

As realizações das leituras da pressão arterial permitem identificar problemas de saúde como a hipertensão arterial. Os valores de referência para um diagnóstico de hipertensão num ambiente diferente do consultório médico são 135/85 mmHg (no consultório 140/90 mmHg) considerando a média de leitura da PA de 3 a 6 dias. ^[82] Por outro lado, leituras apresentando valores abaixo de 90/60 mmHg indicam uma situação de hipotensão. ^[83] Ressalva-se que uma PA considerada normal deve ser inferior a 120/80 mmHg. ^[84]

O dispositivo osciloscópico de braço presente na FA demora cinco minutos até realizar a primeira medição, este período de repouso tem o intuito de aumentar a precisão das leituras. Após o tempo de repouso são efetuadas três medições e de seguida efetuada a sua média. Na grande maioria das vezes, os valores da PA estão dentro da normalidade, contudo, muitas vezes encontram-se acima do pretendido e surge a necessidade de alertar os utentes para novas medições, nos dias consecutivos para uma melhor avaliação e um possível

encaminhamento para o médico. Muitas vezes, as pessoas vêm acompanhadas por sintomas como dores de cabeça, tonturas e mal-estar, razões que as levaram a querer efetuar a medição da PA.

Doentes hipertensos também recorrem à medição da PA para averiguarem se esta se encontra estabilizada. Neste campo, vários estudos demonstram que o farmacêutico comunitário podem melhorar o controlo da PA dos doentes devido ao facto de que estes se encontram numa posição privilegiada de contato com o doente.^[85] A intervenção farmacêutica pode promover o aumento da adesão à terapêutica e aumentar a deteção de PRMs.^[86] A monitorização da PA permite manter uma relação de proximidade com o doente e, consequentemente, permite educar o doente para a criação de hábitos mais saudáveis, bem como sobre a importância de cumprir a adesão terapêutica.

A educação de todos os utentes que recorrem a este serviço passa por informar sobre as possíveis causas de valores anormais da PA. Salienta-se que fatores como idade superior a 65 anos, história familiar de hipertensão arterial e doenças como diabetes e doença renal são fatores não modificáveis. Contudo, fatores como a obesidade,^[87] uma dieta rica em sal, ^[88] atividade física insuficiente, consumo de álcool e tabaco são fatores modificáveis essenciais para reduzir a PA e consequente risco de doenças cardiovasculares.^[89]

Conclusão: Em vários atendimentos realizados para medição da PA foi necessário compreender as razões que levaram o utente a deslocar-se à farmácia para efetuar as medições, de forma, a efetuar o melhor aconselhamento. Quando na presença de valores elevados avaliava-se toda a situação envolvente, como os fatores que influenciam os valores da PA, como por exemplo, a toma de café antes de efetuar as leituras, o “sentir-se” ansioso (a), entre outras. O aconselhamento passava por recomendar um estilo de vida saudável, uma dieta com pouco sal e uma monitorização da PA nos dias seguintes e reencaminhamento para uma consulta médica, se necessário.

Esta atividade embora simples, é de fundamental importância para a manutenção da saúde na comunidade.

3.5. Atividade nº 5

Título: Revisão de medicação

Contextualização: A revisão da medicação (RM) é uma prática inerente à atividade farmacêutica de valor acrescentado para o doente. A FA como efetua a preparação individualizada da medicação (PIM) para vários lares do concelho de Barcelos deve integrar a avaliação farmacêutica antes da sua execução, sendo recomendada a RM de pelo menos de nível 1.^[58] Desta forma, quando existe um novo utente que pretende usufruir da PIM ou existe alguma alteração na terapêutica instituída efetua-se uma RM de nível 1 de modo a assegurar uma utilização segura, efetiva e de qualidade dos medicamentos. Realça-se que a grande maioria dos utentes são polimedicados e a revisão mostra-se de grande utilidade para deteção de problemas relacionados com a medicação (PRM) e que podem causar um resultado negativo associado aos medicamentos (RNM).

Desenvolvimento/intervenção: Segundo as Orientações para a revisão da medicação, a RM pode classificar-se em três tipos ou níveis. A RM de nível 1 definida por RM simples baseia-se no histórico farmacoterapêutico disponível na farmácia. É possível com este tipo de revisão identificar interações medicamentosas, efeitos adversos, doses inadequadas, duplicações terapêuticas e até identificação de medicação potencialmente desajustada.^[90]

Desta forma, auxiliei na execução da RM de nível 1 de um utente que lhe foi acrescentado um novo medicamento no seu plano terapêutico. A avaliação farmacoterapêutica baseou-se da deteção de PRMs (Classificação de PRM de Lisboa, GICUF-ULHT) que podem ser classificados em quatro tipos, PRM 1, PRM 2, PRM 3 e PRM 4. O PRM 1 verifica se o medicamento é necessário, o PRM 2 se é adequado, o PRM 3 se a posologia é adequada e o PRM 4 verifica se o doente apresenta condições para usar o medicamento. ^[91,92] Para a realização desta atividade foi necessário recorrer à base de dados de medicamentos de uso humano - Infomed disponível no portal da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (Infarmed) para obtenção dos Resumos das Características do Medicamento (RCM) necessários. Recorreu-se ao auxílio do Sifarma 2000, bem como a outras fontes como *Drugs.com* e *Medscape Drug reference* para identificar possíveis interações entre fármacos.

Nesta atividade analisei todos os fármacos envolvidos no plano terapêutico e que estavam registados no histórico disponível na farmácia. Num dos registos analisados foi detetado, num utente medicado com quetiapina, um PRM 2 (inclusão necessária, mas não adequada) com a inclusão no regime terapêutico do fármaco domperidona na dosagem de 10 mg. A FA está em constante comunicação com as equipas de enfermagem dos Lares e dos respetivos médicos responsáveis. Desta forma, a interação *major* entre a domperidona e a quetiapina detetada foi comunicada ao médico que substituiu o novo fármaco por metoclopramida, que embora apresente igualmente uma interação, esta é menos grave. A domperidona e a quetiapina podem originar prolongamento do intervalo QT, com risco de arritmia ventricular grave como *torsade de pointes*. ^[93,94] Deste modo, a interação é clinicamente significativa e os riscos associados superam os benefícios da sua utilização. A interação verificada entre a metoclopramida e a quetiapina deve-se ao facto de que os dois fármacos isoladamente podem causar sintomas extrapiramidais, como a discinesia tardia (devido à sua ação antidopaminérgica). ^[94,95] Ao combiná-los o risco de desenvolver esses sintomas aumenta. ^[96,97] Assim, apesar de clinicamente significativa, esta interação é menos grave, propondo-se observação do doente durante o tratamento. A informação do novo medicamento foi registada no sistema informático para o utente respetivo e a PIM continuou a ser efetuada.

Conclusão: O desenvolvimento desta atividade foi bastante positivo porque permitiu-me colocar em prática algo que considero de enorme utilidade para o doente e também para o Serviço Nacional de Saúde (SNS). O farmacêutico é o profissional com mais aptidão (técnico-científica) para a realização da RM e, por isso, espero que seja cada vez mais exercida no âmbito farmacêutico de modo a contribuir para menores RNM. Realço também que este serviço é financiado pelo Estado em países como Canadá e a Austrália, corroborando a sua importância para as pessoas e para o sistema de saúde.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

1. Projeto I – Uso *off-label* da quetiapina: vantagem ou desvantagem?

1.1. Contextualização

Desde uma fase inicial do meu estágio na Farmácia Avenida (FA), localizada em Barcelos, Portugal, constatei a quantidade avultada de embalagens de quetiapina que eram aviadas quer para os lares, quer no atendimento ao público. Sendo este um neurofármaco, e tendo em conta o facto de cada vez mais se abordar o tema da saúde mental, considere relevante perceber a razão da sua grande utilização pela população. O farmacêutico, como profissional de saúde que exerce a sua função junto da comunidade, necessita e deve compreender toda a dinâmica que está subjacente a cada dispensa, pelo que o estudo da utilização *off-label* da quetiapina servirá para melhorar a abordagem junto do utente aquando da dispensa deste fármaco. Assim, o farmacêutico contribuirá, de facto, para uma melhor saúde de todos e de cada um. Este projeto visa responder à seguinte pergunta de investigação: O uso *off-label* da quetiapina representa uma vantagem?

1.2. Introdução

Segundo um estudo efetuado pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED), entre os anos 2000 e 2012 verificou-se um aumento do consumo de neurofármacos, nomeadamente antidepressivos e antipsicóticos. No que diz respeito aos antipsicóticos constatou-se uma subida de 171% expresso por dose diária definida (DDD) por 1000 habitantes ao dia. Esse estudo também sugere que esse aumento pode ser explicado por uma maior acessibilidade aos medicamentos por parte da população, uma utilização mais prolongada dos mesmos, bem como a sua aprovação para novas indicações terapêuticas.^[98] Os antipsicóticos foram introduzidos no mercado na década de 50 e até 1975 cerca de 40 medicamentos tinham sido lançados em todo o mundo. No entanto, em 1990 nos Estados Unidos surge a era dos antipsicóticos atípicos ou de 2ª geração com a introdução da clozapina para tratamento psiquiátrico. Estes fármacos demonstraram menos efeitos adversos, como uma menor indução de sintomas extrapiramidais.^[99]

A quetiapina, antipsicótico de 2ª geração está indicada para o tratamento da esquizofrenia, doença bipolar e depressão.^[94,100] Este fármaco é um derivado de uma dibenzodiazepina e atua como antagonista dos recetores de dopamina (D1-4) e de serotonina (5-HT2). Apresenta, igualmente, atividade nos recetores de histamina, α 1-adrenérgicos e recetores muscarínicos M1.^[100,101]

Este fármaco pode ser administrado sob a forma de comprimido de libertação prolongada, ou de libertação imediata, sendo que a formulação da quetiapina de libertação imediata apresenta um perfil farmacocinético linear e um tempo de semivida de aproximadamente 7 horas. Assim, a dosagem recomendada é no máximo 800 mg/dia com uma frequência de 2 a 3 vezes/dia. Já no caso da formulação de libertação prolongada de fumarato de quetiapina a frequência de administração passa a ser 1 vez ao dia.^[102]

Para além das indicações terapêuticas recomendadas, a quetiapina tem sido utilizada de forma *off-label* para várias situações, como ansiedade e delírio, entre outras. No entanto, é importante perceber se o seu uso *off-label* justifica o risco associado ao mesmo.^[103] O tema deste projeto, “Uso *off-label* da quetiapina: vantagem ou desvantagem”, visa, desta forma, aprofundar os motivos das diversas prescrições deste medicamento, compreender o mecanismo de ação nas várias patologias, analisar resultados de estudos sobre o

uso *off-label* da quetiapina nas principais situações prescritas, assim como perceber quais as vantagens e os riscos associados. Por último, pretende exemplificar como pode o farmacêutico no âmbito comunitário atuar de modo a promover a saúde de cada indivíduo a que a quetiapina foi prescrita.

1.3. Indicações terapêuticas da quetiapina

Como anteriormente mencionado, a quetiapina está indicada no tratamento da esquizofrenia, doença bipolar e depressão. ^[94,100] Descoberta em 1984, esta molécula entrou na prática clínica, nos Estados Unidos, em 1997 para o tratamento da esquizofrenia ^[104], uma doença mental grave e incapacitante, caracterizada por falhas significativas de como a realidade é percebida, afetando, assim, a forma de pensar da pessoa e o seu comportamento. A doença pode afetar todas as áreas de vida pessoal, incluindo a familiar, social, ocupacional e educacional. ^[105] A esquizofrenia envolve um conjunto de sintomas que se podem agrupar em positivos, negativos e cognitivos. Os sintomas positivos são caracterizados pelas alucinações e distúrbios do pensamento, enquanto os negativos se associam, por exemplo, a retraimento social, e os cognitivos à dificuldade de aprendizagem e concentração. Atualmente, várias hipóteses tentam explicar a fisiopatologia da doença, sendo a esquizofrenia considerada uma doença complexa. Deste modo, é explicada pela hipótese dopaminérgica, que é também a base para o tratamento da doença. ^[106] O sistema dopaminérgico é considerado único entre os vários sistemas moduladores do cérebro, pois apresenta projeções para regiões cerebrais envolvidas na emoção, cognição e comportamento motor. Evidências demonstram que este sistema está bastante estimulado na esquizofrenia. ^[107] No entanto, há um conjunto de neurotransmissores e, conseqüentemente, um conjunto de hipóteses, como a glutamatérgica e a serotoninérgica, que tentam ilustrar a fisiopatologia da doença. O tratamento concentra-se, principalmente, na redução dos sintomas da doença, baseando-se na utilização de antipsicóticos, os quais estão divididos em primeira, segunda e terceira geração. Esta última, da qual faz parte o aripiprazol, baseia-se no facto de que os fármacos não são antagonistas dos recetores de dopamina, mas sim agonistas parciais, os quais, na presença de altas concentrações extracelulares de dopamina, vão competir com esta, resultando num antagonismo parcial. ^[106]

Outra utilização da quetiapina prende-se com o tratamento da fase depressiva e fase maníaca do transtorno bipolar. ^[108] Este é um transtorno de humor considerado grave e crónico e caracterizado pelo aparecimento constante ou irregular de episódios alternados de mania com episódios depressivos. Pode ser classificado em transtorno bipolar do tipo I ou do tipo II, sendo o do tipo II mais prevalente, o que indica que os períodos de depressão ultrapassam os períodos de mania para a maioria dos afetados. Nos países desenvolvidos, este transtorno é uma das 10 causas mais incapacitantes, urgindo, assim, a necessidade de tratamento para melhoria da qualidade de vida do doente. Desde os anos 2000, vários medicamentos antipsicóticos atípicos foram autorizados pela *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento da patologia, quer para atuação na fase maníaca da doença, quer na depressiva, ^[109] sendo um deles, a quetiapina muito utilizada como tratamento de primeira linha na depressão bipolar. ^[108] Numa meta-análise efetuada com o intuito de comparar a eficácia e tolerância dos tratamentos farmacológicos para o transtorno bipolar, verificou-se que, em comparação com o placebo, o lítio e a quetiapina diminuíram a taxa de recorrência e recaída do estado de humor depressivo e maníaco. ^[110] Vieta *et al.* averiguaram que o tratamento em monoterapia com aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona e ácido valpróico estava associado a um

menor número de novos episódios de mania e depressão do que o placebo, e que a quetiapina, quando associada ao ácido valpróico ou ao lítio, demonstrava uma eficácia superior do que estes sozinhos. ^[111] Outras meta-análises efetuadas corroboram e apoiam as Diretrizes de Tratamento para o transtorno bipolar elaboradas pelo Colégio Internacional de Neuropsicofarmacologia, que recomendam iniciar o tratamento da depressão bipolar a longo prazo com alguns fármacos em monoterapia, sendo a quetiapina um exemplo. ^[112,113]

Por outro lado, a quetiapina está indicada no tratamento da depressão que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. ^[114] Esta doença ocorre em pessoas de todas as faixas etárias, diminuindo a qualidade de vida e a produtividade destas, enquanto contribui para um aumento dos custos nos cuidados de saúde. Resultados de uma metanálise efetuada referem que a administração de quetiapina em monoterapia em idosos com transtorno depressivo *major* mostrou-se mais eficaz comparativamente com outros antidepressivos, contudo estas conclusões ainda carecem de uma maior robustez por falta de dados comparativos. As diretrizes para o tratamento da patologia também recomendam que doentes já tratados com antidepressivos sem sucesso usem antipsicóticos de segunda geração como a quetiapina, por exemplo. ^[115] Em suma, a resolução desta doença é complexa, visto que a resistência ao primeiro tratamento (utilização de antidepressivos) é frequente, sendo necessário prosseguir para novas etapas que incluem o aumento da dose dos antidepressivos, uma combinação destes, recorrência a tratamentos não farmacológicos e o acrescento de agentes adjuvantes, como antipsicóticos de 2ª geração. ^[116] As metanálises e revisões da literatura já realizadas apoiam a hipótese da utilização de agentes adjuvantes, mas ainda há bastantes limitações a serem colmatadas. ^[115,116]

1.4. Mecanismo de ação

A quetiapina atua em vários recetores: recetores de serotonina tipo 1A e 2 (5-HT_{1A} e 5-HT₂), de dopamina tipo 1 e tipo 2 (D₁ e D₂), de histamina tipo 1 (H₁), α -adrenérgicos tipo 1 e 2 (α ₁ e α ₂) ^[117] e muscarínicos M₁ ^[100,101].

Os antipsicóticos atípicos são definidos como uma classe de antagonistas da serotonina e da dopamina com atividade simultânea como antagonista nos recetores D₂ e recetores 5-HT_{2A}. Apresenta também agonismo parcial nos recetores 5-HT_{1A}. ^[118] A afinidade da quetiapina para os diferentes recetores não é igual, verificando-se uma afinidade moderada para o recetor 5-HT_{2A}, α ₁, M₁ e H₁, uma menor afinidade para os recetores de dopamina D₂ e 5-HT_{1A} e muito baixa afinidade para os recetores 5-HT_{2C}, α ₂ e D₁. ^[119]

A serotonina, também chamada de 5-hidroxitriptamina (5-HT), atua em diferentes recetores. O recetor 5-HT_{2A} é um recetor pós-sináptico localizado em várias regiões cerebrais, nomeadamente nos neurónios piramidais no córtex cerebral. Estes neurónios são excitatórios e, quando a serotonina se liga a eles, ativa-os, promovendo a libertação de glutamato que, por sua vez, vai estimular a libertação do neurotransmissor GABA. O GABA liga-se aos neurónios dopaminérgicos, inibindo, assim, a libertação da dopamina. Por outro lado, quando os recetores 5-HT_{2A} são bloqueados, os neurónios não são ativados pela serotonina e, consequentemente, o glutamato não é libertado, nem a libertação do GABA é estimulada, pelo que a dopamina é libertada, como exemplificado na figura 1. ^[118]

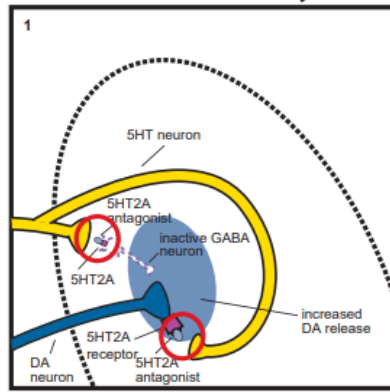


Figura 1: Ilustração exemplificativa do antagonismo nos receptores neuronais 5-HT2A e o consequente aumento de dopamina. Imagem retirada de ^[118].

Quando, concomitantemente, são bloqueados os receptores D2 e 5-HT2A (figura 2) ocorre uma liberação de dopamina que vai competir com o antagonista do recetor D2 diminuindo a sua ligação de 80% para 60%, e consequentemente, eliminando os efeitos extrapiramidais comumente apresentados pelos antipsicóticos típicos.

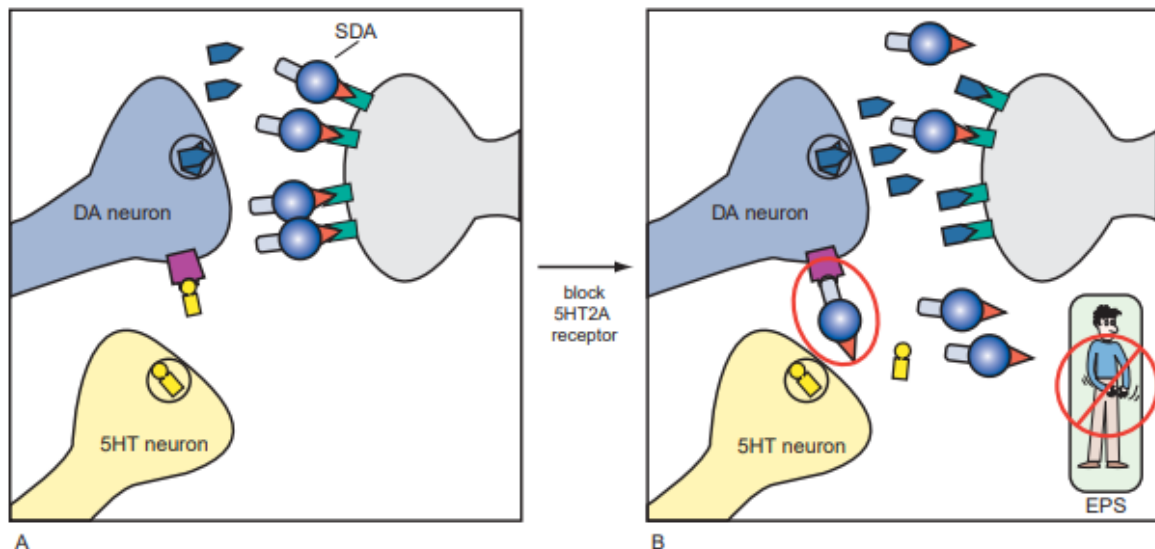


Figura 2: Ilustração exemplificativa da ação antagonista dos antipsicóticos atípicos e mitigação dos efeitos extrapiramidais.

A: Ação antagonista nos receptores da dopamina; B: Ação antagonista nos receptores da dopamina e serotonina

SDA: serotonin-dopamine antagonist. EPS: extrapyramidal symptoms. Imagem retirada de ^[118].

Também o agonismo parcial do recetor 5-HT1A pós-sináptico no córtex pré-frontal e pré-sináptico na rafe são aceleradores pela liberação da dopamina. No recetor 5-HT1A pós-sináptico, a serotonina vai reduzir a estimulação de liberação de glutamato, e, por consequência, a liberação do GABA, logo há um aumento da liberação da dopamina (mecanismo idêntico ao antagonismo dos receptores 5-HT2A). A sua ação no recetor 5-HT1A pré-sináptico, por sua vez, diminui a ação da serotonina nos receptores pós sinápticos 5-HT2A, já que leva a uma redução da sua liberação. Por outro lado, também diminui a hiperprolactinemia, na medida em que a dopamina inibe a liberação da prolactina e a serotonina promove-a. Desta forma, ao inibir os receptores 5-HT2A, a serotonina inibe a sua liberação, diminuindo a prolactina libertada pelo antagonismo dos receptores D2. ^[118]

É importante salientar que os diferentes antipsicóticos atípicos apresentam distintas propriedades de ligação aos vários recetores, o que irá distinguir-se nas suas propriedades farmacológicas e clínicas, contribuindo para diversos efeitos terapêuticos e secundários. A ação antidepressiva da quetiapina devido à sua ação serotoninérgica, através do agonismo parcial dos recetores 5-HT_{1A}, e o aumento da disponibilidade de noradrenalina, pela inibição da recaptção desta, podem contribuir para melhorar o estado de humor e função cognitiva. Outros efeitos apresentados pela quetiapina, como o efeito sedativo e ansiolítico graças à sua ação antagonista no recetor histaminérgico, anti-muscarínico e α 1-adrenérgico, estão a ser aproveitados com o uso *off-label* deste fármaco. Um outro pormenor a salientar prende-se com o facto de que a quetiapina, conforme a dose e formulação oral, apresenta diferentes propriedades farmacológicas. ^[118]

1.5. Farmacocinética

Independentemente da dose, a quetiapina é rapidamente absorvida após administração oral. Apesar de não existirem dados sobre a sua biodisponibilidade absoluta devido à falta de uma formulação injetável, os estudos existentes até ao momento indicam que cerca de 70% do medicamento é absorvido. Sabe-se também que a principal via de eliminação da quetiapina é o fígado, sendo predominantemente metabolizada pela CYP3A4, que está envolvida na sulfoxidação e N-O-desalquilação e pela CYP2D6 que está envolvida na 7-hidroxilação deste fármaco (figura 3). Apenas 2 dos 11 metabolitos formados a nível hepático são metabolicamente ativos, a 7-hidroxi-quetiapina e a norquetiapina, no entanto, circulam no plasma em concentrações bastante baixas. ^[119]

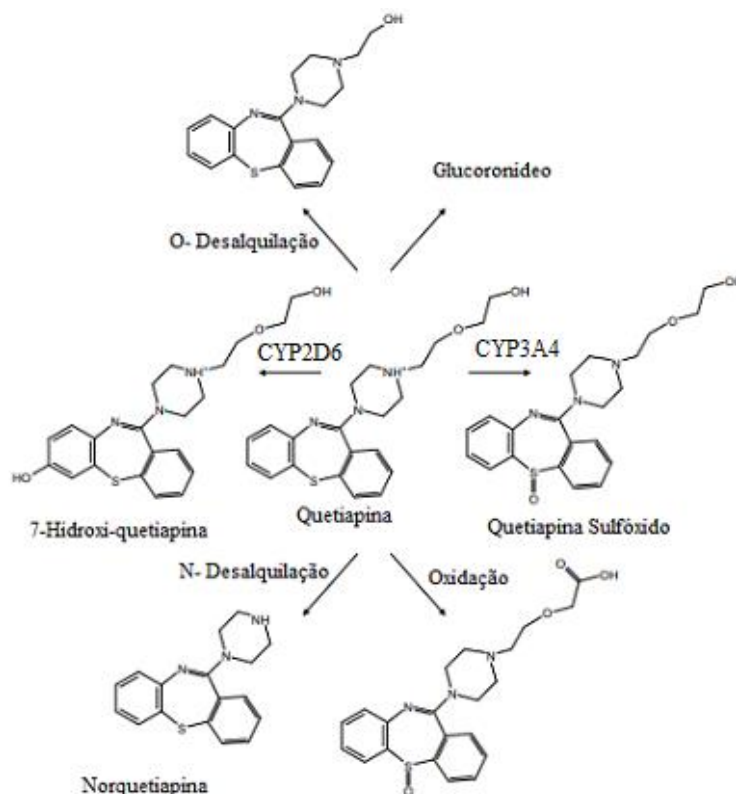


Figura 3: Principal via de eliminação da quetiapina. CYP = citocromo P450. Adaptado de ^[120].

O tempo de semivida são 6-7 horas e 12 horas para a quetiapina e norquetiapina, respetivamente. Além disso, verifica-se que a depuração parece ser menor em doentes idosos do que em doentes mais jovens com regimes semelhantes (300-750 mg/dia).^[119]

Com o objetivo de aumentar a adesão dos doentes ao tratamento desenvolveu-se a formulação de fumarato de quetiapina de libertação prolongada cuja posologia é de apenas uma vez por dia. Consta-se que essa modificação da formulação não altera nem a absorção, nem a eliminação da quetiapina.^[121,122]

1.6. Utilização *off-label* da quetiapina

Quando um medicamento é prescrito para determinadas condições, como uma indicação terapêutica, uma dosagem/via de administração ou até mesmo num subgrupo populacional que não esteja aprovado pela entidade reguladora competente (INFARMED), mas que se apoia em evidência científica e na liberdade de decisão dos médicos no que é melhor para o doente, verifica-se um fenómeno designado por uso *off-label* do medicamento.^[123]

Efetivamente, a quetiapina tem sido bastante prescrita pelos seus usos *off-label*. Num estudo efetuado na Noruega entre 2004 e 2015 notou-se que o padrão de distribuição da quetiapina no país refletia, muito provavelmente, o seu uso *off-label*.^[124] Alguns dos usos mais prevalentes são no tratamento da ansiedade, abuso de substâncias, demência, delírio, transtorno de personalidade do Cluster B e insónia.^[125]

1.6.1. Transtorno de ansiedade generalizada

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é caracterizado por uma preocupação exagerada. Para diagnóstico deste transtorno e segundo o Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, a ansiedade ou preocupação do doente deverá ser irrealista ou excessiva, ser sobre 2 ou mais circunstâncias de vida, ter uma duração igual ou superior a 6 meses e apresentar 3 ou mais dos 6 sintomas, como inquietação ou tensão, fadiga, dificuldade de concentração, irritabilidade, tensão muscular e distúrbios de sono. Este transtorno está associado à incapacidade nas relações sociais, na saúde física e no trabalho, acarretando um custo económico elevado na sociedade. O seu tratamento engloba psicoterapia e farmacoterapia ou uma combinação das duas abordagens. No que toca à farmacoterapia, são prescritos antidepressivos, nomeadamente, inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), inibidores seletivos da recaptação da serotonina e noradrenalina (ISRSN), antidepressivos tricíclicos, benzodiazepinas, fármacos anticonvulsivantes (como a pregabalina) e a buspirona. No entanto, o tratamento com este arsenal diversificado de fármacos tem demonstrado taxas de recaídas consideráveis colocando-se como alternativa o uso de antipsicóticos atípicos. Neste âmbito, a quetiapina demonstra uma maior evidência científica, apresentando reduções significativas na ansiedade quando utilizada como terapia adjuvante ou em monoterapia.^[126] As conclusões de uma revisão da literatura sobre a quetiapina para o TAG que incluíram nove estudos, três avaliando o uso da formulação de quetiapina de libertação prolongada em monoterapia para tratamento agudo, um estudando o seu uso no tratamento de manutenção e cinco avaliando a quetiapina como terapia adjuvante para o tratamento agudo, demonstraram que este fármaco apresenta eficácia e tolerabilidade em ambas as situações. Desta forma, confirmam que, com uma monitorização regular e gestão adequada dos efeitos adversos, os potenciais benefícios podem superar os riscos associados ao seu uso no tratamento.^[127] Numa outra revisão da literatura verificou-se uma forte evidência na utilização da quetiapina para o tratamento do TAG, principalmente como terapia adjuvante de

curto prazo. Já aquando do seu uso como terapia de manutenção, obtiveram-se evidências menos convincentes. [125]

O mecanismo de ação ansiolítico da quetiapina ainda não está muito bem compreendido, no entanto, calcula-se que as propriedades anticolinérgicas e anti-histamínicas desta são responsáveis pela sua ação ansiolítica. [118] Também a norquetiapina apresenta uma elevada potência pelo transportador de recaptação de noradrenalina, além do que a afinidade de ligação para o recetor 5-HT1A é semelhante à buspirona, podendo, deste modo, a inibição da recaptação da noradrenalina e/ou o agonismo parcial do recetor 5-HT1A explicarem os efeitos ansiolíticos. [127]

1.6.2. Abuso de substâncias

A quetiapina tem apresentado evidências crescentes para tratamento de vários transtornos por abuso de substâncias como álcool, cocaína, anfetaminas e opiáceos. [128]

As substâncias alvo de abuso podem ser classificadas com base nos seus efeitos no sistema nervoso central que, dependendo da substância, pode gerar desde um aumento de energia e euforia até uma sedação profunda. Independentemente do efeito, as fases iniciais dos transtornos por uso de substâncias são caracterizadas por um reforço positivo, em que existe uma sensação de bem-estar ou excitação com o uso. Com o avançar da dependência física e psicológica, ocorre um reforço negativo, em que as substâncias aliviam, principalmente, sintomas desagradáveis de abstinência. A causa para o desenvolvimento deste transtorno é multifatorial e inclui fatores psicológicos, biológicos, socioculturais e ambientais. Por exemplo, indivíduos com diferentes suscetibilidades ao *stress* podem aumentar ou diminuir a sua predisposição ao desenvolvimento de um transtorno de uso de substâncias. [129] Também é importante considerar que transtornos psiquiátricos comórbidos têm sido associados a um maior risco de uso de substâncias ilícitas. Num estudo que tinha como intuito determinar a vantagem da quetiapina numa população submetida à desintoxicação de opióides em ambulatório concluiu-se que o uso desta ajudou a diminuir os sintomas de abstinência nos doentes e foi também bem tolerado. [130] Assim, a quetiapina, ao melhorar o transtorno psiquiátrico subjacente do doente, reduz a necessidade de automedicação com outras substâncias. [128]

1.6.3. Demência

A demência é caracterizada por um declínio cognitivo com significância suficiente para interferir no quotidiano do indivíduo. As demências neurodegenerativas são mais comuns em idosos, enquanto as lesões cerebrais traumáticas e os tumores cerebrais são comumente a causa desta patologia nos adultos jovens. [131] Muitas vezes a demência conduz à presença de sintomas como agitação, agressão e psicose. Vários estudos referem que a quetiapina é eficaz no alívio desses sintomas, mas ainda há bastante controvérsia no uso de antipsicóticos atípicos em doentes com demência. [125] No caso particular da manifestação de agitação em doentes com a doença de Alzheimer, bem como na demência no geral, verifica-se uma falta considerável de oferta farmacoterapêutica para diminuir esta problemática. Não há nenhum medicamento aprovado pela EMA e FDA para o tratamento da agitação, exceto a risperidona no caso de agitação severa. Numa revisão da literatura efetuada com o intuito de fornecer uma atualização dos tratamentos existentes para mitigar a agitação em pessoas com demência, nomeadamente, a doença de Alzheimer, constatou-se que os antipsicóticos têm sido os medicamentos mais utilizados para tratamento de delírios e agitação em pessoas com demência. [132]

Contudo, os benefícios do uso da quetiapina ainda são limitados e existem riscos muito bem documentados, sendo, por isso, de primordial importância uma monitorização frequente dos doentes. ^[125]

1.6.4. Delírio

O delírio é caracterizado por uma mudança aguda no estado mental, apresentando alterações nos níveis de consciência, cognição e atenção resultantes de um stress fisiológico. ^[133,134] O tratamento passa, principalmente, por tratar as causas do delírio, embora o delírio propriamente dito possa desencadear lesões, internamentos hospitalares e morte. ^[125] Um estudo realizado com o objetivo de verificar se a quetiapina administrada de forma programada e em doses baixas seria eficaz na prevenção de delírio em doentes de alto risco mostrou sucesso na prevenção do delírio. Nos doentes que já apresentavam uma condição delirante, a quetiapina retardou o início dos sintomas e reduziu o tempo desta, apesar dos resultados não serem estatisticamente significativos. ^[134] Estudos efetuados aleatoriamente e sob controlo demonstraram que a quetiapina diminuiu mais rapidamente os sintomas associados ao delírio. ^[135,136] Num posterior artigo de revisão sobre a utilidade da quetiapina no tratamento do delírio concluiu-se que este fármaco aparenta ser eficaz e seguro para o tratamento do delírio em doentes de medicina geral e dos cuidados intensivos. Também é sugerido que a quetiapina apresenta uma resolução dos sintomas mais rápida do que com a administração de um placebo, além de ter eficácia igual quando comparada com o haloperidol e o antipsicótico atípico amisulprida. Não obstante, aconselha-se a realização de mais estudos. ^[137] Uma meta-análise de rede efetuada em 2020 com o objetivo dar ênfase à evidência sobre intervenções farmacológicas no delírio verificou que, no que toca ao uso de antipsicóticos, os fármacos de segunda geração, quetiapina e risperidona apresentaram benefícios no tratamento e prevenção do delírio, respetivamente. Contudo, nenhum antipsicótico ajudou a reduzir a taxa de mortalidade, a duração do delírio e o tempo de permanência nos cuidados intensivos. Os resultados não apoiam um uso rotineiro de antipsicóticos na prevenção e tratamento do delírio. ^[138] Todavia, existe consenso que o delírio, por ter vários mecanismos subjacentes, não deve ser tratado apenas por um tratamento farmacológico. ^[139]

1.6.5. Transtorno de personalidade do Cluster B

Os transtornos de personalidade são classificados em *clusters* A, B e C, sendo o B caracterizado por personalidade dramáticas e excessivamente emocionais. Fazem parte deste *cluster* transtornos de personalidade antissociais, de *borderline*, histriónica e de personalidade narcisista. ^[140] De facto, a quetiapina apresentou alguns benefícios no tratamento de certos sintomas, como labilidade do humor, impulsividade e agressividade. ^[141] Vários estudos avaliados num artigo de revisão indicaram resultados favoráveis no uso da quetiapina para diminuir sintomas como impulsividade, agressividade e diminuição do funcionamento cognitivo em doentes com o transtorno de *borderline*. ^[125] Contudo, num outro estudo aberto, os resultados não defendem uma recomendação generalizada da quetiapina para o tratamento da impulsividade nos transtornos de personalidade do Cluster B. ^[142] Em adolescentes com transtorno de conduta, a quetiapina melhorou o comportamento e foi razoavelmente bem tolerada. ^[143] Na grande maioria e, devido a múltiplas limitações, os estudos recomendam a realização de mais investigações para clarificar a mais-valia deste fármaco.

1.6.6. Insónia

A insónia é uma condição clínica, bastante comum na sociedade, caracterizada por dificuldade em adormecer, em manter o sono ou acordar mais cedo do que o pretendido. Está associada a consequências diurnas como fadiga, défice de atenção e instabilidade de humor. ^[144,145] A fisiopatologia da insónia tem sido investigada, sobretudo, na perspetiva do modelo de hiperexcitação, em que é sugerido uma hiperatividade geral dos sistemas de excitação, regulação emocional e cognitivo. ^[145]

Vários estudos indicam que a quetiapina é um fármaco eficaz na promoção do sono, sendo cada vez mais prescrita como *off-label* para tratamento da insónia. ^[125] Um estudo de seguimento mostrou eficácia da quetiapina a longo prazo para tratamento da insónia crónica, uma vez que esta melhorava a qualidade do sono dos doentes. ^[146] Também uma revisão sistemática e metanálise recente indicou que o uso da quetiapina numa dose inferior à dose terapêutica para tratamento da esquizofrenia e transtorno bipolar é eficaz no tratamento da insónia. Isto acontece porque, numa dose mais baixa, a quetiapina ocupa os recetores H1 e 5-HT_{2C}, induzindo efeitos sedativos. Contudo, também se concluiu que a sua eficácia e segurança a longo prazo deviam ser mais investigadas. ^[147]

Deste modo, as conclusões retiradas apontam para o facto de que os benefícios deste fármaco não superam os potenciais riscos, o que é justificado pela falta de estudos mais robustos, assim como pelo perfil de efeitos adversos e pela existência de um espetro alargado de fármacos aprovados para o tratamento da insónia. ^[144] Assim, é necessária uma análise mais aprofundada de evidências que avaliem riscos e benefícios da sua utilização como primeira linha de tratamento. ^[149]

1.7. Efeitos adversos

Os antipsicóticos atípicos apresentam diversos efeitos adversos com maior ou menor projeção consoante os diferentes fármacos. Potenciais efeitos adversos da quetiapina são mencionados na literatura, desde o ganho de peso a efeitos metabólicos e cardiovasculares. ^[149]

No que ao ganho de peso diz respeito, a quetiapina, entre outros antipsicóticos atípicos, demonstrou aumentar o peso em adultos (18-64 anos) comparativamente com a administração do placebo. ^[150] O seu uso prolongado também foi associado ao ganho de peso, numa média de 10 kg, como desenvolvimento de síndrome metabólica. ^[151] Apesar do mecanismo subjacente não está clarificado, pensa-se que o efeito anti-histaminérgico pode estar a promover um aumento do apetite nos indivíduos tratados. Desta forma, mesmo doses baixas deste fármaco utilizadas para o tratamento da insónia não são inofensivas, favorecendo o aumento de peso. ^[152]

Além disso, a quetiapina é dos antipsicóticos atípicos com maior risco de desenvolvimento de síndrome metabólica e, consequentemente, problemas cardiovasculares. O mecanismo que explica esse risco passa pelo aumento de apetite provocado pelo antipsicótico, bem como um estilo de vida mais sedentário consequente da sedação ^[152]. Os problemas cardiovasculares também se podem dever ao prolongamento do intervalo QT. ^[149,152]

Embora os efeitos extrapiramidais estejam associados, principalmente, ao uso de antipsicóticos de primeira geração, podem ocorrer, igualmente, com os de segunda geração. A síndrome de pernas inquietas, discinesia tardia, acatisia e distúrbio do movimento periódico dos membros já foram descritos como efeitos

adversos da utilização destes, tendo-se verificado que aumentaram de forma dose-dependente para a quetiapina. [152]

Os antipsicóticos atípicos também estão associados a maiores taxas de declínio cognitivo em doentes com a doença de Alzheimer e com comportamento psicótico ou agressivo quando comparados com placebo. [149]

A FDA também deixou um alerta de que todos os antipsicóticos atípicos aumentam o risco de morte em 1,6-1,7% quando utilizados em idosos com demência. [149,152] Da mesma forma, os idosos são a principal faixa etária da população que pode sofrer com a hipotensão ortostática, a qual poderá levar a fraturas, infarto do miocárdio e mesmo à morte. A hipotensão ortostática está também relacionada com o uso de quetiapina devido à sua ação nos recetores adrenérgicos. [152]

Em suma, existem diversos efeitos adversos e com grande variabilidade na gravidade que representam para o doente. São inúmeros os estudos que reportam efeitos indesejados, desde xerostomia devido aos efeitos anticolinérgicos da quetiapina, por exemplo, a problemas mais graves que podem levar à morte. [153] De uma análise de sessenta e nove artigos relativos a estudos observacionais e ensaios clínicos aleatórios e controlados sobre os efeitos adversos do uso da quetiapina em idosos verificou-se que: os efeitos adversos mais comuns foram sonolência (25-39%), tontura (15-27%), cefaleia (10-23%), hipotensão ortostática (6-18%) e ganho de peso (11-30%). Os doentes tratados com este fármaco apresentaram um comprometimento cognitivo superior comparativamente com o placebo e menos distúrbios metabólicos que a olanzapina, mas superiores à risperidona. [154] Estes resultados demonstram que a ocorrência dos efeitos adversos acontece em alguns dos muitos doentes e é importante ponderar, como mencionado anteriormente, sobre o peso dos benefícios e os riscos associados a cada pessoa na instituição desta terapêutica.

1.8. Abuso de quetiapina

Muitos dos efeitos adversos da quetiapina estão relacionados com a relação dose/resposta, pelo que na existência de abuso aquando da sua utilização ocorrerá um maior risco de efeitos adversos.

Não obstante, o abuso da utilização da quetiapina tem sido descrito, principalmente em prisões, mas também há relatos de uso abusivo na comunidade. [128] Num estudo efetuado numa prisão em Los Angeles, em 2004, cerca de 30% dos supostos doentes acudidos pela equipa psiquiátrica encenaram sintomas psicóticos com o intuito de adquirir quetiapina. [155] Uma das justificações para esse uso abusivo passava por aliviar sintomas associados a problemas subjacentes, como uso de substâncias. Por isso, deve ser tido em consideração se uma dependência não está a ser substituída por outra. [128]

1.9. Cuidados do farmacêutico na dispensa da quetiapina

Perante toda a revisão supracitada, a utilização *off-label* da quetiapina deve ser muito bem gerida. De facto, estão verificados usos com comprovada eficácia, mas os seus possíveis efeitos adversos poderão contrabalançar a decisão médica. Na realidade atual, verifica-se cada vez mais um maior número de prescrições para o seu uso, principalmente na população envelhecida que está em constante crescimento. O farmacêutico, como profissional de saúde, deve ser também uma agente capaz de auxiliar na elaboração de normas orientadoras para proporcionar mais e melhor saúde à população. Assim, relativamente ao crescente uso *off-label* da quetiapina na população, cabe perceber se é o número de pessoas com os problemas de saúde

mencionados que está a crescer e a proporção de quetiapina se mantém, ou se, por outro lado, cresce também o seu uso proporcionalmente. Se sim, deve-se perceber o porquê dos fármacos recomendados para o efeito não estarem a serem prescritos preferencialmente à quetiapina, ou, então, se este fármaco vai atuar como último recurso, sendo que, como apresenta eficácia comprovada, seria preferível a sua prescrição à ausência de tratamento.

Uma ação multidisciplinar e uma visão holística são necessárias para compreender e resolver pontos que considero pertinentes. Convém perceber quais as reais causas para o desenvolvimento de determinadas condições patológicas como insónia, abuso de substâncias e transtorno de ansiedade generalizada, entre outras. Por outro lado, os problemas de saúde desenvolvem-se e agravam-se com a idade, pelo que é relevante investigar quais as medidas necessárias para aumentar a qualidade de vida numa faixa etária mais elevada. Por último, deve-se questionar se a sociedade atual prioriza, realmente, a saúde como “um estado de completo bem-estar físico, mental e social e não apenas a ausência de doença ou enfermidade”. [156]

O farmacêutico também tem a seu cargo o ato de dispensar medicação. Nesse tempo reduzido em que se encontra com o doente deve colocar algumas questões de modo a compreender os motivos pelos quais o doente pretende levantar o medicamento. Salienta-se que este medicamento é sujeito a receita médica. A figura 4 representa um exemplo das questões que deverão/poderão ser realizadas junto do doente.

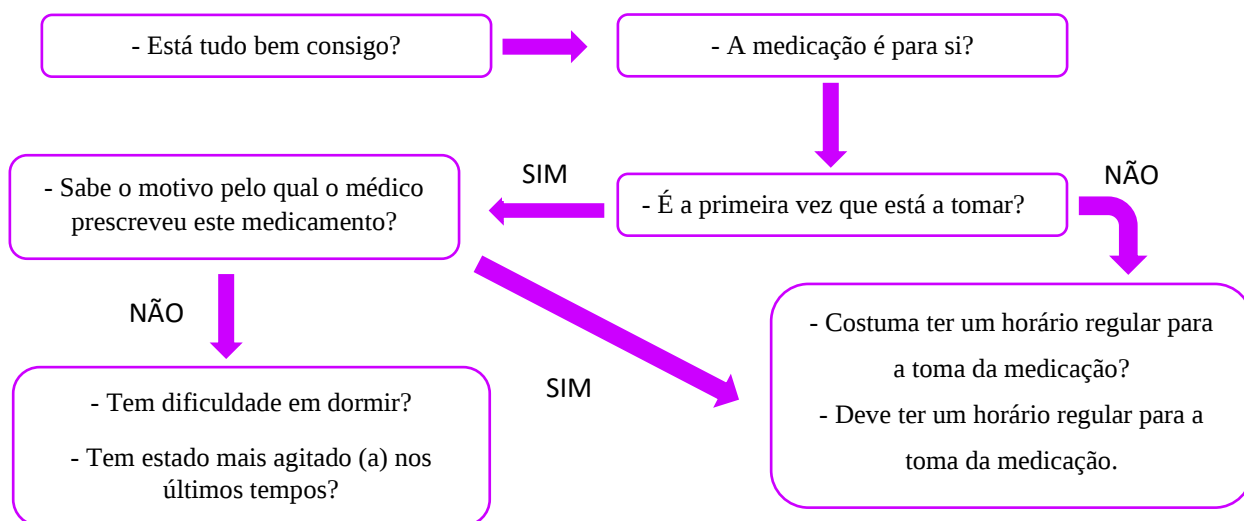


Figura 4: Conjunto de questões a colocar ao doente no ato de dispensa da quetiapina.

Primeiramente, o farmacêutico ao perguntar se está tudo bem com a pessoa cria uma relação de confiança e consegue perceber se realmente esta se encontra bem. É igualmente importante entender se a pessoa que vai levantar a medicação é a mesma que a irá tomar. Assim, é possível direcionar outras questões importantes para auxiliar o farmacêutico a compreender a razão subjacente à prescrição e realizar um atendimento mais adequado a cada doente.

Após a dispensa, convém aconselhar a pessoa quando deve tomar o medicamento e encorajá-la a cumprir o tratamento, alertando-a desde logo para possíveis efeitos adversos. Por um lado, pode realçar os mais graves, sem alarmismos, recomendando mencioná-los ao médico o mais depressa possível caso ocorram ou, na impossibilidade de o fazer no momento, dirigir-se à farmácia. No caso dos efeitos menos graves, deve

ressalvar a importância de continuar a cumprir a terapêutica. Pode ainda mencionar que o farmacêutico está sempre disponível para escutar e esclarecer qualquer dúvida de âmbito farmacológico.

O farmacêutico pode ter um papel vital sobre várias questões importantes e que devem ser consideradas.

Primeiramente, na adesão à terapêutica da população e, neste caso específico, compreender se houve adesão a uma terapêutica anterior e se, por esse motivo, não houve sucesso no tratamento. Em segundo lugar, na execução da reconciliação terapêutica em doentes polimedicados, pois a polimedicação potencia a ocorrência de interações e efeitos adversos. Finalmente, e sendo o farmacêutico um agente de saúde pública, destaca-se a sua integração em programas nacionais, regionais ou locais que possam promover uma maior saúde, como é o caso de uma campanha de sensibilização lançada em 2017 sob o mote "Dormir e relaxar sem depender de benzodiazepinas (calmantes)" com o intuito de melhorar a saúde mental em que os farmacêuticos e as farmácias detiveram um papel fundamental.

1.10. Conclusão

A razão do desenvolvimento deste projeto surgiu de uma curiosidade sobre o avultado número de dispensa deste medicamento em doses mais baixas, bem como de uma preocupação pela saúde de todos e de cada um. A quetiapina é um medicamento sujeito a receita médica, é um neurofármaco e está indicado em pessoas com esquizofrenia, doença bipolar e depressão. Que mais situações levariam ao seu uso? Foi curiosidade. Porque há um elevado número de prescrições em lares de idosos? Foi preocupação. Depois de um estudo sobre possíveis utilizações *off-label* do fármaco, compreendi que seria útil perceber as vantagens e desvantagens associadas ao seu uso. De facto, bastantes investigações indicam que a quetiapina apresenta eficácia numa série de problemas de saúde e quando as soluções para tratar são escassas ou ineficazes esta será uma boa aposta. Na verdade, o seu uso *off-label* está a crescer. Em cada caso os benefícios justificam os riscos, ou estaremos a entrar no âmbito específico de um problema de saúde pública? Mais estudos são necessários para elucidar sobre a "democratização" do uso *off-label* da quetiapina.

Assim, cabe ao farmacêutico a garantia de um uso racional do medicamento promovendo uma boa adesão ao tratamento, bem como evitar o abuso do uso da quetiapina.

2. Projetos II – O papel do magnésio na prevenção da diabetes *mellitus* tipo 2.

2.1. Contextualização

A escolha deste tema, alvo de desenvolvimento, e com o intuito de apresentar à equipa da Farmácia Avenida (FA) resultou da combinação de três pontos que, para mim, deveriam ser objetivos do trabalho a efetuar.

O primeiro ponto está relacionado com a valorização dos interesses dos utentes e das suas necessidades. Neste sentido, durante um atendimento, fui questionada sobre qual o suplemento de magnésio mais adequado numa manifestação de cansaço e fadiga muscular. A existência de vários suplementos contendo magnésio disponíveis no mercado instigou-me a estudar as suas principais diferenças, para assim responder o mais apropriado possível à necessidade demonstrada.

O segundo ponto tem a ver com a consciencialização das principais patologias que a população apresenta e a gravidade associada. A diabetes *mellitus* tipo 2 é um grave problema de saúde que é “prevenível”, nomeadamente, por alterações no estilo de vida e na dieta. A dieta é importante no fornecimento de nutrientes indispensáveis na prevenção de vários problemas de saúde, como pode contribuir, quando inadequada, para o desenvolvimento de doenças.

O terceiro ponto está associado com o caráter inovador e útil que um tema deve ter para a plateia em que é apresentado, neste caso, uma equipa profissional de uma farmácia.

Combinando os três pontos surgiu o tema: o papel do magnésio na prevenção da diabetes *mellitus* tipo 2. Com o desenvolvimento deste tema é possível perceber as diferenças nos principais suplementos de magnésio, compreender a mais-valia da sua utilização para a saúde global do indivíduo e auxiliar a equipa a mitigar um problema de saúde pública de extrema importância. O primeiro ponto contribui para um melhor entendimento sobre as formulações disponíveis no mercado, o segundo ponto permite compreender melhor o mecanismo fisiopatológico da diabetes *mellitus* tipo 2 e como o mineral em estudo poderá contribuir para a ação preventiva da doença. O caráter inovador mencionado no terceiro ponto contribui para a associação dos dois temas anteriores e a sua divulgação à equipa da farmácia. A equipa considera de elevada utilidade os conhecimentos sobre o papel do magnésio dispensado com frequência sob a forma de suplemento ou de medicamento.

2.2. Introdução

O magnésio (Mg) é o oitavo mineral mais abundante na crosta terrestre. É também o quarto mais abundante no corpo humano, sendo fundamental na prevenção e tratamento de várias doenças.^[157]

No corpo humano, o Mg^{2+} encontra-se, maioritariamente, no espaço intracelular, sendo neste contexto, o segundo mais abundante, depois do potássio (K^+). Numa percentagem aproximada de 50 a 65%, este catião encontra-se presente nos ossos, sendo um dos constituintes do esqueleto. Em cerca de 34 a 39% o Mg^{2+} encontra-se nos órgãos, tecidos mole e muscular e entre 1 e 2% está presente no sangue e fluidos extracelulares.^[158]

O seu papel é preponderante em vários processos biológicos, atuando como cofator em centenas de reações enzimáticas, que regulam inúmeras reações bioquímicas, como a síntese de proteínas, condução

neuromuscular e transmissão muscular e nervosa, transdução de sinal, controlo da glicose no sangue e regulação da pressão arterial. ^[157,159,160]

A quantidade de Mg^{2+} presente no organismo é de, aproximadamente, 24 a 29 gramas (g), além disso, o seu nível sérico, em indivíduos saudáveis, apresenta um valor constante. ^[160] Esse valor mantém-se praticamente inalterado devido há coordenação de três mecanismos: a absorção intestinal, a sua excreção renal e o seu armazenamento nos ossos e utilização em diferentes tecidos. ^[158,160] Exemplificativamente, uma deficiência deste mineral no organismo vai promover uma maior absorção intestinal, caso não haja essa possibilidade, o Mg^{2+} presente nos ossos é transferido para o sangue. ^[160]

Este mineral é um nutriente essencial para o organismo e, por isso, é necessário o seu fornecimento regular a partir da dieta, de modo a ser cumprida a sua ingestão recomendada e evitar, assim, uma deficiência nutricional. Para o efeito, ao longo deste trabalho, serão identificadas as fontes de Mg^{2+} , a sua biodisponibilidade e os fatores que influenciam a sua absorção e eliminação. ^[158]

A hipomagnesemia é definida por uma concentração sérica de Mg^{2+} inferior a 1,8mg/dL. ^[161] Esta condição pode levar a bastantes manifestações clínicas, algumas das quais fatais. Assim, este eletrólito muitas vezes esquecido na prática clínica é deveras crucial para a manutenção da saúde no indivíduo. ^[162]

Quando necessária para suprir uma carência de Mg^{2+} , a suplementação tem mostrado benefícios no tratamento de vários problemas de saúde, nomeadamente, na enxaqueca, pré-eclampsia, depressão, asma, etc. ^[163]

O objetivo deste trabalho visa compreender qual o papel do Mg^{2+} na prevenção da diabetes *mellitus* tipo 2, sendo esta doença um exemplo das várias às quais o Mg^{2+} é fundamental. Os objetivos específicos deste trabalho são: abordar a presença do Mg^{2+} no organismo e a sua farmacocinética, compreender as suas funções no organismo, avaliar a sua toxicidade, compreender a fisiopatologia da doença em estudo, apresentar os vários benefícios do Mg^{2+} na prevenção e tratamento da doença. Além disso, pretende-se avaliar as necessidades dietéticas e a deficiência deste mineral, bem como analisar os vários suplementos alimentares e medicamentos dispensados no âmbito da farmácia comunitária. Pretende-se, deste modo, projetar o Mg^{2+} para um lugar de destaque e consciencializar os profissionais de saúde para o seu real valor.

2.3. Presença do Mg^{2+} no organismo e farmacocinética

Como referido, o Mg^{2+} é o quarto mineral mais abundante no corpo humano, sendo por ordem decrescente de abundância, o cálcio (Ca^{2+}), o potássio (K^{+}) e o sódio (Na^{+}) mais prevalentes do que este. O Mg com o número 12 na tabela periódica é um metal alcalino-terroso. ^[158] Este mineral apresenta propriedades físico-químicas únicas como: tamanho pequeno, alta mobilidade e alta densidade de carga, é um ácido de Lewis forte e possui alta afinidade para ligantes que contém oxigénio (água, carbonatos, fosfatos e sulfatos). Como apresenta uma energia livre de hidratação elevada forma hidratos estáveis. ^[164] Está carregado positivamente ($2+$) e, por isso, tem a capacidade de se ligar electrostaticamente a grupos carregados negativamente presentes em membranas, proteínas e ácidos nucleicos. sua ligação aos fosfolípidos da membrana pode alterar a sua conformação e influenciar a ligação de outros catiões como o cálcio e poliaminas que conforme a concentração de Mg^{2+} pode ter efeito contrário ou de cooperação. ^[159]

Para avaliar a quantidade de Mg^{2+} presente no organismo é preciso recorrer a métodos analíticos. As análises efetuadas ao sangue não fornecem uma estimativa corporal total apropriada deste mineral, visto que o

sangue representa apenas entre 0,3 e 1% do Mg^{2+} total. Além disso, é importante saber se se deve considerar o Mg^{2+} livre ou antes a sua quantidade total composta pelo íon livre e pela sua fração ligada a vários elementos celulares e extracelulares. Assim, métodos como a espectroscopia do fósforo 31, que permite a detecção indireta da quantidade citosólica de Mg^{2+} , devido ao deslocamento das frequências de ressonância do ATP, ocorridas quando este está ligado ao Mg^{2+} (o mineral quando presente na célula encontra-se ligado ao ATP ou a outras moléculas fosforiladas), pode ser aplicado para medição do Mg^{2+} livre nos indivíduos para vários tecidos, como o cérebro ou o músculo. Também, mais recentemente a ressonância magnética nuclear tem sido proposta para a avaliação do Mg^{2+} no músculo esquelético. Contudo, a técnica mais difundida para avaliar o teor de Mg^{2+} no organismo é a espectroscopia de absorção atômica. A desvantagem destas técnicas é que são bastante caras exigindo também pessoal especializado. ^[158] Assim, na prática clínica, o Mg^{2+} sérico total é a forma mais comum de se avaliar o nível de Mg^{2+} nos doentes, mas ressalva-se que os níveis séricos podem estar normais e existir uma carência a nível intracelular. De forma a colmatar esta desvantagem, analisa-se juntamente com a avaliação dos níveis séricos a excreção renal do mineral. Quando há uma diminuição da excreção renal de Mg^{2+} há uma possibilidade de deficiência deste mineral, pois os rins irão reter mais Mg^{2+} para atenuar a sua falta no organismo e, portanto, a sua excreção diminui. Esta é, assim, uma forma de se avaliar os níveis de Mg^{2+} no organismo. ^[165]

Este mineral é introduzido no organismo, essencialmente, pela dieta alimentar. ^[160] É absorvido, fundamentalmente, pelo intestino delgado, apesar de poder ser também absorvido pelo intestino grosso. Existem duas vias para a absorção do magnésio no epitélio intestinal: a via paracelular, isto é, entre as células ou a via transcelular, ou seja, através da célula (figura 5). ^[163,166]

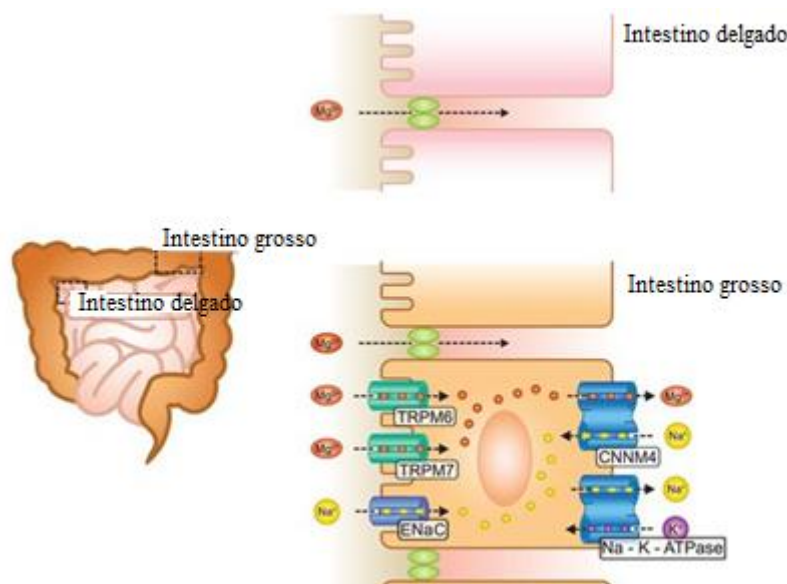


Figura 5: Absorção do Mg^{2+} no intestino. TRPM6: transient receptor potential melastatin type 6; TRPM7: transient receptor potential melastatin type 7; ENaC: epithelial sodium channel; CNNM4: cyclin M4. Adaptado de ^[163]

A maioria do Mg^{2+} é absorvido no intestino delgado pela via paracelular, sendo que o seu transporte via transcelular é realizado no intestino grosso através dos transportadores TRPM6 e TRPM7 do espaço apical para o enterócito e do transportador CNNM4 do enterócito para o espaço basolateral. ^[163]

No sangue, o Mg^{2+} pode estar ligado a proteínas (23-31%), principalmente, a albumina, ácidos gordos e nucleótidos (ATP), pode estar complexado (5-11%) a aniões como fosfatos e carbonatos ou pode estar na sua

forma livre (59-72%) em coordenação com a água. A sua distribuição no sangue depende de vários fatores, como temperatura, força iônica, pH e presença de outros íons. De forma, a manter a homeostase do Mg^{2+} no organismo, o Mg^{2+} pode ser libertado das formas circulantes, ou por exemplo, de locais de armazenamento, como os ossos.^[167]

Uma outra forma de regular a homeostase é através da sua excreção. A sua eliminação dá-se, fundamentalmente, nos rins, no entanto, a transpiração excessiva pode aumentar a sua perda.^[167] Nos rins, aproximadamente, 2400 mg de Mg^{2+} são filtrados pelos glomérulos, diariamente. Contudo, entre 95 e 99% deste mineral é reabsorvido, sendo apenas eliminados pela urina cerca de 100 mg por dia (figura 2).^[163]

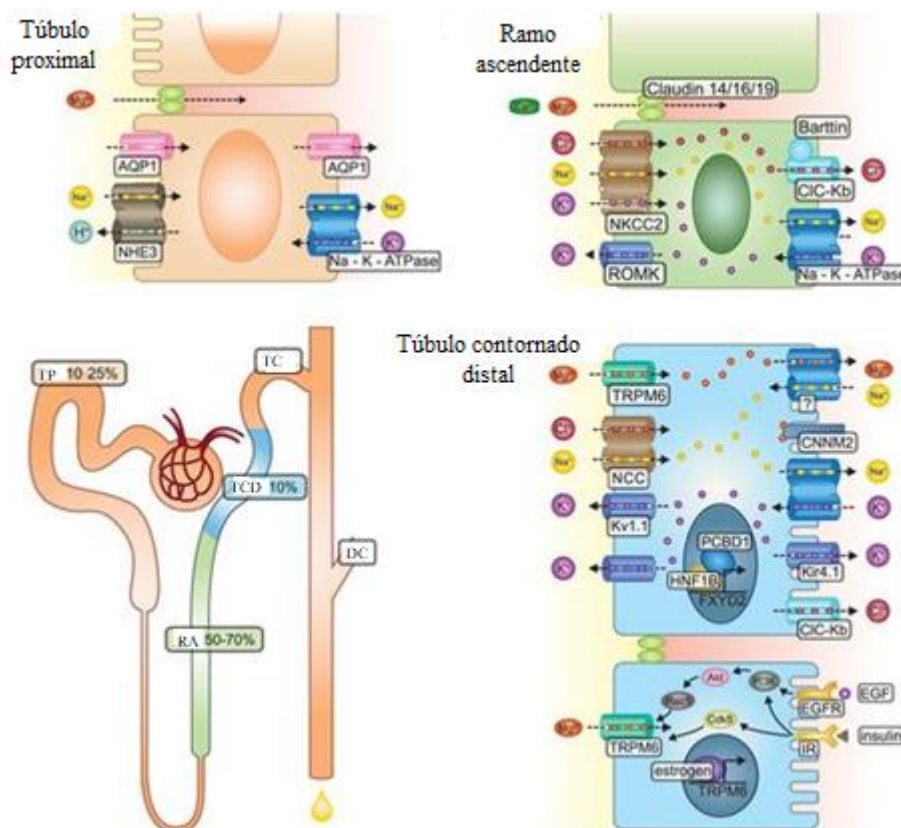


Figura 6: Reabsorção do Mg^{2+} pelo rim. Adaptado de ^[163].

Na figura 6 é observado a reabsorção do Mg^{2+} no rim. Inicialmente, o sangue é filtrado no glomérulo e ao longo do nefrônio o Mg^{2+} é reabsorvido novamente para o sangue. Pode-se verificar que no túbulo proximal cerca de 10 a 25% do Mg^{2+} é reabsorvido via transporte paracelular. Para a sua reabsorção é necessário que haja também uma reabsorção da água através da aquaporina 1 (AQP 1) que acompanha, por sua vez, a reabsorção de sódio (Na^+).^[163]

A grande maioria (50-70%) do Mg^{2+} é reabsorvido no ramo ascendente da ansa de Henle. Aqui, o seu transporte paracelular vai depender da voltagem transepitelial positiva no lúmen que é determinada pela atividade do co transportador NKCC2 de Na^+ , K^+ , $2Cl^-$ e subsequente secreção de K^+ na membrana apical. Salienta-se que a inibição deste co transportador por fármacos diuréticos vai diminuir a reabsorção do Mg^{2+} .^[163]

Cerca de 10% de Mg^{2+} é reabsorvido via transporte transcelular no túbulo contornado distal. Neste caso, a reabsorção do Mg^{2+} está dependente do gradiente de Na^+ gerado pela $Na^+K^+ATPase$ que, por sua vez,

está dependente da reabsorção de K^+ pelo transportador Kir4.1. Salienta-se que a reabsorção do Mg^{2+} está dependente do fator de crescimento epidérmico (EGF) e da insulina que ativam uma cascata de sinalização intracelular, resultando num aumento do transportador TRPM6, responsável pela passagem do Mg^{2+} novamente para o sangue.^[163]

2.4. Funções do Mg^{2+} no organismo

O Mg^{2+} apresenta múltiplas funções no corpo humano, estando praticamente envolvido em todos os principais processos metabólicos e bioquímicos dentro da célula. Atualmente, o Mg^{2+} atua como cofator em mais de 600 processos enzimáticos, desempenhando também um papel de ativador (atua diretamente com o substrato em vez de ser cofator) em mais de 200 reações enzimáticas.^[158] Na tabela 5 são inumeradas as principais funções do Mg^{2+} no organismo e os mecanismos subjacentes.

Tabela 5: Principais funções do Mg^{2+} e os mecanismos subjacentes. Informação retirada de ^[158].

Principais funções do Mg^{2+}	Processos mecanísticos
Cofator em múltiplas reações enzimáticas.	O Mg^{2+} atua como cofator em todas as reações que envolvem a utilização e transferência de ATP. É formado um complexo $MgATP^{2-}$ necessário para a ação de várias enzimas, nomeadamente, cinases (envolvidas em reações de fosforilação) que transferem um fosfato para uma molécula aceitadora. Exemplos de enzimas: hexocinase, creatina cinase, etc. (O complexo $MgATP^{2-}$ é formado devido à capacidade do Mg^{2+} se ligar ao fosfato inorgânico, ATP, fosfocreatina e outros fosfometabolitos. Esta ligação resulta na formação de uma conformação adequada para enfraquecer a ligação O-P terminal do ATP e facilitando, deste modo, a transferência do fosfato.)
Estabilizador da estrutura dos ácidos nucleicos.	O Mg^{2+} atrai os grupos fosfato do DNA (carregados negativamente). Devido as suas propriedades de hidratação, o Mg^{2+} pode apresentar 6 moléculas de água coordenadas que, por sua vez, formam ligações de hidrogénio com o DNA, reduzindo a densidade de carga negativa do DNA e estabilizando a sua estrutura.
Papel estrutural na saúde óssea.	O Mg^{2+} influencia o tamanho e a formação de cristais de hidroxiapatite, pois aumenta a solubilidade dos minerais constituintes destes. Também a vitamina D estimula a absorção intestinal do Mg^{2+} , que por sua vez, é importante para converter a vitamina D na sua forma biologicamente ativa.
Sistema cardiovascular. (Influencia a homeostase do Ca^{2+} , o metabolismo do miocárdio, a vasodilatação dependente do endotélio, etc.)	Exemplo de mecanismo: O Mg^{2+} inibe os canais de Ca^{2+} tipo L, impedindo uma sobrecarga de Ca^{2+} e consequente toxicidade celular (efeito protetor do miocárdio). A sua ação natural como bloqueador dos canais de cálcio e a sua ação positiva na síntese endotelial do óxido nítrico desencadeia uma ação vasodilatadora.

Sistema nervoso central.	Interação do Mg^{2+} com o recetor N-metil-D-aspartato (NMDA) no cérebro, induzindo o seu bloqueio, de forma a evitar uma excitação exagerada.
--------------------------	--

2.5. Toxicidade do Mg^{2+}

Apesar de a toxicidade por Mg^{2+} ser considerada rara na população em geral é importante conhecer os principais grupos de risco, pois podem desenvolver graves problemas de saúde. Doentes que sofram de insuficiência renal crónica apresentam um maior risco de desenvolver hipermagnesemia, devido a uma menor excreção deste mineral pelo rim. Também o seu consumo excessivo e consequente aumento de absorção de Mg^{2+} pelo intestino pode desencadear toxicidade por este mineral.^[168]

Inicialmente, os primeiros sintomas são diarreia, náuseas e vômitos, fraqueza muscular e pressão arterial baixa. Contudo, níveis mais elevados de Mg^{2+} no sangue podem resultar numa perda de reflexos tendinosos profundos, bloqueios dos nós sinoatrial ou atrioventricular, paralisia respiratória e paragem cardíaca.^[165,168] Salienta-se que, o uso de antiácidos e laxantes contendo magnésio em grandes quantidades tem sido associado a toxicidade.^[165]

A nível molecular, constata-se que o excesso deste mineral vai também alterar as suas funções na célula. Por exemplo, altas concentrações de Mg^{2+} podem contrariar o efeito “protetor” que apresenta para a estabilização da estrutura do DNA. Em vez da ligação por pontes de hidrogénio entre o DNA e o Mg^{2+} hidratado, este vai se ligar covalentemente ao DNA, desencadeando uma distorção local da dupla hélice que, por sua vez, pode levar à destruição da célula.^[158]

2.6. Magnésio e Diabetes *mellitus* tipo 2

2.6.1. Fisiopatologia

A diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é uma doença metabólica que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Cerca de 90 a 95% dos adultos com diabetes têm DM2.^[162] O seu desenvolvimento é causado, principalmente, por dois fatores: a secreção insuficiente de insulina pelas células β -pancreáticas e a incapacidade de os tecidos responderem à insulina.^[169,170]

A insulina é uma hormona responsável pela regulação da glicose no sangue e, normalmente, a glicemia em valores normais é mantida pela interação equilibrada entre a ação de insulina e a sua secreção. Quando ocorre uma diminuição na ação de insulina há um aumento da sua secreção. Considera-se que existe resistência à insulina (RI) quando os efeitos biológicos da hormona são menores do que o esperado, como a eliminação da glicose pelo músculo esquelético e a supressão da produção endógena da glicose pelo fígado.^[171] Em indivíduos saudáveis, a insulina aumenta a produção de glicogénio no fígado, a síntese lipídica pelo tecido adiposo e a captação de glicose no músculo. A captação da glicose pelo músculo esquelético é responsável pela eliminação de, aproximadamente 80% da glicose proveniente da dieta, utilizando, para isso, os transportadores GLUT 4.^[172]

Além disso, a DM2 está associada a um aumento de secreção de glucagon, hormona produzida pelas células α -pancreáticas, que vai induzir uma maior produção de glicose pelo fígado.^[170] Quando o indivíduo se encontra num estado de jejum a produção endógena da glicose é responsável por toda a glicose que entra no

plasma. Esta produção é acelerada em doentes com DM2 ou com a glicose em jejum alterada. Nos estádios iniciais da doença ocorre, por isso, um aumento de produção de insulina.^[171]

Uma grande maioria dos doentes com DM2 apresenta maior percentual de gordura corporal, distribuída principalmente na região abdominal. Este tecido através de vários mecanismos inflamatórios, como o aumento da libertação de ácidos gordos livres e a desregulação de adipocinas, promove também a resistência à insulina.^[173]

As complicações causadas pela hiperglicemia persistente na DM2 não controlada podem ser mais ou menos graves. A DM não controlada pode causar complicações agudas como hipoglicemia, cetoacidose diabética, estado hiperosmolar hiperglicémico e coma diabético hiperglicémico. Complicações crónicas mais comuns macrovasculares são a doença arterial coronária, doença arterial periférica e doença cerebrovascular. Complicações microvasculares mais comuns são a nefropatia, neuropatia e retinopatia.^[174, 175]

Desta forma, de forma a mitigar esta problemática propõe-se uma intervenção no estilo de vida e uma modificação na dieta, bem como um tratamento farmacoterapêutico adequado a cada situação. A base sugerida deste tratamento assenta na seguinte abordagem: “tratar o mais baixo possível com segurança, tratar o mais rápido possível, tratar pelo maior tempo possível e de forma mais racional possível”.^[176]

2.6.2. Benefícios do Mg^{2+} na prevenção/tratamento da DM2

Nos últimos 20 anos, muitos estudos epidemiológicos e clínicos demonstraram que o Mg^{2+} apresenta um efeito protetor no desenvolvimento da DM2.^[177] A título exemplificativo, um estudo efetuado com 1122 indivíduos dos 20 aos 65 anos apresentou como resultados que o risco de pré-diabetes e DM2 era maior quando na presença de baixos níveis de Mg^{2+} .^[178] Numa meta-análise de 40 estudos coorte prospetivos que incluíram mais de 1 milhão de participantes e períodos de acompanhamento entre 4 a 30 anos foi constatado que a ingestão dietética adequada de Mg^{2+} está associada a uma redução de 19% no risco relativo de desenvolver DM2.^[179] Uma outra meta-análise de estudos de coorte prospetivos constatou que os valores de Mg^{2+} sérico estavam inversamente associados à incidência de doença coronária, hipertensão e DM2.^[180] Verma H et.al. sugerem que a suplementação com Mg^{2+} pode diminuir o risco de doenças cardiovasculares associadas à DM2, pois houve uma melhoria significativa nos níveis de glicose plasmática em jejum, apresentou efeitos favoráveis nas concentrações de LDL, HDL e triglicerídeos, bem como uma melhoria na pressão arterial.^[181] Fang X. et.al. verificaram que o risco de incidência de DM2 foi reduzido em 8% a 13% para cada incremento de 100 mg / dia de magnésio, ingerido através da dieta, com um padrão linear de dose-resposta estatisticamente significativo, dentro do intervalo da ingestão diária recomendada, entre as populações asiática e americana.^[182] No entanto, a comunidade científica considera que há pouca evidência clínica sobre o uso de suplementos alimentares para reduzir ou controlar a doença em doentes sem deficiências nutricionais subjacentes.^[183]

2.6.3. Mecanismo detalhado do papel do Mg^{2+} na DM2

O mecanismo pelo qual o Mg^{2+} é importante na prevenção e tratamento da DM2 está relacionado com a sua ação moduladora na ação da insulina nos tecidos. A hipomagnesemia está fortemente associada à progressão da DM2,^[184] pois um baixo teor de Mg^{2+} vai induzir RI. Esta, por sua vez, induz a níveis mais baixos de Mg^{2+} , na medida que a insulina modula a transferência do Mg^{2+} do espaço extracelular para o espaço intracelular.^[177]

A RI é uma condição crónica relacionada com a diminuição da taxa de captação da glicose, nomeadamente, no fígado, músculo e tecido adiposo, e ocorre quando os seus recetores perdem a sua sensibilidade à insulina. O Mg^{2+} , por diferentes mecanismos, contribui para a redução da RI, especialmente, pelo seu papel na regulação da sua secreção pelas células β -pancreáticas, na atividade das cinases existentes na via de sinalização da insulina e no metabolismo da glicose no músculo e fígado. Além do mais, o Mg^{2+} contribui para uma diminuição do stress oxidativo e da inflamação, fator chave no desenvolvimento da RI. [185]

Na figura 3 está representado o papel do Mg^{2+} na regulação da secreção de insulina pelas células β -pancreáticas. [186]

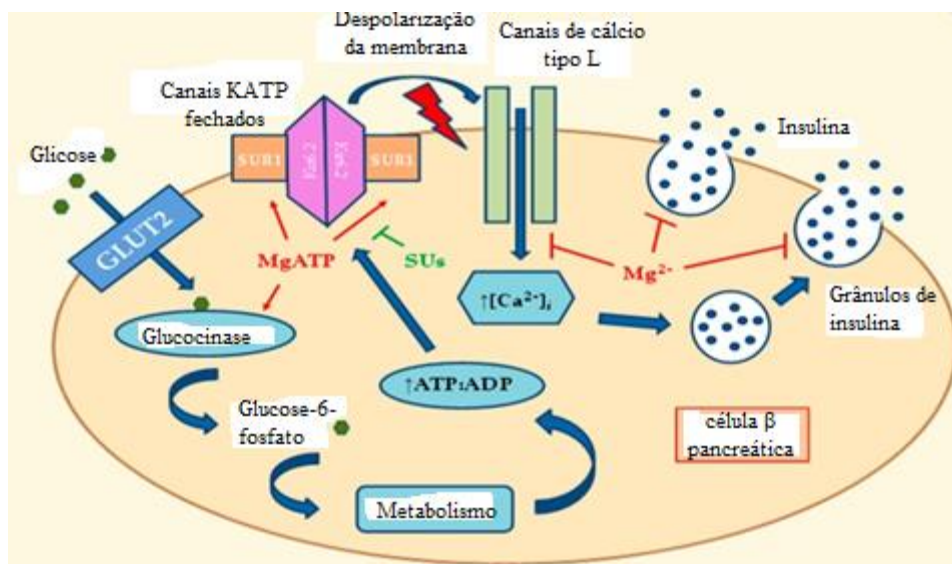


Figura 7: Papel do Mg^{2+} na secreção da insulina pelas células β pancreáticas. Esquema adaptado de [186].

Na figura 1, pode-se verificar a conversão de glicose em glicose-6-fosfato, numa célula β pancreática, que, consequentemente, resulta num aumento de ATP intracelular. O ATP induz o fecho dos canais K sensíveis ao ATP (canais KATP) com consequente despolarização da membrana que, seguidamente abre os canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem. O aumento das concentrações intracelulares de Ca^{2+} leva a fusão de grânulos, contendo insulina, com a membrana, desencadeando a libertação desta hormona. O Mg^{2+} , dentro da célula, forma um complexo com o ATP, já explicado anteriormente, que vai influenciar a atividade da enzima glucocinase. Além disso, a abertura dos canais KATP vai depender da ligação do $MgATP^{2-}$ às subunidades SUR1. Se os níveis de Mg^{2+} intracelular são baixos, há uma menor ligação do Mg^{2+} ao ATP e o canal KATP não vai abrir e, portanto, ocorre um aumento de secreção de insulina, contribuindo para uma exposição crónica das células a esta. A exposição crónica leva ao desenvolvimento da RI, por dessensibilização. Para mais, um aumento de insulina no sangue induz um aumento na excreção renal do Mg^{2+} . [185,186,187]

Células com baixos valores de Mg^{2+} vão alterar a atividade do recetor tirosina-cinase da insulina, levando ao desenvolvimento de RI e diminuição da utilização celular da glicose. Na figura 4 pode-se, de uma forma simplificada, compreender a sequência de sinalização da via PI3K/AKT estimulada pela insulina. [188]

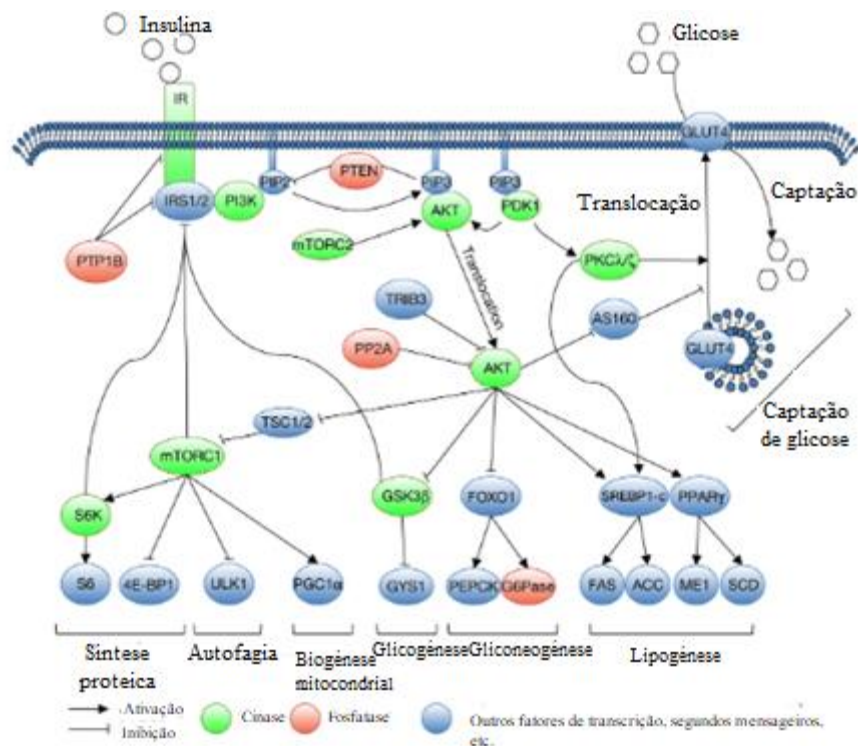


Figura 8: Esquema simplificado sobre a sinalização da via PI3K/AKT estimulada pela insulina. Adaptada de [188].

A via PI3K/AKT é iniciada pela autofosforilação do recetor de insulina, através da ação do $MgATP^2$, que vai desencadear uma cascata de cinases a jusante. O substrato do recetor de insulina vai ativar, preferencialmente, o fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato-3-quinase (PI3K), que gera o segundo mensageiro fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP3). A PIP3 ativa a proteína quinase-3 dependente de 1-fosfoinositida (PDK1), que ativa a Akt. Esta cinase vai regular as ações metabólicas da insulina como a captação de glicose pela transferência para a membrana do GLUT4 no músculo esquelético e tecido adiposo. [187]

2.7. Magnésio e nutrição

2.7.1. Necessidades dietéticas e deficiência de Mg^{2+}

No que diz respeito ao papel preventivo de intervenções dietéticas na DM2 foi efetuada uma revisão da literatura em que constata que o alto consumo de grãos integrais, laticínios com baixo teor de gordura, iogurte, azeite, chocolate, fibras, magnésio e flavonoides reduziram significativamente o risco de desenvolver DM2. Essas modificações na dieta deverão ser promovidas quer no âmbito individual, como populacional para prevenir e diminuir a prevalência desta doença. [189]

Nessa sequência, o Mg^{2+} como nutriente essencial para o organismo deve ser fornecido, regularmente a partir da dieta alimentar, com o intuito de atingir a ingestão recomendada e evitar a sua deficiência. [158]

Segundo a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA- *European Food Safety Authority*) uma ingestão adequada de Mg^{2+} para homens adultos é definida em 350 mg/dia e para mulheres adultas de 300 mg/dia. Para crianças de 1 até aos 3 anos a ingestão adequada está definida em 170 mg/dia para ambos os sexos, dos 3 até aos 10 anos está definida em 230 mg/dia e dos 10 aos 18 anos está definida para meninos 300 mg/dia e para meninas 250 mg/dia. Dos 7 aos 11 meses a ingestão adequada é de 80 mg/dia. Para

mulheres grávidas e lactentes, o Painel considera que não há evidências para um aumento das necessidades de Mg^{2+} e, por isso, a ingestão é a mesma de mulheres não grávidas e não lactentes.^[190]

O Mg^{2+} está bastante distribuído nos alimentos, contudo, a sua presença é influenciada por vários fatores, nomeadamente, o tipo de solo onde é cultivado e o tipo de água utilizada para irrigação, os fertilizantes, o tipo de conservação e métodos de processamento e cozimento. Por exemplo, um solo ácido e arenoso, normalmente, é um solo pobre em Mg^{2+} , bem como, o uso de potássio e amónia em concentrações elevadas nos fertilizantes leva à depleção de magnésio nos alimentos.^[158] Entre as fontes alimentares principais de Mg^{2+} salienta-se os vegetais de folha verde, legumes, nozes, grãos não moídos e sementes inteiras.^[159] Porém, aproximadamente 30 a 40% do consumo de Mg^{2+} proveniente da dieta é geralmente absorvido pelo organismo. Acresce, também, o facto de a dieta praticada nos países ocidentais e industrializados possuir um baixo teor deste mineral e, por isso, a sua população apresenta, geralmente, uma ingestão diária abaixo do recomendado.^[158]

Existem vários fatores quer endógenos, quer exógenos que influenciam a absorção do Mg^{2+} . Primeiramente, doentes celíacos, ou com doença inflamatória intestinal, ou síndrome do intestino curto apresentam uma má absorção deste mineral.^[191] A idade também é um fator endógeno que vai influenciar a eficiência de absorção deste mineral. Um estudo efetuado em ratos demonstrou que ratos idosos apresentaram uma absorção intestinal menos eficiente de Mg^{2+} .^[192] Assim, os idosos são um grupo vulnerável a apresentarem uma deficiência deste mineral, bem como outros, porque apresentam uma reduzida absorção intestinal e também um menor armazenamento do Mg^{2+} nos ossos e a uma maior perda urinária. Acresce também o facto deste grupo desta faixa etária apresentar doenças e toma de medicamentos que não favorecem a absorção do Mg^{2+} .^[193]

No que toca a fatores exógenos verifica-se que a quantidade de Mg^{2+} , bem como a composição da refeição vai influenciar positiva ou negativamente a absorção do mineral. Os compostos que influenciam positivamente a sua absorção são, por exemplo, os galacto-oligossacarídeos presentes em alguns vegetais. O mecanismo explicativo pode ser atribuído à diminuição do pH no intestino grosso devido à fermentação dos galacto-oligossacarídeos pelas bactérias intestinais. Um pH mais baixo aumenta a solubilidades destes minerais.^[191]

Os compostos provenientes da dieta que influenciam negativamente a absorção de Mg^{2+} são, por exemplo, os oxalatos presentes em alimentos como espinafres, repolho, brócolos, etc. que irão atuar como agentes quelantes para os cátions metálicos impedindo a sua absorção. Os fitatos presentes nos grãos de cereais formam precipitados insolúveis que não são absorvíveis no intestino. Alimentos ricos em fósforo (carnes processadas, queijos e refrigerantes) influenciam também a absorção do Mg^{2+} , dado que o fósforo em contato com o Mg^{2+} dá origem a um sal que não é absorvido.^[158,191]

Uma deficiência em Mg^{2+} pode ser causada por três mecanismos, nomeadamente, pela redução de alimentos ricos em Mg^{2+} , pela sua absorção intestinal reduzida e por um aumento da sua excreção renal. Vários medicamentos como diuréticos e os inibidores da bomba de prótons também influenciam a homeostase do Mg^{2+} .^[194] Os inibidores da bomba de prótons (ex: omeprazol) vão inibir a produção do ácido gástrico, assim, o pH irá aumentar afetando a absorção via paracelular e transcelular do Mg^{2+} . Os diuréticos (ex: furosema), por outro lado, vão impedir a reabsorção do Mg^{2+} aumentando a sua excreção renal.^[195]

2.7.2. Suplementos alimentares e medicamentos contendo Mg^{2+}

Vários estudos corroboram a ideia de que o aumento da ingestão dietética ou a suplementação com Mg apresentam benefícios para o tratamento de síndrome metabólica, resistência à insulina e DM2. ^[196]

Os suplementos alimentares de Mg disponíveis no mercado apresentam diversas formulações. O Mg tanto se pode ligar a moléculas orgânicas (exemplo: citrato), como a moléculas inorgânicas (exemplo: cloreto), formando compostos. Assim, os suplementos alimentares de Mg estão disponíveis sob a forma de sais orgânicos e inorgânicos que se podem apresentar na forma de cápsulas, comprimidos, comprimidos efervescentes e preparações lipossolúveis entre outras. ^[197]

Contudo, a absorção do Mg proveniente dos suplementos alimentares difere consoante a forma farmacêutica e o tipo de sal presente. ^[166,191] Normalmente, os complexos orgânicos são mais solúveis, apresentando, por isso, uma maior biodisponibilidade, do que os complexos inorgânicos. ^[196,198] Também comprimidos efervescentes ou grânulos são melhores absorvidos devido à sua solubilidade. ^[197] Dentro do mesmo grupo, orgânico ou inorgânico, os diversos tipos de sal podem apresentar efeitos diferentes. Por exemplo, o efeito sulfato de magnésio ($MgSO_4$) que é usado em contexto clínico rotineiramente foi comparado com o efeito do cloreto de magnésio ($MgCl_2$) com o intuito de se perceber se o primeiro poderia ser substituído pelo segundo. Apesar de apresentarem efeitos semelhantes e adequados, o $MgCl_2$ apresentou menor toxicidade tecidual. ^[199] Um outro estudo com o objetivo de analisar a biodisponibilidade de 5 diferentes tipos de Mg^{2+} (sulfato de magnésio, óxido de magnésio, taurato de acetil de magnésio, citrato de magnésio e malato de magnésio) em diferentes tecidos constatou que o taurato de acetil de magnésio foi capaz de atravessar a barreira hematoencefálica facilmente e foi associado a menores níveis de ansiedade. Verificou-se também que o óxido de magnésio e citrato de magnésio apresentaram a menor biodisponibilidade. ^[200]

No âmbito da farmácia comunitária vários são os suplementos de Mg disponíveis. Escolhi três suplementos a título exemplificativo:

- **Absorvit Magnésio B6** – Suplemento composto por comprimidos constituídos por magnésio e vitamina B6 de ação imediata. Cada comprimido apresenta 150 mg de magnésio, sendo recomendado 2 comprimidos por dia, em simultâneo, de preferência à refeição (Dose diária 300 mg). O sal de magnésio composto é constituído por óxido de magnésio, composto inorgânico. ^[201]
- **Maxnésio Cardio Cápsulas** – Suplemento composto por 520 mg de magnésio em cada cápsula de ação imediata. O MAGNOX é o nome dado ao sal de magnésio altamente refinado do Mar-Morto constituinte deste suplemento. Este sal é constituído por um complexo granulado de óxido de magnésio e óxido de magnésio monohidratado. É recomendado a toma de uma cápsula por dia. ^[202] O óxido de magnésio monohidratado tem como objetivo criar uma forma mais solúvel e biodisponível do magnésio.
- **Viterra Magnésio Plus** – Suplemento composto por uma elevada concentração de magnésio e vitaminas do complexo B, entre as quais, B2, B6 e B12. Os comprimidos são de libertação prolongada, de modo, a libertar o magnésio e as vitaminas do complexo B ao longo de aproximadamente 8 horas. Cada comprimido contém 500 mg de magnésio, portanto, um valor acima do recomendado. O sal de magnésio composto é constituído por óxido de magnésio, hidróxido de magnésio e amido pré-gelatinizado. ^[203]

Todos estes suplementos alegam que o magnésio contribui para o normal funcionamento muscular e nervoso, bem como para o normal metabolismo produtor de energia. ^[201,202,203] Todos eles apresentam como molécula ligante o oxigénio, originando o óxido de magnésio, molécula inorgânica. O facto justificativo pode ser devido a que os compostos inorgânicos apesar de apresentarem menor biodisponibilidade apresentam maior capacidade de transportar uma maior quantidade de magnésio, contrabalançando a menor biodisponibilidade pela oferta de maior quantidade de magnésio. É também um composto barato para a indústria.

Este tipo de suplemento pode apresentar um efeito laxante pelo seguinte mecanismo: quando o óxido de magnésio (MgO) chega ao estômago é convertido em cloreto de magnésio (MgCl₂) devido ao ambiente ácido desta região. Após essa conversão, no duodeno, o MgCl₂ é convertido a bicarbonato de magnésio (Mg (HCO₃)₂) pela ação do hidrogenocarbonato de sódio (NaHCO₃) secretado pelo pâncreas. É convertido também a carbonato de magnésio (MgCO₃). O Mg (HCO₃)₂ e o MgCO₃ vão aumentar a pressão osmótica do líquido no lúmen intestinal, promovendo a transferência de água para o lúmen, aumentando assim o teor de água e o volume fecal. Isto promove a motilidade intestinal. ^[204]

Contudo, para além dos suplementos contendo magnésio existem também medicamentos com este mineral. Os medicamentos distinguem-se dos suplementos por apresentarem propriedades curativas ou preventivas em relação a doenças nos seres humanos. “Os suplementos são consumidos com o intuito de manter, apoiar ou otimizar os processos fisiológicos normais sem alterar ou bloquear essas funções.” Por outro lado, os medicamentos destinam-se a serem consumidos quando “as funções fisiológicas se afastam da normalidade, originando uma situação patológica”. ^[205]

Medicamentos que contém magnésio como substância ativa comercializados na farmácia comunitária, como são exemplo:

- **Magnésiocard** – É um pó para solução oral. Cada saqueta contém 1229,6 mg de cloridrato tri-hidratado de L-aspartato de magnésio o que equivale a 121,5 mg de magnésio. O conteúdo de uma saqueta com 5 g de pó para solução oral, três vezes por dia, o que corresponde a 364,5 mg de magnésio. ^[206]
- **Magnoral** – É uma solução oral. Cada ampola de 10 mL contém 1028,4 mg de cloreto de magnésio hexahidratado, equivalente a 123,0 mg de magnésio. Devem ser tomadas 2 a 3 ampolas por dia, às refeições. Uma dose diária de 3 ampolas equivale a 369 mg de magnésio elementar. ^[207]
- **Magneson** – É uma solução oral. Cada ampola de 10 ml contém 1,5 g de Pidolato de magnésio que corresponde a 130 mg de magnésio elementar. A dose recomendada é de 2 a 3 ampolas diárias. Uma dose diária de 3 ampolas equivale a 390 mg de magnésio elementar. ^[208]

No âmbito do medicamento verifica-se que os três exemplos apresentam distintos compostos, sendo o magnésiocard constituído por cloridrato tri-hidratado de L-aspartato de magnésio, um composto orgânico, o magnoral por cloreto de magnésio hexahidratado, um composto inorgânico e o magneson constituído por pidolato de magnésio, um composto orgânico. Os compostos orgânicos existentes no magnésiocard e no magneson apresentam uma maior biodisponibilidade do que o magnoral, dado que é constituído por um composto inorgânico.

As doses utilizadas vão de encontro com as doses diárias recomendadas e estes medicamentos são muitas vezes prescritos para prevenção e alívio de queixas sugestivas de falta de magnésio, como fadiga, fraqueza, irritabilidade, câibras, náuseas e parestesias.

2.8. Discussão e conclusão

A importância do Mg como agente preventivo ou adjuvante na DM2 tem vindo a ser demonstrada em vários estudos científicos. ELDerawi WA. et al. verificaram que a suplementação oral de Mg reduz a resistência à insulina e apresenta melhorias nos indicadores do controle glicémico em doentes com DM2. Esses resultados coincidiram com estudos anteriores que concluíram que a suplementação oral diária de Mg melhorou em 10% a sensibilidade à insulina e a glicémia em 37%.^[209] Também foi efetuada uma revisão sistemática e meta-análise que constata que uma suplementação de Mg por 4 ou mais meses melhora significativamente o índice HOMA-IR, índice de avaliação da resistência à insulina estimada pelo modelo da homeostase, bem como os níveis de glicose em jejum, quer em indivíduos diabéticos como não diabéticos.^[210] Xu L. et al. analisaram 24 ensaios clínicos randomizados e controlados com 1.325 indivíduos com DM2 e foi verificado que os indivíduos que receberam a suplementação de magnésio tiveram reduções estatisticamente significativas na glicémia em jejum, hemoglobina glicada, pressão arterial sistólica e diastólica, com valores de diferença de -0,20 mM (IC 95%: -0,30, -0,09), -0,22% (IC 95%: -0,41, -0,03), -7,69 mmHg (IC 95%: -11,71, -3,66) e -2,71 mmHg (IC 95%: -4,02, -1,40), respetivamente. Além disso, a dose-efeito indicada para melhorar os níveis glicémicos, lipídicos e a pressão arterial foi 279mg/dia em 116 dias, 429 mg/dia em 88 dias e 300 mg/dia em 120 dias, respetivamente. Estas informações são clinicamente relevantes para o uso de Mg como terapêutica adjuvante na DM2.^[211] Veronese N. et al. investigaram o efeito da suplementação oral de Mg, através de parâmetros como avaliação da sensibilidade à insulina e à glicose, em participantes com diabetes ou com alto risco de desenvolver a doença, em comparação com um placebo. Os resultados indicaram que a suplementação de Mg reduziu a glicose plasmática em jejum em indivíduos com diabetes e melhorou significativamente a glicose plasmática em indivíduos de alto risco, bem como a sensibilidade à insulina.^[212] As conclusões retiradas de uma revisão sistemática apoiam que a suplementação com magnésio apresenta um papel potencialmente significativo na melhoria à sensibilidade à insulina em doentes com hipomagnesemia. Contudo, ainda é necessária mais informação sobre o tipo, dose e duração do suplemento.^[213] A Associação Americana de Diabetes (AAD) afirma que não há evidências suficientes para apoiar um uso rotineiro de suplementação com Mg para melhorar o controlo glicémico em indivíduos com DM2.^[214,215] A utilização de suplementos com Mg em indivíduos sem uma deficiência nutricional subjacente deste mineral é, por isso, controversa. No entanto, o que se verifica é uma deficiência generalizada deste mineral em doentes com DM2 ou em indivíduos de alto risco de desenvolver DM2 e, por isso, é importante a consciencialização de uma ingestão adequada de Mg por parte da população.

No geral, a elaboração deste projeto permitiu cumprir os três objetivos que este deveria apresentar. Foi apresentado as principais diferenças nas formulações com Mg disponíveis no mercado, bem como o mecanismo fisiopatológico da DM2 e como o Mg pode contribuir para diminuir a resistência à insulina, fator bastante relevante para o desenvolvimento da doença.

Primeiramente, o farmacêutico como agente de saúde pública e profissional de saúde deve incentivar os seus utentes a praticar uma refeição variada e equilibrada como ponto de partida para uma melhor saúde.

Neste campo, é de enaltecer a criação de projetos conjuntos com nutricionistas, entre outros profissionais de saúde, para a promoção de criar hábitos mais saudáveis na comunidade onde a farmácia se encontra inserida.

Contudo, muitas vezes a suplementação deve ser indicada, visto que não é cumprida a ingestão diária recomendada. Nestes casos, o farmacêutico deve permanecer alerta para possíveis situações como doentes com doença inflamatória intestinal, ou síndrome do intestino curto. Estes doentes não irão absorver as quantidades desejáveis de Mg e, por isso, poderão ingerir um suplemento para conseguir uma maior taxa de absorção. Também, os farmacêuticos deverão estar alerta para possíveis interações medicamentosas aquando da dispensa de suplementos ou medicamentos com Mg, nomeadamente, os que influenciam de forma negativa a sua absorção.

O farmacêutico, para além, do dever de informar sobre a importância deste mineral junto da população, deve alertar para que o seu uso seja racional. Numa primeira abordagem deve priorizar a sua ingestão através da dieta alimentar e, se necessário, na suplementação. Avisar para o cumprimento das doses diárias recomendadas, pois existe também a possibilidade de ocorrência de toxicidade. Alertar para o facto, de que o local mais seguro para a obtenção destes produtos é a farmácia, pela segurança do produto e pela presença de profissionais conhecedores de possíveis efeitos adversos e recetivos a responder a todas as dúvidas.

Em suma, com este trabalho foi possível compreender o mecanismo pelo qual o Mg, ou a falta dele, é tão importante para o desenvolvimento desta patologia e compreender, por isso, que uma ingestão adequada deste mineral é fulcral na sua prevenção.

Para futuro, aguarda-se por resultados de mais estudos para consolidar os resultados anteriores e avaliar quais as dosagens e duração de utilização dos suplementos ou medicamentos para combater esta problemática adequados para cada caso e situação.

Este projeto foi o tema exposto para a formação interna da Farmácia Avenida.

Conclusão global

Passados seis meses encontro-me a finalizar a última etapa desta jornada que foi a realização do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Esta etapa demonstrou-se ser de grande valor a nível pessoal, académico e profissional. Com esforço e dedicação desenvolvi competências técnicas fundamentais para o exercício da profissão farmacêutica.

O estágio no CHUSJ foi bastante gratificante e enriquecedor, pois foi possível passar pelas diversas unidades pertencentes aos serviços farmacêuticos do hospital. Essa passagem proporcionou um maior conhecimento sobre as diversas funções exercidas pelo farmacêutico no âmbito hospitalar. Desde a sua responsabilidade na preparação de manipulados, na gestão e aquisição de medicamentos e produtos de saúde, na validação das prescrições passadas pelos médicos, na dispensa de medicamentos apenas dispensados a nível hospitalar, nos ensaios clínicos entre outras funções. Verifica-se uma articulação com todas os outros profissionais de saúde sempre com o intuito de garantir os melhores cuidados de saúde para o doente. A nível do medicamento pretende-se que seja eficaz, seguro e efetivo. Realço também que os serviços farmacêuticos do CHUSJ estavam a preparar a consulta farmacêutica de apoio para pessoas oncológicas seguidas em ambulatório que foi iniciada no mês de novembro. Um outro projeto em que o farmacêutico esteve envolvido no seu desenvolvimento foi o Banco de Leite Humano no Norte (CHUSJ). Este projeto conjunto entre vários profissionais foi inaugurado no dia 26 de setembro. Destaco os farmacêuticos deste hospital como profissionais de grande valor com competências técnicas e humanas que servem de exemplo para as gerações vindouras.

No âmbito da farmácia comunitária, a FA mostrou ser um exemplo de grande apoio à comunidade através das várias ações que desempenha, desde ações de sensibilização num ginásio à preparação individualizada da medicação e ao excelente exemplo de atendimento. A preocupação real com a saúde de cada um deixou-me agradavelmente satisfeita. Durante os quatro meses pude adquirir competências que ainda não tinha desenvolvido e enfrentar medos, como o atendimento ao público que me fizeram crescer a vários níveis. Saliento o espírito de equipa que é crucial para um bom ambiente de trabalho, mas sobretudo, na missão que é prestar o melhor serviço farmacêutico a cada pessoa que confia no farmacêutico para aliviar a sua dor, problema de saúde ou estado de espírito. A capacidade de comunicação também é muito importante para se conseguir “chegar ao outro lado”, muitas vezes o que o doente pretende não é o mais adequado (há uma interação medicamentosa *major* entre medicamentos, ou apresenta alguma patologia associada que não é conivente com o uso de determinado fármaco, etc.) ou é preciso incentivar à criação de hábitos saudáveis, ou promover a adesão à terapêutica. Confesso que neste âmbito ainda tenho muito a melhorar, a assertividade é deveras crucial. Destaco o papel que as farmácias apresentam na vida das pessoas, muitas vezes, é a farmácia o primeiro e único local que o utente recorre perante um problema de saúde. Assim, é também crucial o farmacêutico manter-se em constante evolução e atualização de forma a aconselhar o melhor possível ou referênciação ao médico quando necessário.

Os temas dos projetos desenvolvidos no âmbito da farmácia comunitária mostraram-se importantes para uma melhor compreensão dos fármacos e suplementos abordados refletindo numa melhor prestação quando em contato com o utente.

Por último, a realização do estágio em farmácia comunitária e hospitalar correspondeu às minhas expectativas contribuiu para aumentar o meu conhecimento, competências práticas e sociais. Serviu para me estimular a ser cada vez melhor no exercício desta nobre profissão.

Bibliografia

1. CHUSJ. São João, [Internet] CHUSJ. 2021. [acedido a 10 outubro de 2022] Disponível em: <https://portal-chsj.min-saude.pt/pages/2>
2. SNS. Relatório e Contas 2021. [Internet] SNS. 2022 [acedido a 10 outubro de 2022] Disponível em https://portal-chsj.min-saude.pt/uploads/document/file/953/Relatorio_e_Contas_de_2021.pdf
3. Lee EY, Alhusayen R, Lansang P, Shear N, Yeung J. What is hidradenitis suppurativa? Can Fam Physician. 2017 Feb;63(2):114-120.
4. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, Lapins J, Matusiak L, Prens EP, Revuz J, Schneider-Burrus S, Szepietowski JC, van der Zee HH, Jemec GB. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Apr;29(4):619-44. doi: 10.1111/jdv.12966.
5. Prens E, Deckers I. Pathophysiology of hidradenitis suppurativa: An update. J Am Acad Dermatol. 2015 Nov;73(5 Suppl 1):S8-11. doi: 10.1016/j.jaad.2015.07.045.
6. Rosales Santillan M, Morss PC, Porter ML, Kimball AB. Biologic therapies for the treatment of hidradenitis suppurativa. Expert Opin Biol Ther. 2020 Jun;20(6):621-633. doi: 10.1080/14712598.2020.1732918.
7. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, Lapins J, Matusiak L, Prens EP, Revuz J, Schneider-Burrus S, Szepietowski JC, van der Zee HH, Jemec GB. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Apr;29(4):619-44. doi: 10.1111/jdv.12966.
8. Nazary M, van der Zee HH, Prens EP, Folkerts G, Boer J. Pathogenesis and pharmacotherapy of Hidradenitis suppurativa. Eur J Pharmacol. 2011 Dec 15;672(1-3):1-8. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.08.047.
9. Amat-Samaranch V, Agut-Busquet E, Vilarrasa E, Puig L. New perspectives on the treatment of hidradenitis suppurativa. Ther Adv Chronic Dis. 2021 Nov 23;12:20406223211055920. doi: 10.1177/20406223211055920.
10. Markota Čagalj A, Marinović B, Bukvić Mokos Z. New and Emerging Targeted Therapies for Hidradenitis Suppurativa. Int J Mol Sci. 2022 Mar 29;23(7):3753. doi: 10.3390/ijms23073753.
11. Hollywood A, Murray G, Fleming S, Kirby B, Hughes R. Ustekinumab in the Management of Hidradenitis Suppurativa: A Retrospective Study. J Drugs Dermatol. 2022 Mar 1;21(3):319-320. doi: 10.36849/JDD.6298
12. Rawal S, Kianian S, Guo W, Marquez J, Ayasse M, Siamas KA, Lee Y, Salvemini J. Alternative uses of ustekinumab for non-indicated dermatological conditions: a systematic review. Arch Dermatol Res. 2022 Aug;314(6):503-514. doi: 10.1007/s00403-021-02262-7.
13. Infarmed. RCM Secucinumab [Internet]. Extranet.infarmed.pt. 2022 [acedido a 12 de outubro de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
14. Blair HA. Secukinumab: A Review in Psoriatic Arthritis. Drugs. 2021 Mar;81(4):483-494. doi: 10.1007/s40265-021-01476-3.
15. CHUSJ. São João Farma2Care. [Internet] CHUSJ. 2022. [acedido a 15 outubro de 2022] Disponível em: <https://portal-chsj.min-saude.pt/pages/1053>

16. Projeto de Proximidade. [Internet] Infarmed. 2020 [acedido a 15 de outubro de 2022] Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1568238/Proximidade_Rel_GT.pdf/f267fc45-9555-22f1-b039-59350076e9e7
17. Projeto Farma2Care - Monitorização de dezembro de 2019 a agosto de 2022. CHUSJ. 2022
18. Dispensa de Medicamentos Hospitalares em Farmácia Comunitária - fluxos operacionais. CHSJ. 2022
19. Normas e procedimentos dos distribuidores farmacêuticos- Projeto Farma2Care. CHUSJ. 2022
20. Slides de apresentação “Webinar – São João Farma2Care” CHSJ. 2021
21. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, Gases Medicinais, Diário da República, 1.ª série, N.º 167, 2006. Disponível em: <http://dre.pt/pdf1s/2006/08/16700/62976383.pdf>
22. Manual de Gases Medicinais [Internet] Ordem dos Farmacêuticos. 2012 [acedido a 16 de outubro de 2022] Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/publicacoes/manuais/manual-de-gases-medicinais/>
23. Manual Hospitalar – Boas Práticas de Gestão de Gases Medicinais [Internet] Ordem dos Farmacêuticos. 2017 [acedido a 16 de outubro] Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/manual_hospitalar_boas_praticas_de_gestao_de_gases_medicinais_14117516575b06b2ae12906.pdf24.
24. Deliberação n.º 56/CD/2008, de 21 de fevereiro [Internet] Infarmed. 2008 [acedido a 17 de outubro de 2022] Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/052-A_Delib_56_2008.pdf
25. Wong M, Elliott M. The use of medical orders in acute care oxygen therapy. Br J Nurs. 2009 Apr 23-May 13;18(8):462-4. doi: 10.12968/bjon.2009.18.8.41808.
26. Infarmed. RCM Airapy [Internet]. Extranet.infarmed.pt. 2022 [acedido a 17 de outubro de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
27. Infarmed. RCM Oxigénio Medicinal Air Liquide Medicinal [Internet] Extranet.infarmed.pt. 2022 [acedido a 17 de outubro de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
28. Infarmed. RCM Protóxido de Azoto Medicinal Air Liquide Medicinal [Internet] Extranet.infarmed.pt. 2022 [acedido a 17 de outubro de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
29. Abásolo AF. Instalaciones centralizadas de gases medicinales para uso hospitalario. Revista Oficial de la Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospitales. 2005;1(2). 80-5. Disponível em: <http://esperanzaquintero.es/documentos/SAFH%2080-85.pdf>.
30. EN 13348:2016 Cobre e Ligações de cobre [Internet] European Standards. 2016 [acedido a 20 de outubro de 2022] Disponível em: <https://cdn.standards.iteh.ai/samples/39555/53f0aca1ae624808b6714587696f84dd/SIST-EN-13348-2016.pdf>
31. Feibert DC, Andersen B, Jacobsen P, Benchmarking healthcare logistics processes – a comparative case study of Danish and US hospitals, Total Quality Management & Business Excellence, 30:1-2, 108-134, 2019. DOI: 10.1080/14783363.2017.1299570

32. Callender C, Grasman SE, Barriers and Best Practices for Material Management in the Healthcare Sector, *Engineering Management Journal*, 2010 22:4, 11-19, doi: 10.1080/10429247.2010.11431875
33. Zidel, T. *A Lean Guide to Transforming Healthcare: How to Implement Lean Principles in Hospitals, Medical Offices, Clinics, And Other Healthcare Organizations*. ASQ Quality Press, 2006.
34. Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária. [Internet] Ordem dos Farmacêuticos. 2009 [acedido a 15 de novembro 2023] Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf
35. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho [Internet] Infarmed. 2004. [acedido a 20 de novembro de 2023] https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a
36. Espósito RC, Medeiros PJ, Dantas Júnior JH, Oliveira AG, Moreira SA, Sales VSF. Blue November Campaign as an annual male self-care strategy for healthy aging. *Aging Male*. 2020 Dec;23(5):865-872. doi: 10.1080/13685538.2019.1610731.
37. Prostate cancer statistics. [Internet] World Cancer Research Fund International. 2022. [acedido a 20 de novembro de 2022] Disponível em: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/prostate-cancer-statistics/#:~:text=Prostate%20cancer%20statistics%20Prostate%20cancer%20is%20the%202nd,million%20new%20cases%20of%20prostate%20cancer%20in%202020>
38. Portugal. [Internet] International Agency for Research on Cancer. 2020. [acedido a 22 de novembro de 2022] Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-factsheets.pdf>
39. Carlsson SV, Vickers AJ. Screening for Prostate Cancer. *Med Clin North Am*. 2020 Nov;104(6):1051-1062. doi: 10.1016/j.mcna.2020.08.007.
40. Sekhoacha M, Riet K, Motloung P, Gumenku L, Adegoke A, Mashele S. Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. *Molecules*. 2022 Sep 5;27(17):5730. doi: 10.3390/molecules27175730.
41. Filella X, Alcover J, Molina R, Rodríguez A, Carretero P, Ballesta AM. Free and total PSA in the diagnosis of prostate cancer. *Tumour Biol*. 1997;18(6):332-40. doi: 10.1159/000218047.
42. Prostate Cancer. [Internet] Centers for Disease Control and Prevention. 2022. [acedido a 22 de novembro de 2022] Disponível em: https://www.cdc.gov/cancer/prostate/basic_info/screening.htm
43. Gandaglia G, Leni R, Bray F, Fleshner N, Freedland SJ, Kibel A, Stattin P, Van Poppel H, La Vecchia C. Epidemiology and Prevention of Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2021 Dec;4(6):877-892. doi: 10.1016/j.euo.2021.09.006.
44. Daniyal M, Siddiqui ZA, Akram M, Asif HM, Sultana S, Khan A. Epidemiology, etiology, diagnosis and treatment of prostate cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(22):9575-8. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.22.9575.
45. Grozescu T, Popa F. Prostate cancer between prognosis and adequate/proper therapy. *J Med Life*. 2017 Jan-Mar;10(1):5-12.
46. Merriel SWD, Funston G, Hamilton W. Prostate Cancer in Primary Care. *Adv Ther*. 2018 Sep;35(9):1285-1294. doi: 10.1007/s12325-018-0766-1.

47. Tzelepi V. Prostate Cancer: Pathophysiology, Pathology and Therapy. *Cancers (Basel)*. 2022 Dec 31;15(1):281. doi: 10.3390/cancers15010281.
48. Evans AJ. Treatment effects in prostate cancer. *Mod Pathol*. 2018 Jan;31(S1):S110-121. doi: 10.1038/modpathol.2017.158.
49. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A, Agoritsas T, Dahm P. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018 Sep 5;362:k3519. doi: 10.1136/bmj.k3519.
50. Phua TJ. The Etiology and Pathophysiology Genesis of Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer: A New Perspective. *Medicines (Basel)*. 2021 Jun 11;8(6):30. doi: 10.3390/medicines8060030.
51. Ageing. [Internet] United Nations. 2022 [acedido a 10 de dezembro 2022] Disponível em: <https://www.un.org/en/global-issues/ageing>
52. World Population Prospects: the 2019 Revision. [Internet] United Nations. 2022 [acedido a 12 de dezembro de 2022] Disponível em: <https://population.un.org/wpp/>
53. Ageing and health. [Internet] World Health Organization. 2022 [acedido a 12 de zembro de 2022] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health#:~:text=Common%20conditions%20in%20older%20age%20include%20hearing%20loss%2C,to%20experience%20several%20conditions%20at%20the%20same%20time.>
54. Galvão C, O idoso polimedicado – estratégias para melhorar a prescrição. *Rev Port Clin Geral* 2006; 22:747-52
55. Murray MD, Callahan CM. Improving medication use for older adults: an integrated research agenda. *Ann Intern Med*. 2003 Sep 2;139(5 Pt 2):425-9. doi: 10.7326/0003-4819-139-5_part_2-200309021-00009.
56. Patris S. Gestion de la polymédication chez le patient âgé. Limiter les effets indésirables et les médicaments inappropriés chez le patient âgé [Polymedication among elderly patients Preventing drug related problems and inappropriate medication]. *J Pharm Belg*. 2016 Sep;(3):4-9. French.
57. Bonfim CJ, Garrido MM, Saraiva ME, Veiga SM, Lar para Idosos. [Internet] Direção-Geral da Ação Social, 1996 [acedido a 27 de dezembro de 2022] Disponível em: https://www.seg-social.pt/documents/10152/51499/Lar_idosos/573aed6a-0b92-4b99-9f75-d0ce46359b0b
58. Norma Geral - Preparação Individualizada da Medicação (PIM). [Internet] Ordem dos Farmacêuticos. 2018 [acedido a 27 de dezembro de 2022] Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834_827175bf58d479434f.pdf
59. Heitmann PT, Vollebregt PF, Knowles CH, Lunniss PJ, Dinning PG, Scott SM. Understanding the physiology of human defaecation and disorders of continence and evacuation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Nov;18(11):751-769. doi: 10.1038/s41575-021-00487-5.
60. Ho JMD, How CH. Chronic constipation in infants and children. *Singapore Med J*. 2020 Feb;61(2):63-68. doi: 10.11622/smedj.2020014.
61. Jani B, Marsicano E. Constipation: Evaluation and Management. *Mo Med*. 2018 May-Jun;115(3):236-240.

62. Werth BL, Christopher SA. Potential risk factors for constipation in the community. *World J Gastroenterol*. 2021 Jun 7;27(21):2795-2817. doi: 10.3748/wjg.v27.i21.2795.
63. Aziz I, Whitehead WE, Palsson OS, Törnblom H, Simrén M. An approach to the diagnosis and management of Rome IV functional disorders of chronic constipation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jan;14(1):39-46. doi: 10.1080/17474124.2020.1708718.
64. Serra J, Mascort-Roca J, Marzo-Castillejo M, Aros SD, Ferrándiz Santos J, Rey Diaz Rubio E, Mearin Manrique F. Clinical practice guidelines for the management of constipation in adults. Part 2: Diagnosis and treatment. *Gastroenterol Hepatol*. 2017 Apr;40(4):303-316. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2016.02.007.
65. Sharma A, Rao S. Constipation: Pathophysiology and Current Therapeutic Approaches. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;239:59-74. doi: 10.1007/164_2016_111.
66. Pont LG, Fisher M, Williams K. Appropriate Use of Laxatives in the Older Person. *Drugs Aging*. 2019 Nov;36(11):999-1005. doi: 10.1007/s40266-019-00701-9.
67. Gordon M, MacDonald JK, Parker CE, Akobeng AK, Thomas AG. Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Aug 17;2016(8):CD009118. doi: 10.1002/14651858.CD009118.
68. Gattuso JM, Kamm MA. Adverse effects of drugs used in the management of constipation and diarrhoea. *Drug Saf*. 1994 Jan;10(1):47-65. doi: 10.2165/00002018-199410010-00004.
69. Diarrhoeal disease. [Internet] World Health Organization. 2017 [acedido a 20 de janeiro de 2023] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>
70. Monasterio C, Hartl C, Hasselblatt P. Akute und chronische Durchfallerkrankungen: Differenzialdiagnose und Therapie [Acute and chronic diarrhea: a roadmap to differential diagnosis and therapy]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2020 Sep;145(18):1325-1336. German. doi: 10.1055/a-0944-8523.
71. Meisenheimer ES MD, MBA, Epstein C DO, Thiel D MD, MPH. Acute Diarrhea in Adults. *Am Fam Physician*. 2022 Jul;106(1):72-80.
72. Patient education: Acute diarrhea in adults (Beyond the Basics) [Internet] UpToDate.com 2022 [acedido a 28 de janeiro de 2023] Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/acute-diarrhea-in-adults-beyond-the-basics>
73. Barr W, Smith A. Acute diarrhea. *Am Fam Physician*. 2014 Feb 1;89(3):180-9.
74. Wingate D, Phillips SF, Lewis SJ, Malagelada JR, Speelman P, Steffen R, Tytgat GN. Guidelines for adults on self-medication for the treatment of acute diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001 Jun;15(6):773-82. doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.00993.x.
75. Infarmed. RCM Imodium [Internet] Extranet.infarmed.pt. 2022 [acedido a 25 de janeiro de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
76. Magder S. The meaning of blood pressure. *Crit Care*. 2018 Oct 11;22(1):257. doi: 10.1186/s13054-018-2171-1
77. Bertram G. *Katzung; Basic & clinical pharmacology*. ISBN: 978-0-07-182505-4
78. Shahoud JS, Sanvictores T, Aeddula NR. Physiology, Arterial Pressure Regulation. 2022 Aug 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan—.

79. Vischer AS, Burkard T. Principles of Blood Pressure Measurement - Current Techniques, Office vs Ambulatory Blood Pressure Measurement. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956:85-96. doi: 10.1007/5584_2016_49.
80. Flack JM, Adekola B. Blood pressure and the new ACC/AHA hypertension guidelines. *Trends Cardiovasc Med.* 2020 Apr;30(3):160-164. doi: 10.1016/j.tcm.2019.05.003.
81. Schutte AE, Kollias A, Stergiou GS. Blood pressure and its variability: classic and novel measurement techniques. *Nat Rev Cardiol.* 2022 Oct;19(10):643-654. doi: 10.1038/s41569-022-00690-0.
82. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J.* 2019 Feb 1;40(5):475.
83. Sharma S, Hashmi MF, Bhattacharya PT. Hypotension. 2022 Sep 12. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan--.*
84. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbigele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018 May 15;71(19):e127-e248. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.
85. Carter BL, Zillich AJ. Pharmaceutical care services for patients with hypertension. *Ann Pharmacother.* 2003 Sep;37(9):1335-7. doi: 10.1345/aph.1D094.
86. Chabot I, Moisan J, Grégoire JP, Milot A. Pharmacist intervention program for control of hypertension. *Ann Pharmacother.* 2003 Sep;37(9):1186-93. doi: 10.1345/aph.1C267.
87. Litwin M, Kułaga Z. Obesity, metabolic syndrome, and primary hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2021 Apr;36(4):825-837. doi: 10.1007/s00467-020-04579-3.
88. Garfinkle MA. Salt and essential hypertension: pathophysiology and implications for treatment. *J Am Soc Hypertens.* 2017 Jun;11(6):385-391. doi: 10.1016/j.jash.2017.04.006.
89. Lee LL, Mulvaney CA, Wong YKY, Chan ES, Watson MC, Lin HH. Walking for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Feb 24;2(2):CD008823. doi: 10.1002/14651858.CD008823.pub2.
90. Orientações para a Revisão da Medicação. [Internet] Ordem dos Farmacêuticos. 2021. [acedido a 2 de fevereiro de 2023] Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2021/Documentos/orm_of.pdf#:~:text=Tipo%20%3A%20Revis%C3%A3o%20da%20Medica%C3%A7%C3%A3o%20Simples%20Este%20tipo,hist%C3%B3rico%20farmacoterap%C3%AAutico%2C%20dispon%C3%ADvel%20na%20farm%C3%A1cia%20ou%20servi%C3%A7os%20farmac%C3%AAuticos.
91. Santos H, Iglésias P, Fernández-Llimós F, Faus MJ, Rodrigues LM. Segundo Consenso de Granada sobre problemas relacionados com medicamentos. Tradução intercultural de Espanhol para Português

- (Europeu) [Second Consensus of Granada on pharmacotherapy failure. Cross-cultural translation from Spanish to Portuguese (European)]. Acta Med Port. 2004 Jan-Feb;17(1):59-66. Portuguese.
92. Iglésias-Ferreira P, Santos HJ. Manual de Dispensação Farmacêutica. 2ª Edição ed. Lisboa: Grupo de Investigação em Cuidados Farmacêuticos da Universidade Lusófona; 2009
 93. Infarmed. RCM Domperidona ratiopharm [Internet]. Extranet.infarmed.pt. 2023 [acedido a 10 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
 94. Infarmed. RCM Quetiapina Accord [Internet]. Extranet.infarmed.pt. 2023 [acedido a 15 de janeiro de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
 95. Infarmed. RCM Metoclopramida Labesfal [Internet]. Extranet.infarmed.pt. 2023 [acedido a 10 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
 96. Drug Interaction Report [Internet] Drugs.com. 2023. [acedido a 10 de fevereiro de 2023] Disponível em: https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=1612-0,1979-0
 97. Drug Interaction Checker [Internet] medscape.com 2023. [acedido a 10 de fevereiro de 2023] Disponível em <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
 98. Psicofármacos: Evolução do consumo em Portugal Continental (2000 – 2012) [Internet] Infarmed 2014. [acedido a 12 de janeiro de 2023] Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/psicofarmacos_relatorio2013+%281%29.pdf/3e52568f-7f90-47c8-9903-d128395c73e5
 99. Shen WW. A history of antipsychotic drug development. Compr Psychiatry. 1999 Nov-Dec;40(6):407-14. doi: 10.1016/s0010-440x(99)90082-2.
 100. Quetiapine. [Internet] DrugBank. 2023. [acedido a 15 de janeiro de 2023] Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01224>
 101. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Quetiapine. 2018 May 15.
 102. Figueroa C, Brecher M, Hamer-Maansson JE, Winter H. Pharmacokinetic profiles of extended release quetiapine fumarate compared with quetiapine immediate release. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2009 Mar 17;33(2):199-204. doi: 10.1016/j.pnpbp.2008.09.026.
 103. Carney AC. Efficacy of quetiapine off-label uses: data synthesis. J Psychosoc Nurs Ment Health Serv. 2013 Aug;51(8):11-8. doi: 10.3928/02793695-20130709-01.
 104. Miodownik C, Lerner V. Quetiapine: efficacy, tolerability and safety in schizophrenia. Expert Rev Neurother. 2006 Jul;6(7):983-92. doi: 10.1586/14737175.6.7.983.
 105. Schizophrenia. [Internet] World Health Organization. 2022 [acedido a 25 de janeiro de 2023] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
 106. Stępnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. Molecules. 2018 Aug 20;23(8):2087. doi: 10.3390/molecules23082087.
 107. Grace AA. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. Nat Rev Neurosci. 2016 Aug;17(8):524-32. doi: 10.1038/nrn.2016.57.

108. Janicak PG, Rado JT. Quetiapine monotherapy for bipolar depression. *Expert Opin Pharmacother*. 2011 Jul;12(10):1643-51. doi: 10.1517/14656566.2011.585461.
109. López-Muñoz F, Shen WW, D'Ocon P, Romero A, Álamo C. A History of the Pharmacological Treatment of Bipolar Disorder. *Int J Mol Sci*. 2018 Jul 23;19(7):2143. doi: 10.3390/ijms19072143.
110. Miura T, Noma H, Furukawa TA, Mitsuyasu H, Tanaka S, Stockton S, Salanti G, Motomura K, Shimano-Katsuki S, Leucht S, Cipriani A, Geddes JR, Kanba S. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2014 Oct;1(5):351-9. doi: 10.1016/S2215-0366(14)70314-1.
111. Vieta E, Günther O, Locklear J, Ekman M, Miltenburger C, Chatterton ML, Åström M, Paulsson B. Effectiveness of psychotropic medications in the maintenance phase of bipolar disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011 Sep;14(8):1029-49. doi: 10.1017/S1461145711000885.
112. Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Mishima K, Iwata N. Mood stabilizers and/or antipsychotics for bipolar disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Mol Psychiatry*. 2021 Aug;26(8):4146-4157. doi: 10.1038/s41380-020-00946-6.
113. Nestsiarovich A, Gaudiot CES, Baldessarini RJ, Vieta E, Zhu Y, Tohen M. Preventing new episodes of bipolar disorder in adults: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2022 Jan;54:75-89. doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.08.264.
114. Depression [Internet] World Health Organization. 2021 [accedido a 25 de janeiro de 2023] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
115. Tran K, Argáez C. Quetiapine for Major Depressive Disorder: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020 Jan 30.
116. Nuñez NA, Joseph B, Pahwa M, Kumar R, Resendez MG, Prokop LJ, Veldic M, Seshadri A, Biernacka JM, Frye MA, Wang Z, Singh B. Augmentation strategies for treatment resistant major depression: A systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord*. 2022 Apr 1;302:385-400. doi: 10.1016/j.jad.2021.12.134.
117. Pini S, Abelli M, Cassano GB. The role of quetiapine in the treatment of bipolar disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2006 May;7(7):929-40. doi: 10.1517/14656566.7.7.929.
118. Stahl, S.M. Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications (3rd ed.). New York: Cambridge University, 2008.
119. Mauri MC, Paletta S, Di Pace C, Reggiori A, Cirnigliaro G, Valli I, Altamura AC. Clinical Pharmacokinetics of Atypical Antipsychotics: An Update. *Clin Pharmacokinet*. 2018 Dec;57(12):1493-1528. doi: 10.1007/s40262-018-0664-3. Erratum in: *Clin Pharmacokinet*. 2019 Jun 19.
120. DeVane CL, Nemeroff CB. Clinical pharmacokinetics of quetiapine: an atypical antipsychotic. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(7):509-22. doi: 10.2165/00003088-200140070-00003.

121. Figueroa C, Brecher M, Hamer-Maansson JE, Winter H. Pharmacokinetic profiles of extended release quetiapine fumarate compared with quetiapine immediate release. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Mar 17;33(2):199-204. doi: 10.1016/j.pnpbp.2008.09.026.
122. Bui K, Earley W, Nyberg S. Pharmacokinetic profile of the extended-release formulation of quetiapine fumarate (quetiapine XR): clinical implications. *Curr Med Res Opin*. 2013 Jul;29(7):813-25. doi: 10.1185/03007995.2013.794774.
123. Epstein RS, Huang SM. The many sides of off-label prescribing. *Clin Pharmacol Ther*. 2012 May;91(5):755-8. doi: 10.1038/clpt.2012.37.
124. Gjerden P, Bramness JG, Tvete IF, Slørdal L. The antipsychotic agent quetiapine is increasingly not used as such: dispensed prescriptions in Norway 2004-2015. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017 Sep;73(9):1173-1179. doi: 10.1007/s00228-017-2281-8.
125. Carney AC. Efficacy of quetiapine off-label uses: data synthesis. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2013 Aug;51(8):11-8. doi: 10.3928/02793695-20130709-01.
126. Hershenberg R, Gros DF, Brawman-Mintzer O. Role of atypical antipsychotics in the treatment of generalized anxiety disorder. *CNS Drugs*. 2014 Jun;28(6):519-33. doi: 10.1007/s40263-014-0162-6.
127. Kreys TJ, Phan SV. A literature review of quetiapine for generalized anxiety disorder. *Pharmacotherapy*. 2015 Feb;35(2):175-88. doi: 10.1002/phar.1529.
128. Hanley MJ, Kenna GA. Quetiapine: treatment for substance abuse and drug of abuse. *Am J Health Syst Pharm*. 2008 Apr 1;65(7):611-8. doi: 10.2146/ajhp070112.
129. Jahan AR, Burgess DM. Substance Use Disorder. 2022 Jun 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan--.
130. Pinkofsky HB, Hahn AM, Campbell FA, Rueda J, Daley DC, Douaihy AB. Reduction of opioid-withdrawal symptoms with quetiapine. *J Clin Psychiatry*. 2005 Oct;66(10):1285-8. doi: 10.4088/jcp.v66n1011.
131. Gale SA, Acar D, Daffner KR. Dementia. *Am J Med*. 2018 Oct;131(10):1161-1169. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.01.022.
132. Ringman JM, Schneider L. Treatment Options for Agitation in Dementia. *Curr Treat Options Neurol*. 2019 Jun 24;21(7):30. doi: 10.1007/s11940-019-0572-3.
133. Setters B, Solberg LM. Delirium. *Prim Care*. 2017 Sep;44(3):541-559. doi: 10.1016/j.pop.2017.04.010.
134. Abraham MP, Hinds M, Tayidi I, Jeffcoatch DR, Corder JM, Hamilton LA, Lawson CM, Bollig RW, Heidel RE, Daley BJ, Taylor JE, McMillen JC. Quetiapine for delirium prophylaxis in high-risk critically ill patients. *Surgeon*. 2021 Apr;19(2):65-71. doi: 10.1016/j.surge.2020.02.002.
135. Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, Skrobik Y, Riker RR, Hill NS, Robbins T, Garpestad E. Efficacy and safety of quetiapine in critically ill patients with delirium: a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit Care Med*. 2010 Feb;38(2):419-27. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b9e302.
136. Tahir TA, Eeles E, Karapareddy V, Muthuvelu P, Chapple S, Phillips B, Adyemo T, Farewell D, Bisson JJ. A randomized controlled trial of quetiapine versus placebo in the treatment of delirium. *J Psychosom Res*. 2010 Nov;69(5):485-90. doi: 10.1016/j.jpsychores.2010.05.006.

137. Hawkins SB, Bucklin M, Muzyk AJ. Quetiapine for the treatment of delirium. *J Hosp Med*. 2013 Apr;8(4):215-20. doi: 10.1002/jhm.2019.
138. Kim MS, Rhim HC, Park A, Kim H, Han KM, Patkar AA, Pae CU, Han C. Comparative efficacy and acceptability of pharmacological interventions for the treatment and prevention of delirium: A systematic review and network meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2020 Jun;125:164-176. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.03.012.
139. Neerland BE, Neufeld KJ, Slooter AJC. Pharmacological Management of Delirium. *JAMA Psychiatry*. 2019 Sep 1;76(9):983. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.1513.
140. Angstman KB, Rasmussen NH. Personality disorders: review and clinical application in daily practice. *Am Fam Physician*. 2011 Dec 1;84(11):1253-60.
141. Le Bloc'h Y, Baumann P, Stigler M, Eap CB, Zullino DF, Le Bloc'h Y, Baumann P, Stigler M, Eap CB, Zullino DF. Efficacy and tolerability of quetiapine in cluster B personality disorder: an open-label study. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2007;11(2):123-8. doi: 10.1080/13651500600885556.
142. Roepke S, Merkl A, Dams A, Ziegenhorn A, Anghelescu IG, Heuser I, Lammers CH. Preliminary evidence of improvement of depressive symptoms but not impulsivity in cluster B personality disorder patients treated with quetiapine: an open label trial. *Pharmacopsychiatry*. 2008 Sep;41(5):176-81. doi: 10.1055/s-2008-1076730.
143. Connor DF, McLaughlin TJ, Jeffers-Terry M. Randomized controlled pilot study of quetiapine in the treatment of adolescent conduct disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008 Apr;18(2):140-56. doi: 10.1089/cap.2006.0007.
144. Kay-Stacey M, Attarian H. Advances in the management of chronic insomnia. *BMJ*. 2016 Jul 6;354:i2123. doi: 10.1136/bmj.i2123.
145. Riemann D, Nissen C, Palagini L, Otte A, Perlis ML, Spiegelhalder K. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia. *Lancet Neurol*. 2015 May;14(5):547-58. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00021-6.
146. Khaledi-Paveh B, Maazinezhad S, Rezaie L, Khazaie H. Treatment of chronic insomnia with atypical antipsychotics: results from a follow-up study. *Sleep Sci*. 2021 Jan-Mar;14(1):27-32. doi: 10.5935/1984-0063.20190149.
147. Lin CY, Chiang CH, Tseng MM, Tam KW, Loh EW. Effects of quetiapine on sleep: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2022 Dec 1;67:22-36. doi: 10.1016/j.euroneuro.2022.11.008.
148. Anderson SL, Vande Griend JP. Quetiapine for insomnia: A review of the literature. *Am J Health Syst Pharm*. 2014 Mar 1;71(5):394-402. doi: 10.2146/ajhp130221.
149. Shah C, Sharma TR, Kablinger A. Controversies in the use of second generation antipsychotics as sleep agent. *Pharmacol Res*. 2014 Jan;79:1-8. doi: 10.1016/j.phrs.2013.10.005.
150. Maglione M, Maher AR, Hu J, Wang Z, Shanman R, Shekelle PG, Roth B, Hilton L, Suttrop MJ, Ewing BA, Motala A, Perry T. Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Sep. Report No.: 11-EHC087-EF.

151. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, Samara M, Barbui C, Engel RR, Geddes JR, Kissling W, Stapf MP, Lässig B, Salanti G, Davis JM. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013 Sep 14;382(9896):951-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60733-3.
152. Modesto-Lowe V, Harabasz AK, Walker SA. Quetiapine for primary insomnia: Consider the risks. *Cleve Clin J Med*. 2021 May 3;88(5):286-294. doi: 10.3949/ccjm.88a.20031.
153. Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I, Undurraga J, Veronese N, Fornaro M, Stubbs B, Monaco F, Vieta E, Seeman MV, Correll CU, Carvalho AF. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Ther Clin Risk Manag*. 2017 Jun 29;13:757-777. doi: 10.2147/TCRM.S117321.
154. El-Saifi N, Moyle W, Jones C, Tuffaha H. Quetiapine safety in older adults: a systematic literature review. *J Clin Pharm Ther*. 2016 Feb;41(1):7-18. doi: 10.1111/jcpt.12357.
155. Pierre JM, Shnayder I, Wirshing DA, Wirshing WC. Intranasal quetiapine abuse. *Am J Psychiatry*. 2004 Sep;161(9):1718. doi: 10.1176/appi.ajp.161.9.1718.
156. Constitution. [Internet] World Health Organization .2022 [acedido a 30 de janeiro de 2023] Disponível em:
<https://www.who.int/about/governance/constitution#:~:text=Health%20is%20a%20state%20of%20complete%20physical%2C%20mental,race%2C%20religion%2C%20political%20belief%2C%20economic%20or%20social%20condition>.
157. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients*. 2015 Sep 23;7(9):8199-226. doi: 10.3390/nu7095388.
158. Fiorentini D, Cappadone C, Farruggia G, Prata C. Magnesium: Biochemistry, Nutrition, Detection, and Social Impact of Diseases Linked to Its Deficiency. *Nutrients*. 2021 Mar 30;13(4):1136. doi: 10.3390/nu13041136.
159. Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin Chim Acta*. 2000 Apr;294(1-2):1-26. doi: 10.1016/s0009-8981(99)00258-2.
160. Barbagallo M, Veronese N, Dominguez LJ. Magnesium in Aging, Health and Diseases. *Nutrients*. 2021 Jan 30;13(2):463. doi: 10.3390/nu13020463.
161. Workeneh BT, Uppal NN, Jhaveri KD, Rondon-Berrios H. Hypomagnesemia in the Cancer Patient. *Kidney360*. 2020 Nov 11;2(1):154-166. doi: 10.34067/KID.0005622020.
162. Ahmed F, Mohammed A. Magnesium: The Forgotten Electrolyte-A Review on Hypomagnesemia. *Med Sci (Basel)*. 2019 Apr 4;7(4):56. doi: 10.3390/medsci7040056.
163. de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev*. 2015 Jan;95(1):1-46. doi: 10.1152/physrev.00012.2014.
164. Dudev T, Lim C. Importance of metal hydration on the selectivity of Mg²⁺ versus Ca²⁺ in magnesium ion channels. *J Am Chem Soc*. 2013 Nov 13;135(45):17200-8. doi: 10.1021/ja4087769.
165. Costello R, Wallace TC, Rosanoff A. Magnesium. *Adv Nutr*. 2016 Jan 15;7(1):199-201. doi: 10.3945/an.115.008524.

166. Henning RJ. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Future Cardiol.* 2018 Nov;14(6):491-509. doi: 10.2217/fca-2018-0045.
167. Glasdam SM, Glasdam S, Peters GH. The Importance of Magnesium in the Human Body: A Systematic Literature Review. *Adv Clin Chem.* 2016;73:169-93. doi: 10.1016/bs.acc.2015.10.002.
168. Ajib FA, Childress JM. Magnesium Toxicity. 2022 Nov 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.
169. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, Ostolaza H, Martín C. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 30;21(17):6275. doi: 10.3390/ijms21176275.
170. Virally M, Blicklé JF, Girard J, Halimi S, Simon D, Guillausseau PJ. Type 2 diabetes mellitus: epidemiology, pathophysiology, unmet needs and therapeutical perspectives. *Diabetes Metab.* 2007 Sep;33(4):231-44. doi: 10.1016/j.diabet.2007.07.001.
171. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet.* 2005 Apr 9-15;365(9467):1333-46. doi: 10.1016/S0140-6736(05)61032-X.
172. Gommers LM, Hoenderop JG, Bindels RJ, de Baaij JH. Hypomagnesemia in Type 2 Diabetes: A Vicious Circle? *Diabetes.* 2016 Jan;65(1):3-13. doi: 10.2337/db15-1028.
173. Goyal R, Jialal I. Diabetes Mellitus Type 2. 2022 Jun 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.
174. Akalu Y, Birhan A. Peripheral Arterial Disease and Its Associated Factors among Type 2 Diabetes Mellitus Patients at Debre Tabor General Hospital, Northwest Ethiopia. *J Diabetes Res.* 2020 Jan 29;2020:9419413. doi: 10.1155/2020/9419413.
175. Patoulas D, Papadopoulos C, Stavropoulos K, Zografou I, Doumas M, Karagiannis A. Prognostic value of arterial stiffness measurements in cardiovascular disease, diabetes, and its complications: The potential role of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020 Apr;22(4):562-571. doi: 10.1111/jch.13831.
176. Unger J, Parkin CG. Type 2 diabetes: an expanded view of pathophysiology and therapy. *Postgrad Med.* 2010 May;122(3):145-57. doi: 10.3810/pgm.2010.05.2152.
177. Petroni ML, Brodosi L, Marchignoli F, Sasdelli AS, Caraceni P, Marchesini G, Ravaioli F. Nutrition in Patients with Type 2 Diabetes: Present Knowledge and Remaining Challenges. *Nutrients.* 2021 Aug 10;13(8):2748. doi: 10.3390/nu13082748.
178. Guerrero-Romero F, Rascón-Pacheco RA, Rodríguez-Morán M, de la Peña JE, Wachter N. Hypomagnesaemia and risk for metabolic glucose disorders: a 10-year follow-up study. *Eur J Clin Invest.* 2008 Jun;38(6):389-96. doi: 10.1111/j.1365-2362.2008.01957.x.
179. Fang X, Wang K, Han D, He X, Wei J, Zhao L, Imam MU, Ping Z, Li Y, Xu Y, Min J, Wang F. Dietary magnesium intake and the risk of cardiovascular disease, type 2 diabetes, and all-cause mortality: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Med.* 2016 Dec 8;14(1):210. doi: 10.1186/s12916-016-0742-z.
180. Verma H, Garg R. Effect of magnesium supplementation on type 2 diabetes associated cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet.* 2017 Oct;30(5):621-633. doi: 10.1111/jhn.12454.

181. Fang X, Han H, Li M, Liang C, Fan Z, Aaseth J, He J, Montgomery S, Cao Y. Dose-Response Relationship between Dietary Magnesium Intake and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Prospective Cohort Studies. *Nutrients*. 2016 Nov 19;8(11):739. doi: 10.3390/nu8110739.
182. Hannon BA, Fairfield WD, Adams B, Kyle T, Crow M, Thomas DM. Use and abuse of dietary supplements in persons with diabetes. *Nutr Diabetes*. 2020 Apr 27;10(1):14. doi: 10.1038/s41387-020-0117-6
183. Esmeralda CAC, David PE, Maldonado IC, Ibrahim SNA, David AS, Escorza MAQ, Dealmy DG. Deranged Fractional Excretion of Magnesium and Serum Magnesium Levels in Relation to Retrograde Glycaemic Regulation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Diabetes Rev*. 2021;17(1):91-100. doi: 10.2174/1573399816666200714150434.
184. Wu J, Xun P, Tang Q, Cai W, He K. Circulating magnesium levels and incidence of coronary heart diseases, hypertension, and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr J*. 2017 Sep 19;16(1):60. doi: 10.1186/s12937-017-0280-3.
185. Hosseini Dastgerdi A, Ghanbari Rad M, Soltani N. The Therapeutic Effects of Magnesium in Insulin Secretion and Insulin Resistance. *Adv Biomed Res*. 2022 Jun 29;11:54. doi: 10.4103/abr.abr_366_21.
186. Kostov K. Effects of Magnesium Deficiency on Mechanisms of Insulin Resistance in Type 2 Diabetes: Focusing on the Processes of Insulin Secretion and Signaling. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 18;20(6):1351. doi: 10.3390/ijms20061351.
187. Piuri G, Zocchi M, Della Porta M, Ficara V, Manoni M, Zuccotti GV, Pinotti L, Maier JA, Cazzola R. Magnesium in Obesity, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 2021 Jan 22;13(2):320. doi: 10.3390/nu13020320.
188. Schultze SM, Hemmings BA, Niessen M, Tschopp O. PI3K/AKT, MAPK and AMPK signalling: protein kinases in glucose homeostasis. *Expert Rev Mol Med*. 2012 Jan 11;14:e1. doi: 10.1017/S1462399411002109.
189. Toi PL, Anothaisintawee T, Chaikledkaew U, Briones JR, Reutrakul S, Thakkestian A. Preventive Role of Diet Interventions and Dietary Factors in Type 2 Diabetes Mellitus: An Umbrella Review. *Nutrients*. 2020 Sep 6;12(9):2722. doi: 10.3390/nu12092722.
190. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for magnesium | EFSA [Internet]. www.efsa.europa.eu. [acedido a 4 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4186#:~:text=This%20approach%20considers%20the%20range%20of%20average%20magnesium,is%20set%20at%20170%20mg%2Fday%20for%20both%20sexes>.
191. Schuchardt JP, Hahn A. Intestinal Absorption and Factors Influencing Bioavailability of Magnesium-An Update. *Curr Nutr Food Sci*. 2017 Nov;13(4):260-278. doi: 10.2174/1573401313666170427162740.
192. Coudray C, Feillet-Coudray C, Rambeau M, Tressol JC, Gueux E, Mazur A, Rayssiguier Y. The effect of aging on intestinal absorption and status of calcium, magnesium, zinc, and copper in rats: a stable isotope study. *J Trace Elem Med Biol*. 2006;20(2):73-81. doi: 10.1016/j.jtemb.2005.10.007.

193. Barbagallo M, Belvedere M, Dominguez LJ. Magnesium homeostasis and aging. *Magnes Res.* 2009 Dec;22(4):235-46. doi: 10.1684/mrh.2009.0187.
194. Katopodis P, Karteris E, Katopodis KP. Pathophysiology of Drug-Induced Hypomagnesaemia. *Drug Saf.* 2020 Sep;43(9):867-880. doi: 10.1007/s40264-020-00947-y.
195. Gröber U. Magnesium and Drugs. *Int J Mol Sci.* 2019 Apr 28;20(9):2094. doi: 10.3390/ijms20092094.
196. Volpe SL. Magnesium, the metabolic syndrome, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2008 Mar;48(3):293-300. doi: 10.1080/10408390701326235.
197. Pardo MR, Garicano Vilar E, San Mauro Martín I, Camina Martín MA. Bioavailability of magnesium food supplements: A systematic review. *Nutrition.* 2021 Sep;89:111294. doi: 10.1016/j.nut.2021.111294.
198. Werner T, Kolisek M, Vormann J, Pilchova I, Grendar M, Struharnanska E, Cibulka M. Assessment of bioavailability of Mg from Mg citrate and Mg oxide by measuring urinary excretion in Mg-saturated subjects. *Magnes Res.* 2019 Aug 1;32(3):63-71. doi: 10.1684/mrh.2019.0457.
199. Durlach J, Guiet-Bara A, Pagès N, Bac P, Bara M. Magnesium chloride or magnesium sulfate: a genuine question. *Magnes Res.* 2005 Sep;18(3):187-92.
200. Uysal N, Kizildag S, Yuce Z, Guvendi G, Kandis S, Koc B, Karakilic A, Camsari UM, Ates M. Timeline (Bioavailability) of Magnesium Compounds in Hours: Which Magnesium Compound Works Best? *Biol Trace Elem Res.* 2019 Jan;187(1):128-136. doi: 10.1007/s12011-018-1351-9
201. Absorvit. Absorvit Magnésio B6 [Internet] Absorvit.com 2023 [acedido a 11 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.absorvit.com/produtos/nutrientes-essenciais/magnesio-b6/>
202. Tecnifar. Maxnésio cardio cápsulas [Internet] maxnesio.pt 2023 [acedido a 11 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://maxnesio.pt/>
203. Vittera. Vittera Magnésio Plus. [Internet] Vittera.pt 2023 [acedido a 11 de fevereiro 2023]. Disponível em: <https://vittera.pt/vittera/portfolio/vittera-magnesio-plus/>
204. Mori H, Tack J, Suzuki H. Magnesium Oxide in Constipation. *Nutrients.* 2021 Jan 28;13(2):421. doi: 10.3390/nu13020421.
205. Infarmed. Produtos-Fronteira entre suplementos alimentares e medicamentos. [Internet] Infarmed.pt 2023 [acedido a 15 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/PRODUTOS+FRONTEIRA+SULEMENTOS+MEDICAMENTOS.pdf/d0cd8e0f-fad8-474b-85b4-b32c01fac5e9>
206. Infarmed. RCM Magnesiocard [Internet]. Extranet.infarmed.pt. 2023 [acedido a 12 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
207. Infarmed. RCM Magnoral [Internet]. Extranet.infarmed.pt. 2023 [acedido a 12 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
208. Infarmed. RCM Magnesona [Internet]. Extranet.infarmed.pt. 2023 [acedido a 12 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
209. ELDerawi WA, Naser IA, Taleb MH, Abutair AS. The Effects of Oral Magnesium Supplementation on Glycemic Response among Type 2 Diabetes Patients. *Nutrients.* 2018 Dec 26;11(1):44. doi: 10.3390/nu11010044.

210. Simental-Mendía LE, Sahebkar A, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effects of magnesium supplementation on insulin sensitivity and glucose control. *Pharmacol Res.* 2016 Sep;111:272-282. doi: 10.1016/j.phrs.2016.06.019.
211. Xu L, Li X, Wang X, Xu M. Effects of magnesium supplementation on improving hyperglycemia, hypercholesterolemia, and hypertension in type 2 diabetes: A pooled analysis of 24 randomized controlled trials. *Front Nutr.* 2023 Jan 18;9:1020327. doi: 10.3389/fnut.2022.1020327.
212. Veronese N, Dominguez LJ, Pizzol D, Demurtas J, Smith L, Barbagallo M. Oral Magnesium Supplementation for Treating Glucose Metabolism Parameters in People with or at Risk of Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Double-Blind Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2021 Nov 15;13(11):4074. doi: 10.3390/nu13114074.
213. Morais JBS, Severo JS, de Alencar GRR, de Oliveira ARS, Cruz KJC, Marreiro DDN, Freitas BJESA, de Carvalho CMR, Martins MDCCE, Frota KMG. Effect of magnesium supplementation on insulin resistance in humans: A systematic review. *Nutrition.* 2017 Jun;38:54-60. doi: 10.1016/j.nut.2017.01.009.
214. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, Neumiller JJ, Nwankwo R, Verdi CL, Urbanski P, Yancy WS Jr; American Diabetes Association. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care.* 2013 Nov;36(11):3821-42. doi: 10.2337/dc13-2042.
215. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2022 Dec;65(12):1925-1966. doi: 10.1007/s00125-022-05787-2.

Anexos

Anexo 1: Certificado ICH Boas Práticas Clínicas E6 (R2)



Enabling research by sharing knowledge

Hereby Certifies that

SARA FILIPA MATOS SANTOS

has completed the e-learning course

**ICH BOAS PRÁTICAS
CLÍNICAS E6 (R2)**

with a score of

94%

on

01/12/2022

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by the following organisations and institutions

This ICH E6 GCP Investigator Site Training meets the Minimum Criteria for ICH GCP Investigator Site Personnel Training identified by TransCelerate BioPharma as necessary to enable mutual recognition of GCP training among trial sponsors.



Global Health Training Centre
globalhealthtrainingcentre.org/elearning

Certificate Number fc9a2533-7a6d-400c-932b-f425b907bf20 Version number 0



Pontos a ter em consideração:

- **Mensalmente**, passará a ter a sua medicação disponível na farmácia escolhida;
- Caso pretenda alterar a farmácia pode entrar em contato com a Farmácia Hospitalar do CHUSJ;
- Com **alteração da terapêutica** deverá dirigir-se à Farmácia Hospitalar do CHUSJ onde será avaliada a sua continuidade no projeto.
- **Todos os profissionais envolvidos garantem sigilo sobre todo o seu tratamento e situação clínica.**

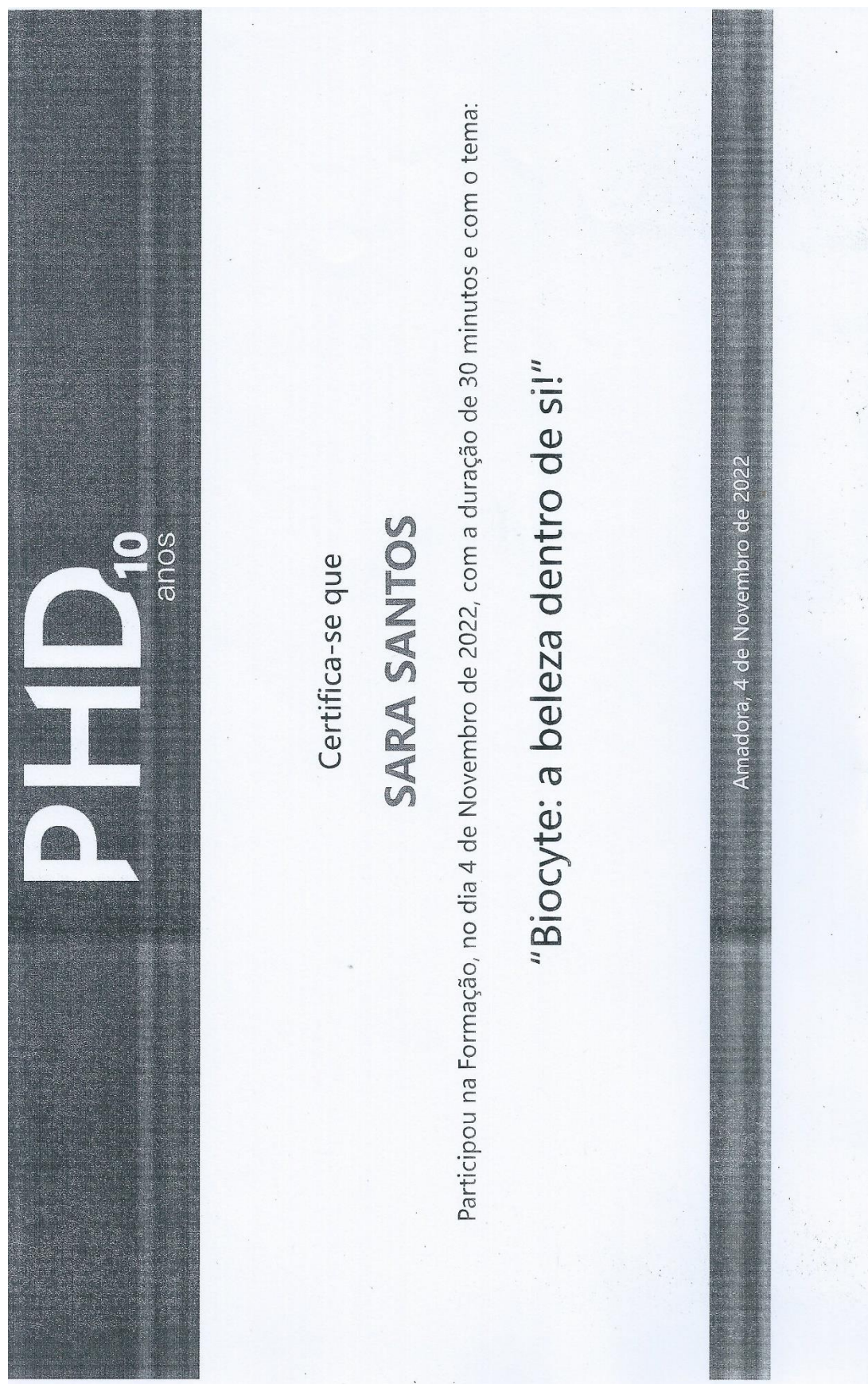
Farma2Care, por um seguimento hospitalar mais próximo de Si!

Contatos da Farmácia do CHUSJ:
Telefone: 964 017 278
Das 09h00 às 16h45, nos dias úteis
Email: farma2care@chsj.min-saude.pt



Associação Nacional das Farmácias

Anexo 3: Certificado de participação da formação Biocyte no âmbito da farmácia comunitária



Anexo 4: Apresentação PowerPoint para a formação interna em farmácia comunitária



O papel do magnésio na prevenção da diabetes *mellitus* tipo 2

Formação Interna na Farmácia Avenida no âmbito do Relatório de Estágio do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Sara Filipa Matos dos Santos | up201306565
Fevereiro 2023

U.PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Farmácia AVENIDA

+ Escolha do tema

01



Interesses dos utentes e das suas necessidades

02



Conhecimento aprofundado da diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2)

03



Caráter inovador e útil para a equipa da farmácia

+ Índice

1. Magnésio

1.1. Presença no organismo e farmacocinética

1.2. Funções desempenhadas

1.3. Toxicidade

2. Magnésio e diabetes mellitus tipo 2

2.1. Fisiopatologia

2.2. Benefícios do Mg^{2+} na prevenção/tratamento da DM2

2.3. Mecanismo detalhado do Mg^{2+}

3. Magnésio e nutrição

3.1. Necessidades dietéticas e deficiência de Mg^{2+}

3.2. Suplementos e medicamentos contendo Mg^{2+}

3

+ Magnésio

- ❖ É o oitavo mineral mais abundante na crosta terrestre.
- ❖ É o quarto mais abundante no corpo humano, encontrando-se, maioritariamente, no espaço intracelular.

Avaliação do Mg^{2+} no organismo:

50 a 65% presente nos ossos;
34 a 39% órgãos, tecido mole e muscular;
1 a 2 % sangue e fluidos extracelulares.

◆ Análise sanguínea + análise à urina

↓ excreção urinária de Mg^{2+} > retenção de Mg^{2+}

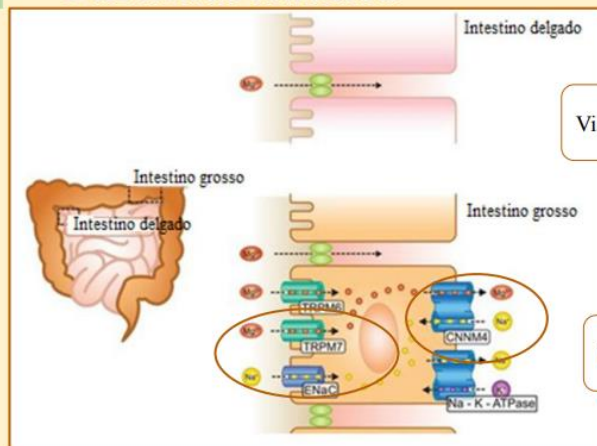
↓ deficiência no mineral

(os níveis séricos podem estar normais e existir uma carência a nível intracelular)

[1] Gröber U, Schmidt J, Kisters K. *Nutrients*. 2015 [2] Fiorentini D, et. al. *Nutrients*. 2021. [3] Vormann J. *AIMS Public Health*. 2016

4

Farmacocinética



! Mineral introduzido no organismo, essencialmente, pela dieta alimentar.

Via paracelular: entre as células

Via transcelular: através da célula

Figura 1: Absorção do Mg^{2+} no intestino.

[4] de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. *Physiol Rev*. 2015 [5] Dudev T, Lim C. *J Am Chem Soc*. 2013 [6] Henning RJ. *Future Cardiol*. 2018

5

Farmacocinética

- ❖ A eliminação do Mg^{2+} é efetuada pelos rins, contudo, a transpiração excessiva pode aumentar a sua perda.
- ❖ Aproximadamente 2400 mg de Mg^{2+} são filtrados pelos glomérulos.



95 a 99% de Mg^{2+} é reabsorvido.
Eliminados pela urina cerca de 100 mg/dia.

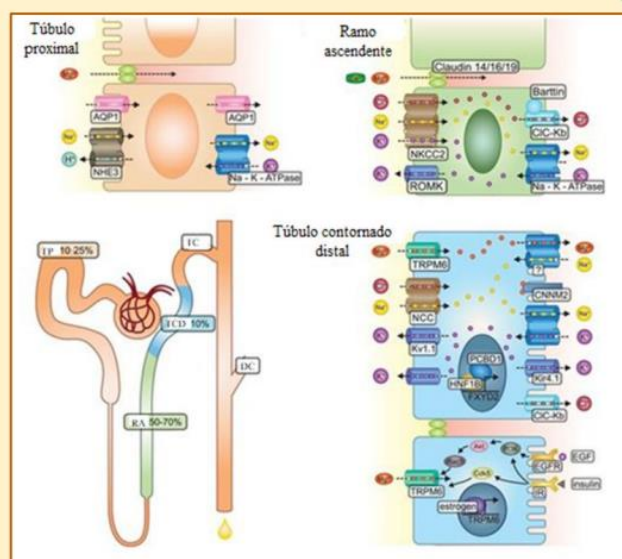


Figura 2: Reabsorção do Mg^{2+} pelo rim.

[4] de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. *Physiol Rev*. 2015

6

Funções do Mg^{2+}

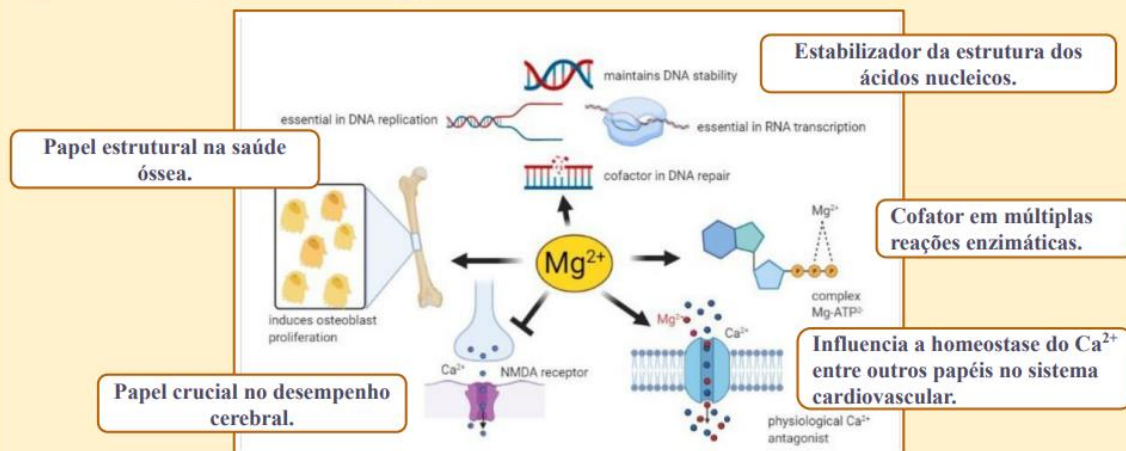


Figura 3: Funções do Mg^{2+} .

[2] Fiorentini D, et al. *Nutrients*. 2021.

7

Toxicidade



Doentes que sofram de insuficiência renal crónica apresentam maior risco de desenvolver hipermagnesemia.

Primeiros sintomas:

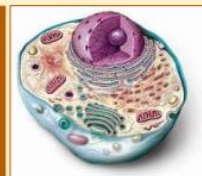
- Diarreia, náuseas e vômitos, fraqueza muscular e pressão arterial baixa.

Níveis mais elevados de Mg^{2+} podem resultar:

- Perda de reflexos tendinosos profundos,
- Bloqueio dos nós sinoatrial (SA) ou atrioventricular (AV)
- Paralisia respiratória
- Paragem cardíaca

Nível molecular:
 Mg^{2+} liga-se covalentemente ao DNA

↓
Distorção local da dupla hélice
Destruição da célula



[2] Fiorentini D, et al. *Nutrients*. 2021. [3] Vormann J. *AIMS Public Health*. 2016 [7] Ajib FA, Childress JM. *StatPearls Publishing*; 2022

8

Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2)

- ❖ Afeta milhões de pessoas em todo o mundo.
- ❖ Cerca de 90 a 95% dos adultos com diabetes têm DM2.

DM2 não controlada:

Complicações agudas:	Complicações crônicas:	
Hipoglicemia Cetoacidose diabética Estado hiperosmolar hiperglicêmico Coma diabético hiperglicêmico	Macrovasculares	Microvasculares
	Doença arterial coronária Doença arterial periférica Doença cerebrovascular	Nefropatia Neuropatia retinopatia

[8] Galicia-Garcia U, et.al. *Int J Mol Sci.* 2020 [9] Virally M, et.al. *Diabetes Metab.* 2007 [10] Akalu Y, Birhan A. *J Diabetes Res.* 2020 [11] Patoulas D, et.al. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020

9

DM2 - Fisiopatologia



Figura 4: Fisiopatologia da DM2

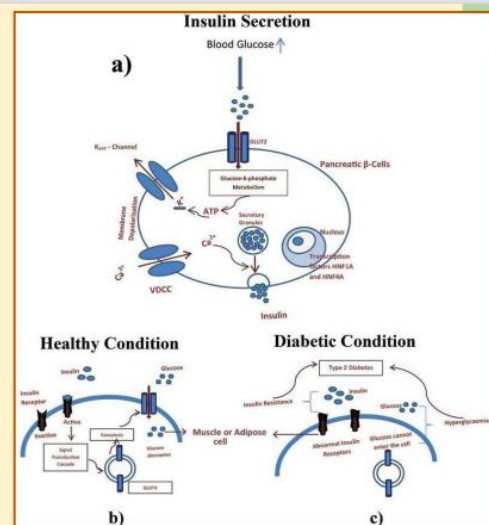


Figura 5: Fisiopatologia da DM2

[8] Galicia-Garcia U, et.al. *Int J Mol Sci.* 2020 [9] Virally M, et.al. *Diabetes Metab.* 2007 [12] Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. *Lancet.* 2005 [13] Gommers LM, et.al. *Diabetes.* 2016 [14] Khardori R. *Medscape.com.* 2019. [15] Vss P, et.al. *Journal of Research in Medical and Dental Science.* 2018

10



Benefícios do Mg^{2+} na prevenção/tratamento da DM2

Estudos científicos

1122 indivíduos - 20 aos 65 anos

Meta-análise 40 estudos coorte prospectivos - 1 milhão de participantes

Maior risco de DM2 na presença de baixos níveis de Mg^{2+}

Ingestão dietética de Mg^{2+} associada a uma redução de 19% de risco relativo de desenvolver DM2

Risco de incidência reduzido de 8 a 13% para cada incremento de 100 mg/dia de Mg^{2+} dentro da faixa da dose de referência.



Uso de suplementos dietéticos com **pouca evidência** clínica para reduzir ou controlar a doença em **indivíduos sem deficiência** do mineral subjacente.

[16] Guerrero-Romero F, et al. Eur J Clin Invest. 2008 [17] Fang X, et al. BMC Med. 2016 [18] Fang X, et al. Nutrients. 2016 [19] Hannon BA, et al. Nutr Diabetes. 2020

11



Mecanismo detalhado do papel do Mg^{2+}

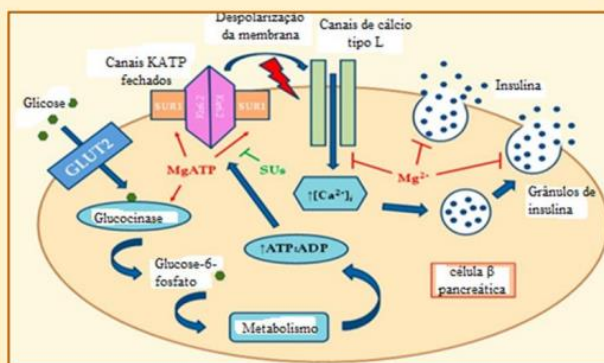


Figura 6: Papel do Mg^{2+} na secreção da insulina pelas células β pancreáticas.

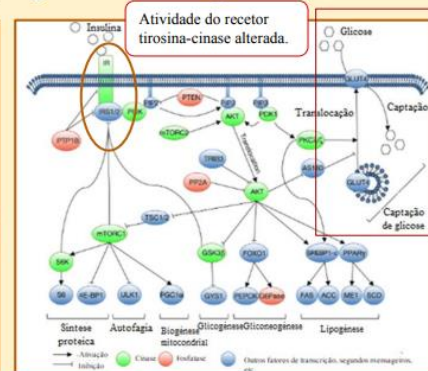


Figura 7: Esquema simplificado sobre a sinalização da via PI3K/AKT estimulada pela insulina.

[20] Petroni ML, et al. Nutrients. 2021 [21] Kostov K. Int J Mol Sci. 2019 [22] Piuri G, et al. Nutrients. 2021 [23] Schultze SM, et al. Expert Rev Mol Med. 2012

12



Papel do Mg^{2+} na prevenção/tratamento da DM2



- ❖ Metabolismo da glicose.
- ❖ Ação reguladora na secreção da insulina pelas células β pancreáticas.
- ❖ Fosforilação do recetor da insulina com consequente utilização da glicose.

[22] Piuri G, et.al. *Nutrients*. 2021

13



Necessidades dietéticas e deficiência de Mg^{2+}

Tabela 1: Ingestão adequada de Mg^{2+} por dia para as diferentes faixas etárias e por sexo.

Idades	Ingestão adequada por dia (mg)
Bebés dos 7 aos 11 meses	80
Crianças 1 a 2 anos	170
Crianças 3 aos 9 anos	230
Crianças 10 aos 18 anos meninos	300
Crianças 10 aos 18 anos meninas	250
Homens > 18 anos	350
Mulheres > 18 anos	300

[24] Scientific Opinion on Dietary Reference Values for magnesium | EFSA [Internet]. www.efsa.europa.eu.

14

Necessidades dietéticas e deficiência de Mg^{2+}



Nutriente essencial fornecido a partir da dieta.

O Mg^{2+} está amplamente distribuído nos alimentos.

Principais alimentos: vegetais de folha verde, legumes, nozes, grãos não moidos e sementes inteiras.



[2] Fiorentini D, et.al. *Nutrients*. 2021 [25] Saris NE, et.al. *Clin Chim Acta*. 2000

15

Necessidades dietéticas e deficiência de Mg^{2+}

Fatores que influenciam a absorção do Mg^{2+} :

Fatores endógenos

- Doença celíaca
- Doença inflamatória intestinal
- Síndrome do intestino curto;
- Idade;

Má absorção do mineral

Fatores exógenos

→ galacto-oligossacarídeos → pH ↑ solubilidade do Mg^{2+}

- Oxalatos (brócolos, espinafres)
- Fitatos (cereais)
- Fósforo (refrigerantes)

Favorece a absorção

Não favorecem a absorção

[2] Fiorentini D, et.al. *Nutrients*. 2021 [26] Schuchardt JP, Hahn A. *Curr Nutr Food Sci*. 2017 . [27] Coudray C, et.al. *J Trace Elem Med Biol*. 2006 [28] Barbagallo M, Belvedere M, Dominguez LJ. *Magnes Res*. 2009

16

+ Necessidades dietéticas e deficiência de Mg^{2+}

Fatores que influenciam a absorção do Mg^{2+} :

Factores exógenos

→ Medicamentos

→ Não favorecem a absorção



→ **Diuréticos (ex: furosemida):** impedem a reabsorção do Mg^{2+} aumentando a sua excreção renal;

→ **Inibidores da bomba de prótons (ex: omeprazol):** inibem a produção do ácido gástrico, o pH aumenta afetando a absorção paracelular e transcelular do Mg^{2+} .

[30] Katopodis P, Karteris E, Katopodis KP. *Drug Saf.* 2020 [31] Gröber U. *Int J Mol Sci.* 2019

17

+ Suplementos e medicamentos contendo Mg

Alguns estudos:

- ❖ A suplementação oral de Mg reduz a resistência à insulina e apresenta melhorias nos indicadores do controle glicêmico em doentes com DM2.

→ Melhorou em 10% a sensibilidade à insulina e a glicemia em 37%

- ❖ 24 ensaios clínicos randomizados e controlados.

→ Apresentaram **reduções estatisticamente significativas** na glicemia em jejum, hemoglobina glicada, pressão arterial.

A **dose-efeito** indicada para melhorar os níveis glicêmicos foi **279mg/dia em 116 dias**.

A **Associação Americana de Diabetes** afirma que **não há evidências** suficientes para apoiar um uso rotineiro de suplementação com Mg para melhorar o controle glicêmico em indivíduos com DM2 **sem** uma deficiência nutricional subjacente.

[32] ELDerawi WA, Naser IA, Taleb MH, Abutair AS. *Nutrients.* 2018 [33] Xu L, Li X, Wang X, Xu M. *Front Nutr.* 2023 [34] Evert AB et.al. *Diabetes Care.* 2013 [35] Davies MJ et.al. *Diabetologia.* 2022

18

+ Suplementos e medicamentos contendo Mg

Cloreto de magnésio;
Óxido de magnésio;
Sulfato de magnésio;
Etc.

Moléculas inorgânicas

Moléculas orgânicas

Citrato de magnésio
Aspartato de magnésio;
Taurato de magnésio;
Glicinato de magnésio;
Malato de magnésio;
Etc.

Cápsulas, comprimidos, comprimidos efervescentes, preparações lipossolúveis, etc.

[36] Pardo MR, et al. *Nutrition*. 2021 [37] Werner T, et al. *Magnes Res*. 2019 [38] Uysal N, et al. *Biol Trace Elem Res*. 2019

19

+ Suplementos contendo Mg



- ❖ Comprimidos constituídos por magnésio e vitamina B6 de ação imediata.
- ❖ Cada comprimido apresenta 150 mg de magnésio - óxido de magnésio.
- ❖ 2 comprimidos por dia, de preferência à refeição.

[39] Absorvit. Absorvit Magnésio B6 [Internet] Absorvit.com 2023

20

Suplementos contendo Mg



[40] Tecnifar. Maxnésio cardio cápsulas [Internet] maxnesio.pt 2023

- ❖ Cápsulas de ação imediata.
- ❖ Cada cápsula apresenta 520 mg de magnésio - **óxido de magnésio e óxido de magnésio monohidratado.**
- ❖ 1 cápsula por dia, de preferência à refeição.

21

Suplementos contendo Mg



[41] Viterra. Viterra Magnésio Plus. [Internet] Viterra.pt 2023

- ❖ Comprimidos constituídos por magnésio e vitaminas do complexo B, B2, B6 e B12 de libertação prolongada (aproximadamente 8 horas).
- ❖ Cada cápsula apresenta 500 mg de magnésio - **óxido de magnésio e hidróxido de magnésio..**
- ❖ 1 comprimido por dia, de preferência à refeição.

22

+ Medicamentos contendo Mg

Os medicamentos distinguem-se dos suplementos:

Medicamentos

≠

Suplementos



Os medicamentos destinam-se a serem consumidos quando “as funções fisiológicas se afastam da normalidade, originando uma situação patológica”. Apresentam propriedades curativas ou preventivas.



“Os suplementos são consumidos com o intuito de manter, apoiar ou otimizar os processos fisiológicos normais sem alterar ou bloquear essas funções.”



[42] Infarmed. Produtos-Fronteira entre suplementos alimentares e medicamentos. [Internet] Infarmed.pt 2023

23

+ Medicamentos contendo Mg



- ❖ Pó para solução oral.
- ❖ Cada saqueta contém 1229,6 mg de **cloridrato tri-hidratado de L-aspartato de magnésio** o que equivale a 121,5 mg de magnésio.
- ❖ Recomendado 3 vezes por dia, o que corresponde a **364,5 mg** de magnésio.

[40] Infarmed. RCM Magnesiocard

24

+ Medicamentos contendo Mg

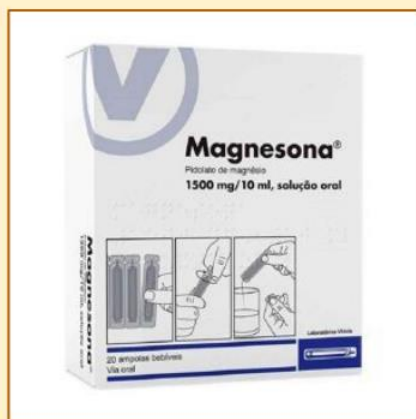


- ❖ Solução oral.
- ❖ Cada ampola de 10 mL contém 1028,4 mg de **cloreto de magnésio hexahidratado**, equivalente a 123,0 mg de magnésio.
- ❖ Devem ser tomadas 2 a 3 ampolas por dia, às refeições. Uma dose diária de 3 ampolas equivale a 369 mg de magnésio elementar.

[44] Infarmed. RCM Magnoral

25

+ Medicamentos contendo Mg



- ❖ É uma solução oral.
- ❖ Cada ampola de 10 ml contém 1,5 g de **Pícolato de magnésio** que corresponde a 130 mg de magnésio elementar.
- ❖ A dose recomendada é de 2 a 3 ampolas diárias. Uma dose diária de 3 ampolas equivale a 390 mg de magnésio elementar.

[45] Infarmed. RCM Magnesona

26



Conclusão

A ingestão adequada de magnésio é fundamental na prevenção da DM2.

Alimentação variada e equilibrada

→ Forma preferencial.

Suplementos ou medicamentos

→ Uso racional e adequado.

→ Interações medicamentosas. !



Ingestão diária recomendada de magnésio

27



Bibliografia

- [1] Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients*. 2015 Sep 23;7(9):8199-226. doi: 10.3390/nu7095388.
- [2] Fiorentini D, Cappadone C, Farruggia G, Prata C. Magnesium: Biochemistry, Nutrition, Detection, and Social Impact of Diseases Linked to Its Deficiency. *Nutrients*. 2021 Mar 30;13(4):1136. doi: 10.3390/nu13041136.
- [3] Vormann J. Magnesium: Nutrition and Homoeostasis. *AIMS Public Health*. 2016 May 23;3(2):329-340. doi: 10.3934/publichealth.2016.2.329.
- [4] de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev*. 2015 Jan;95(1):1-46. doi: 10.1152/physrev.00012.2014.
- [5] Dudev T, Lim C. Importance of metal hydration on the selectivity of Mg²⁺ versus Ca²⁺ in magnesium ion channels. *J Am Chem Soc*. 2013 Nov 13;135(45):17200-8. doi: 10.1021/ja4087769.
- [6] Henning RJ. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Future Cardiol*. 2018 Nov;14(6):491-509. doi: 10.2217/fca-2018-0045.
- [7] Ajib FA, Childress JM. Magnesium Toxicity. 2022 Nov 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.

28



Bibliografia

- [8] Galicia-García U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, Ostolaza H, Martín C. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 30;21(17):6275. doi: 10.3390/ijms21176275.
- [9] Virally M, Blicklé JF, Girard J, Halimi S, Simon D, Guillausseau PJ. Type 2 diabetes mellitus: epidemiology, pathophysiology, unmet needs and therapeutical perspectives. *Diabetes Metab*. 2007 Sep;33(4):231-44. doi: 10.1016/j.diabet.2007.07.001.
- [10] Akalu Y, Birhan A. Peripheral Arterial Disease and Its Associated Factors among Type 2 Diabetes Mellitus Patients at Debre Tabor General Hospital, Northwest Ethiopia. *J Diabetes Res*. 2020 Jan 29;2020:9419413. doi: 10.1155/2020/9419413.
- [11] Patoulas D, Papadopoulos C, Stavropoulos K, Zografou I, Doulas M, Karagiannis A. Prognostic value of arterial stiffness measurements in cardiovascular disease, diabetes, and its complications: The potential role of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020 Apr;22(4):562-571. doi: 10.1111/jch.13831.
- [12] Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005 Apr 9-15;365(9467):1333-46. doi: 10.1016/S0140-6736(05)61032-X.
- [13] Gommers LM, Hoenderop JG, Bindels RJ, de Baaij JH. Hypomagnesemia in Type 2 Diabetes: A Vicious Circle? *Diabetes*. 2016 Jan;65(1):3-13. doi: 10.2337/db15-1028.
- [14] Khadori R. Type 2 Diabetes Mellitus: Practice Essentials, Background, Pathophysiology [Internet]. Medscape.com. 2019. [accedido a 19 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/117853-overview>

29



Bibliografia

- [15] Vss P, Adapa D, Vana D, Choudhury DA, Asadutullah J, Chatterjee A. Nutritional Components Relevant to Type-2-Diabetes: Dietary Sources, Metabolic Functions and Glycaemic Effects. *Journal of Research in Medical and Dental Science*. 2018
- [16] Guerrero-Romero F, Rascón-Pacheco RA, Rodríguez-Morán M, de la Peña JE, Wachter N. Hypomagnesaemia and risk for metabolic glucose disorders: a 10-year follow-up study. *Eur J Clin Invest*. 2008 Jun;38(6):389-96. doi: 10.1111/j.1365-2362.2008.01957.x.
- [17] Fang X, Wang K, Han D, He X, Wei J, Zhao L, Imam MU, Ping Z, Li Y, Xu Y, Min J, Wang F. Dietary magnesium intake and the risk of cardiovascular disease, type 2 diabetes, and all-cause mortality: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Med*. 2016 Dec 8;14(1):210. doi: 10.1186/s12916-016-0742-z.
- [18] Fang X, Han H, Li M, Liang C, Fan Z, Aaseth J, He J, Montgomery S, Cao Y. Dose-Response Relationship between Dietary Magnesium Intake and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Prospective Cohort Studies. *Nutrients*. 2016 Nov 19;8(11):739. doi: 10.3390/nu8110739.
- [19] Hannon BA, Fairfield WD, Adams B, Kyle T, Crow M, Thomas DM. Use and abuse of dietary supplements in persons with diabetes. *Nutr Diabetes*. 2020 Apr 27;10(1):14. doi: 10.1038/s41387-020-0117-6
- [20] Petroni ML, Brodosi L, Marchignoli F, Sasdelli AS, Caraceni P, Marchesini G, Ravaioli F. Nutrition in Patients with Type 2 Diabetes: Present Knowledge and Remaining Challenges. *Nutrients*. 2021 Aug 10;13(8):2748. doi: 10.3390/nu13082748.

30



Bibliografia

- [21] Kostov K. Effects of Magnesium Deficiency on Mechanisms of Insulin Resistance in Type 2 Diabetes: Focusing on the Processes of Insulin Secretion and Signaling. *Int J Mol Sci.* 2019 Mar 18;20(6):1351. doi: 10.3390/ijms20061351.
- [22] Piuri G, Zocchi M, Della Porta M, Ficara V, Manoni M, Zuccotti GV, Pinotti L, Maier JA, Cazzola R. Magnesium in Obesity, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes. *Nutrients.* 2021 Jan 22;13(2):320. doi: 10.3390/nu13020320.
- [23] Schultze SM, Hemmings BA, Niessen M, Tschopp O. PI3K/AKT, MAPK and AMPK signalling: protein kinases in glucose homeostasis. *Expert Rev Mol Med.* 2012 Jan 11;14:e1. doi: 10.1017/S1462399411002109.
- [24] Scientific Opinion on Dietary Reference Values for magnesium | EFSA [Internet]. www.efsa.europa.eu. [acedido a 2 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4186#:~:text=This%20approach%20considers%20the%20range%20of%20average%20magnesium%20is%20set%20at%20170%20mg%2Fday%20for%20both%20sexes>.
- [25] Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin Chim Acta.* 2000 Apr;294(1-2):1-26. doi: 10.1016/s0009-8981(99)00258-2.
- [26] Schuchardt JP, Hahn A. Intestinal Absorption and Factors Influencing Bioavailability of Magnesium-An Update. *Curr Nutr Food Sci.* 2017 Nov;13(4):260-278. doi: 10.2174/1573401313666170427162740.

31



Bibliografia

- [27] Coudray C, Feillet-Coudray C, Rambeau M, Tressol JC, Gueux E, Mazur A, Rayssiguier Y. The effect of aging on intestinal absorption and status of calcium, magnesium, zinc, and copper in rats: a stable isotope study. *J Trace Elem Med Biol.* 2006;20(2):73-81. doi: 10.1016/j.jtemb.2005.10.007.
- [28] Barbagallo M, Belvedere M, Dominguez LJ. Magnesium homeostasis and aging. *Magnes Res.* 2009 Dec;22(4):235-46. doi: 10.1684/mrh.2009.0187.
- [30] Katopodis P, Karteris E, Katopodis KP. Pathophysiology of Drug-Induced Hypomagnesaemia. *Drug Saf.* 2020 Sep;43(9):867-880. doi: 10.1007/s40264-020-00947-y.
- [31] Gröber U. Magnesium and Drugs. *Int J Mol Sci.* 2019 Apr 28;20(9):2094. doi: 10.3390/ijms20092094.
- [32] ELDerawi WA, Naser IA, Taleb MH, Abutair AS. The Effects of Oral Magnesium Supplementation on Glycemic Response among Type 2 Diabetes Patients. *Nutrients.* 2018 Dec 26;11(1):44. doi: 10.3390/nu11010044.
- [33] Xu L, Li X, Wang X, Xu M. Effects of magnesium supplementation on improving hyperglycemia, hypercholesterolemia, and hypertension in type 2 diabetes: A pooled analysis of 24 randomized controlled trials. *Front Nutr.* 2023 Jan 18;9:1020327. doi: 10.3389/fnut.2022.1020327.

32



Bibliografia

- [34] Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, Neumiller JJ, Nwankwo R, Verdi CL, Urbanski P, Yancy WS Jr; American Diabetes Association. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2013 Nov;36(11):3821-42. doi: 10.2337/dc13-2042.
- [35] Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022 Dec;65(12):1925-1966. doi: 10.1007/s00125-022-05787-2.
- [36] Pardo MR, Garicano Vilar E, San Mauro Martín I, Camina Martín MA. Bioavailability of magnesium food supplements: A systematic review. *Nutrition*. 2021 Sep;89:111294. doi: 10.1016/j.nut.2021.111294.
- [37] Werner T, Kolisek M, Vormann J, Pilchova I, Grendar M, Struharnanska E, Cibulka M. Assessment of bioavailability of Mg from Mg citrate and Mg oxide by measuring urinary excretion in Mg-saturated subjects. *Magn Res*. 2019 Aug 1;32(3):63-71. doi: 10.1684/mrh.2019.0457.
- [38] Uysal N, Kizildag S, Yuce Z, Guvendi G, Kandis S, Koc B, Karakilic A, Camsari UM, Ates M. Timeline (Bioavailability) of Magnesium Compounds in Hours: Which Magnesium Compound Works Best? *Biol Trace Elem Res*. 2019 Jan;187(1):128-136. doi: 10.1007/s12011-018-1351-9

33



Bibliografia

- [39] Absorvit. Absorvit Magnésio B6 [Internet] Absorvit.com 2023 [acedido a 11 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.absorvit.com/produtos/nutrientes-essenciais/magnesio-b6/>
- [40] Tecnifar. Maxnésio cardio cápsulas [Internet] maxnesio.pt 2023 [acedido a 11 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://maxnesio.pt/>
- [41] Viterra. Viterra Magnésio Plus. [Internet] Vietra.pt 2023 [acedido a 11 de fevereiro 2023]. Disponível em: <https://viterra.pt/viterra/portfolio/viterra-magnesio-plus/>
- [42] Infarmed. Produtos-Fronteira entre suplementos alimentares e medicamentos. [Internet] Infarmed.pt 2023 [acedido a 15 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/PRODUTOS+FRONTEIRA+SULEMENTOS+MEDICAMENTOS.pdf/d0cd8e0f-fad8-474b-85b4-b32c01fac5e9>
- [43] Infarmed. RCM Magnesiocard [Internet]. Extranet.infarmed.pt. 2023 [acedido a 12 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

34



Bibliografia

[44] Infarmed. RCM Magnoral [Internet]. Extranet.infarmed.pt. 2023 [acedido a 12 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

[45] Infarmed. RCM Magnesona [Internet]. Extranet.infarmed.pt. 2023 [acedido a 12 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

35



Obrigada pela atenção.

Formação Interna na Farmácia Avenida no âmbito do
Relatório de Estágio do Mestrado Integrado em
Ciências Farmacêuticas

Sara Filipa Matos dos Santos | up201306565
Fevereiro 2023





RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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