

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Nuno Dias Reis

Relatório de Estágio Curricular

Nuno Dias Reis

Farmácia Portuense

Maio de 2022 a Agosto de 2022

Hospital Privado Trofa Saúde Alfena

Março de 2022 a Abril de 2022

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

Orientador: Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos

Monitor Farmácia comunitária: Dra. Ana Cruz

Monitor Farmácia hospitalar: Dra. Patrícia Moura

Setembro de 2022

Declaração de Integridade

Declaro que o presente relatório é de minha autoria, não foi total nem parcialmente utilizado previamente noutro curso ou unidade curricular, desta ou de outra instituição, e que a informação 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 referenciação. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 13 de Outubro de 2022

Nuno Dias Reis

Agradecimentos

Avizinha-se agora o fim deste longo e árduo caminho que constitui o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, não poderia deixar de me sentir grato por toda esta jornada, feita não só de momentos e experiências incríveis, mas especialmente de pessoas que levo para a vida. Foram 5 anos marcados pela azáfama e desafios do dia-a-dia e saio com a sensação de que, sem dúvida, aqui vivi muitos dos melhores momentos e anos da minha vida, quero, portanto agradecer à Comissão de Estágio e, em especial, ao meu tutor, o Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos, obrigado por se demonstrar sempre disposto a ajudar e orientar, nesta reta final. À restante equipa multidisciplinar que compõe a faculdade. Aos Serviços Farmacêuticos do Hospital Privado Trofa Saúde Alfena, onde me senti integrado desde o primeiro minuto, em especial, à Dr. Ana Patrícia, por me ter aberto os horizontes e proporcionado uma experiência tão enriquecedora e recompensante. À Farmácia Portuense, em Arcozelo, obrigado por estes quatro meses que tiveram um tanto de desafiante, quanto de gratificante. À Dra. Ana Cruz obrigado pela oportunidade e pelos desafios que sempre me incentivou a ultrapassar, assim como a toda a restante equipa por todos os ensinamentos e mentoria que me foi dada.

A todas as amizades que formei ao longo deste percurso, aos MK, por todas as aventuras e desaventuras. A todas as amizades antigas que me apoiaram ao longo de toda a jornada.

À minha família, obrigado pelo vosso apoio incondicional ao longo deste longo caminho, aos meus Pais, que não posso mais senão agradecer por todas as oportunidades que me deram e que me permitiram evoluir, e a todo aquilo que fizeram e ainda irão. À minha avó por todas as refeições quentes e carinho que me deu ao longo da vida, e ao meu avô, um exemplo e modelo que sempre seguirei.

Resumo

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto vê o seu fim na forma de um estágio curricular de, aproximadamente, seis meses, sendo este, muitas vezes, o primeiro contato dos futuros farmacêuticos com a sua profissão futura. Este visa aplicar e realizar a integração, na vida real, de todo o domínio teórico e técnico-científico adquirido ao longo de 5 anos.

No período em que decorreu o estágio curricular referente a este relatório, a pandemia da COVID-19 já estava numa fase descendente. No entanto, foi ainda necessário, toda uma adaptação diária e resolução de inúmeros desafios do quotidiano que surgiram derivados da mesma, que enfatizaram ainda mais a importância que o farmacêutico ocupa na saúde em Portugal, sendo muitas vezes o primeiro, e único, profissional de saúde disponível às populações mais desfavorecidas e descentralizadas.

O presente relatório procura, então, a resumir e relatar aquelas que foram as atividades que realizei e os temas que abordei ao longo dos seis meses de estágio curricular, na Farmácia Portuense (Arcozelo, Vila Nova de Gaia) e no Hospital Privado Trofa Saúde Alfena (Alfena, Valongo). O documento encontra-se dividido em duas partes (Parte 1 e Parte 2), sendo que a primeira dessas, encontra-se dividida em duas secções (A e B).

A Parte 1 – Secção A, corresponde ao estágio de farmácia comunitária onde faço uma breve descrição cronológica das atividades gerais desempenhadas na Farmácia Portuense, tais como o aconselhamento em casos de queimaduras por radioterapia, intervenção quanto ao consumo do chá de *hypericum perforatum* e dispensa de suplementos multivitamínicos, para além do funcionamento diário da mesma.

A Parte 1 – Secção B, corresponde ao estágio de farmácia hospitalar e está estruturada de maneira idêntica à secção homóloga de farmácia comunitária, contendo uma breve contextualização do hospital, do seu quotidiano e da cronologia de atividades desempenhadas, entre as quais a dispensa de fármacos oncológicos, reposição de estupefacientes e de medicamentos hemoderivados e preparação da Distribuição Individual Diária em Dose Unitária, seguida da descrição de algumas atividades desenvolvidas.

Finalizando com a Parte 2, esta compreende dois temas de desenvolvimento realizados durante o meu estágio na Farmácia Portuense. O primeiro, objeto de uma formação interna à equipa da farmácia, propõe-se a explorar as reações de hipersensibilidade causadas pelos AINEs na asma. O segundo, pretende demonstrar o uso potencial dos antidiabéticos no tratamento da doença de Alzheimer, assim como os mecanismos através do qual estes atuam.

Índice Geral

Declaração de integridade	i
Agradecimentos	ii
Resumo	iii
Lista de Abreviaturas	viii
Parte 1. Atividade desenvolvidas no âmbito do Estágio Curricular	1
Secção A – Farmácia Comunitária	1
1 – Contextualização do Estágio Curricular	1
2 – Cronograma e a sua explicação	2
3 – Exemplo de Atividades Desenvolvidas	4
Atividade 1: Efeitos da radioterapia na pele: aconselhamento na prevenção e tratamento da pele lesada.	4
Atividade 2: Intervenção farmacêutica: Consumo de chá de folhas de <i>hypericum perforatum</i> por um utente polimedicado.	6
Atividade 3: Dispensa de um suplemento multivitamínico. Desmistificação e aconselhamento.	8
Secção B – Farmácia Hospitalar	10
1 - Contextualização do Estágio Curricular	10
2 - Cronograma e a sua explicação	11
3 - Exemplo de Atividades Desenvolvidas	13
Atividade 1: Dispensa em ambulatório de um fármaco oncológico e respetiva intervenção farmacêutica.	13
Atividade 2: Reposição de estupefacientes e respetivos procedimentos.	15
Atividade 3: Preparação da Distribuição Individual Diária em Dose Unitária, processo e procedimentos.	17
Atividade 4: Reposição de medicamentos hemoderivados, utilização e procedimento.	19

Parte 2. Temas de Desenvolvimento	20
Tema de desenvolvimento I – Formação Interna - Asma e as reações de hipersensibilidade com AINES – mecanismos e alternativa.	20
1) Introdução	20
1.1) Escolha do Tema de Desenvolvimento	20
1.2) Objetivos do Tema de Desenvolvimento (e Método de Intervenção)	21
2) Asma	22
2.1) Etiologia, Fenótipos e Sintomas	22
2.2) Classificação e Terminologia	23
2.3) Fisiopatologia e Gatilhos	23
3) AINEs	25
4) Os AINEs e a Asma	26
4.1) Contextualização do impacto dos AINEs e aspirina em doenças do trato respiratório.....	26
4.2) Tríade de Samster	26
4.2.1) Epidemiologia e sintomas	26
4.2.2) Envolvimento plaquetário	27
4.2.3) O papel dos mastócitos	27
4.2.4) Tratamento	27
5) Alternativa	28
6) Pontos-chave e Conclusão	28
Tema de desenvolvimento II - Antidiabéticos e o seu uso potencial na doença de Alzheimer. ...	30
1) Introdução	30
1.1) Escolha do Tema de Desenvolvimento	30
1.2) Objetivos do Tema de Desenvolvimento (e Método de Intervenção)	30
2) Diabetes	31
2.1) Tipos de Diabetes	31
2.1.1) Diabetes tipo 1	31

2.1.2) Diabetes tipo 2	32
2.1.3) Diabetes gestacional	32
2.2) Sintomatologia	32
3) Antidiabéticos	33
3.1) Metformina	33
3.2) Tiazolidinedionas	33
3.3) Inibidores da dipeptidil peptidase 4	34
3.4) Análogos da amilina	34
4) Doença de Alzheimer	35
4.1) Genética	35
4.2) Fisiopatologia	35
4.3) Sintomas	36
5) A ponte entre a doença de Alzheimer e a diabetes	37
6) Antidiabéticos no tratamento da doença de Alzheimer	37
6.1) Metformina	38
6.2) Tiazolidinedionas	38
6.3) Inibidores da dipeptidil peptidase 4	38
6.4) Análogos da amilina	39
7) Pontos-chave e Conclusão	39
Considerações Finais	41
Bibliografia	42
Anexos	50

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Cronograma de atividades desenvolvidas durante o estágio curricular na Farmácia Portuense.	2
Tabela 2 - Cronograma de atividades desenvolvidas durante o estágio curricular no Hospital Privado Trofa Saúde Alfena.	11

Índice de Anexos

Anexo I - Anexo de medicamentos hemoderivados Modelo n.º 1804.	50
Anexo II – Classificação da NYHA para avaliar a severidade da asma.	52
Anexo III – Classificação da NYHA para avaliar o controlo da asma.	53
Anexo IV - Apresentação em formato PowerPoint sobre “Asma e as reações de hipersensibilidade com AINEs e aspirina – mecanismos e alternativa.”.	54

Lista de Abreviaturas

PIM – preparação individual de medicação.

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica.

MSRM - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica.

SSRIs - Inibidores da recaptação de serotonina.

CYP17- 17 α -hidroxilase-C17, 20-liase.

DIDDU - Distribuição Individual Diária em Dose Unitária.

CAUL - Certificado de Autorização de Utilização de Lotes de Medicamentos derivados do sangue ou plasma humano.

COELL - Certificado Oficial Europeu de Libertação de Lote.

AINEs - Anti-inflamatórios não esteroides.

NHLBI - National Heart, Lung, and Blood Institute.

COX – cicloxigenase.

PPAR γ - Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama.

GLP-1 - peptídeo-1 semelhante ao glucagon.

GIP - polipeptídeo insulínico dependente da glucose.

APP - proteína precursora amilóide.

IDE - enzima de degradação de insulina.

Parte 1. Atividade desenvolvidas no âmbito do Estágio Curricular

Secção A – Farmácia Comunitária

1 – Contextualização do Estágio Curricular.

O estágio, referente a este relatório, foi realizado na Farmácia Portuense, localizada na localidade de Arcozelo, durante o período de 1 de Maio a 31 de Agosto.

Durante o período de 4 meses, fui orientado pela Dra. Ana Cruz e os restantes membros da equipa da Farmácia Portuense, que demonstram se sempre prestáveis e zelosos no que toca à minha formação. Além de mim, a equipa da farmácia Portuense era formada por farmacêuticos, técnicos auxiliares de farmácia, outros estagiários e um marketing *expert*.

Na Farmácia Portuense são utilizados, como sistemas informáticos, o Sifarma[®]2000 e o Sifarma[®]MA (desenvolvidos pela Glintt[®]), estando ela também munida de um robô farmacêutico, de forma a auxiliar e facilitar a dispensa de medicamentos.

A Farmácia Portuense encontra-se aberta ao público todos os dias, com exceção de algumas datas específicas, das 8h:30min às 22h, de segunda a sábado, e das 9h às 22h aos domingos, no concelho de Vila Nova de Gaia.

A Farmácia Portuense está inserida no coração de uma freguesia com 14 352 habitantes, dos quais 2184 (15,2%) têm idade superior a 65 anos (1), tendo, por isso, um elevado número de utentes habituais locais, sendo que muitos dos mesmos têm idade avançada. A elevada densidade populacional da freguesia permite ainda, que a Farmácia Portuense seja requisitada por utentes de todos os estratos sociais e de diversas localizações.

A distâncias pedonais da Farmácia Portuense encontram-se várias clínicas médicas, consultórios de dentistas, várias escolas primárias e secundárias, uma associação mutualista, diversos estabelecimentos comerciais e religiosos, e áreas residenciais.

Relativamente aos serviços fornecidos pela Farmácia Portuense, além do atendimento e dispensa de medicamentos e produtos de saúde tradicional, a mesma possui realização de testes rápidos de antigénio para covid-19, medição de parâmetros bioquímicos (determinação de colesterol total, triglicérideos, glicémia, entre outros), medição de pressão arterial, preparação de medicamentos manipulados, preparação individual de medicação (PIM) para lares, centros de dia e singulares, serviço de enfermagem (incluindo prestação de primeiros socorros, administração de injetáveis), serviço de entregas ao domicílio, assim como consultas de nutrição, podologia e osteopatia, com a colaboração de especialistas nas suas respetivas áreas, sendo que a panóplia de serviços oferecidos, garante a satisfação dos utentes e uma vantagem competitiva.

2 – Cronograma e a sua explicação.

Iniciei o meu estágio na FSA no dia 1 de Maio de 2022 e após uma breve apresentação ao espaço e introdução aos membros da equipa presentes na ocasião, iniciei de imediato as minhas funções na farmácia, sendo que as mesmas, ao longo do estágio, estão resumidas na tabela 1.

Tabela 1 - Cronograma de atividades desenvolvidas durante o estágio curricular na Farmácia Portuense.

Atividades	Maio	Junho	Julho	Agosto
Ambientação à Farmácia				
Uso do sistema Informático				
Apoio ao serviço de testes rápidos de antigénio				
Receção e conferência de encomendas				
Armazenamento e reposição de stocks				
Atendimento e dispensa de medicamentos e produtos de saúde				
Determinação de parâmetros bioquímicos				
PIM				
Preparação de Medicamentos manipulados				
Desenvolvimento de atividades				
Realização do projeto I				
Realização do projeto II				

Não realizei a atividade	
Observei ou realizei com supervisão a atividade	
Realizei a atividade autónomo	

Inicialmente, comecei na conferência e receção de encomendas, assim como na reposição de stocks, esta última segundo o modelo “*First-Expired, First-Out*”, que padroniza a colocação de produtos com menor prazo de validade à frente. Estas atividades foram recorrentes durante todo o estágio e permitiram-me entender que produtos tinham uma maior rotatividade e familiarizar-me com o espaço físico da farmácia e de como, esta, estava organizada.

Todas as atividades foram realizadas, inicialmente com supervisão e, à medida que o tempo passava, eram feitas de forma cada vez mais autónoma.

Após esta introdução ao ambiente de farmácia comunitária, tive a oportunidade de iniciar mais atividades, nomeadamente o atendimento tradicional ao público e dispensa de medicamentos e produtos de saúde, inicialmente, comecei por observar um número considerável de atendimentos de outros farmacêuticos da Farmácia Portuense. Após esse período, comecei a realizar alguns atendimentos, sempre com a supervisão, e se necessária, ajuda, de um farmacêutico, os atendimentos envolviam tanto a dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) com receitas eletrónicas e manuais, assim como, também envolviam, numa fase mais avançada, aconselhamento e indicação terapêutica, com a dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e outros produtos de saúde, nunca dispensando recorrer ao auxílio de um farmacêutico, de forma a auxiliar na avaliação da situação, e garantir o aconselhamento mais apropriado e garantir a melhor prestação de serviços ao utente.

Em simultâneo, a este período de atendimento ao público, presenciei e, em alguns casos, realizei, a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, como a determinação do colesterol total, glicémia, pressão arterial, entre outros. Inicialmente apenas observei a realização das várias medições e, após um tempo, realizei a medição da pressão arterial com o devido aconselhamento dos utentes em relação à manutenção de um estilo de vida saudável e a importância da adesão às terapêuticas farmacológicas a eles instituídas. No entanto, devido à baixa afluência dos utentes à realização dos outros parâmetros, não os pude realizar durante a minha estadia na Farmácia.

Outro serviço que também tive a oportunidade de observar ao longo de todo o estágio, foi a preparação de vários medicamentos manipulados, no entanto não tive a oportunidade de realizar nenhum autonomamente, uma vez que este tipo de serviço não tinha grande requisição e que a maior parte dos mesmos, não eram feitos na farmácia, mas sim encomendados.

Outro serviço no qual participei foi na preparação dos PIM para os lares com os quais a Farmácia Portuense tem protocolos e para os singulares. Nesta atividade, os PIM eram preparados na Farmácia, onde era realizado a embalagem semiautomática e organizada as medicações sólidas de cada utente para uma semana, seguindo os regimes terapêuticos dos utentes.

Finalmente, participei também no apoio ao serviço de testes rápidos de antigénio para covid-19, que na altura serviu como um primeiro contato do atendimento ao público.

3 – Exemplo de Atividades Desenvolvidas.

Atividade 1: Efeitos da radioterapia na pele: aconselhamento na prevenção e tratamento da pele lesada.

Nas últimas décadas, a esperança média de vida da população portuguesa tem aumentado, este aumento, associado a uma população cada vez mais envelhecida, com hábitos pouco saudáveis, e, portanto, com um grande número de fatores de risco, tanto comportamentais, como ambientais, contribuíram para um aumento de doenças do fórum oncológico (2).

Entre os tratamentos utilizados para o tratamento destas doenças, encontramos a radioterapia. Esta é utilizada no tratamento de tumores malignos quando a fase da doença é localizada ou como um cuidado paliativo, e ainda, de forma menos comum em tumores benignos. No caso dos malignos, esta pode ser utilizada tanto em monoterapia como, em tratamento complementar pós-operatório ou com terapêuticas sistémicas (3).

Esta é uma terapia que utiliza radiação ionizante, que penetra nas células malignas e destrói a sua capacidade de replicação, é local, logo, utilizada na região em que o tumor se encontra, sendo que esta, pode ser aplicada externamente, ou aplicada através de implantes que contêm o material radioativo que irá conduzir à destruição das células cancerígenas (3).

No entanto, tal como outros tratamentos oncológicos, a radioterapia não danifica apenas as células cancerígenas, afetando também células e tecidos saudáveis. Entre os sintomas secundários encontramos: garganta seca com inflamação, dificuldade em deglutir, cansaço, perda de apetite e problemas de pele (4).

Os problemas de pele são dos efeitos secundários mais comuns em pacientes que utilizam radioterapia externa, estes manifestam se inicialmente com o ressecamento, rubor e comichão na zona afetada, que se não for tratada, devidamente, leva à descamação seca, associada a dor, que pode evoluir para uma descamação húmida, com o aparecimento de pus e infeção. Em alguns casos pode ainda ocorrer radiodermite, em que a radioterapia provoca a destruição das células da camada basal da epiderme com exposição da derme, que, se não for tratada, na sua forma mais grave, leva à necrose dos tecidos afetados (4).

Logo, doentes oncológicos devem ter cuidados redobrados, no que toca á manutenção de uma pele hidratada e saudável, de forma a minimizar potenciais efeitos secundários, que, neste caso, não só afetam a qualidade de vida, mas também podem ter um impacto negativo no estado mental do doente, devido a estas lesões causarem uma alteração cosmética notável.

Durante o meu período de atendimento ao público, começando pela contextualização em si, uma utente deslocou se á farmácia com o intuito de comprar algo “baratinho” para o rubor que apresentava no lado direito do pescoço.

Inicialmente, a utente encontrava se relutante, devido á situação delicada em que, viria a saber, se encontrava, em elaborar mais sobre a origem do rubor, mas, após explicar a necessidade

de saber a origem do rubor para um atendimento mais completo e um aconselhamento farmacêutico adequado, ela referiu que era uma doente oncológica e que já teria feito várias sessões de radioterapia naquela zona.

Com uma melhor noção da condição da utente, inquiria sobre quando teve início a radioterapia, há quanto tempo tinha notado o aparecimento do rubor, se já tinha colocado algo na zona afetada, se tinha outras condições de saúde e se tinha por hábito algum cuidado de pele, de forma a proceder da melhor forma. Esta explicou-me que tinha iniciado a terapia há cerca de um mês e que após a última sessão que tinha realizado é que teriam começado os sintomas, não tendo outras condições de saúde, além disso, a utente mencionou que não tinha nenhum cuidado específico com a sua pele, e que não era algo que dava muita importância no seu quotidiano.

Com todas as informações relevantes reunidas, e tendo em conta que a utente queria um produto de custo reduzido, recomendei-lhe o Lamicreme®, este produto contém trolamina que possui propriedades oclusivas e hidratantes, aumentando ainda a deslocação de macrófagos no local, o que contribui para a cicatrização e formação de tecido de granulação (5). Este é indicado no tratamento de queimaduras de primeiro e segundo grau, solares e em casos que exista rubor na pele causada pela radioterapia, tal como era o caso.

Após ter feita a exposição deste produto à utente, esta não quis ver mais opções. Logo, utilizando o sistema informático Sifarma®, procedi à dispensa do produto, expliquei à utente como utilizar, sendo que ela deveria aplicar uma camada espessa de Lamicreme® duas a quatro vezes ao dia, com uma massagem suave na zona afetada até este ser absorvido na totalidade (5).

Como a utente não tinha nenhum cuidado específico com a pele, enalteci a importância de desenvolver novos hábitos no cuidado da pele, uma vez que com a radioterapia, esta teria de manter a sua pele hidratada e saudável de forma a prevenir o aparecimento e a reincidência de efeitos secundários como o rubor, comichão e descamação. No entanto, nem todos os produtos de cuidado de pele podem ser utilizados, sendo que alguns componentes presentes nos mesmos podem agredir a pele, tais como os parabenos, a ureia, alguns corantes e fragâncias, por isso, ao abordar a utente, procurei que esta entendesse que nem todos os produtos de cuidado de pele seriam indicados para ela, e que componentes deveria evitar, quando procurasse comprar produtos de cuidado da pele.

Recomendei ainda à utente, que se o rubor permanecesse, ou ocorresse o aparecimento de novos sintomas, como comichão e descamação da zona, esta deveria contactar o seu médico de família e o seu oncologista de forma a prevenir que estes efeitos secundários evoluam de forma mais danosa.

Concluindo, a radioterapia é um dos tratamentos mais utilizados em doenças oncológicas, tendo estes os seus efeitos secundários, sendo um dos mais comuns a alteração da pele na zona em que a radioterapia é aplicada. Desta maneira, o farmacêutico deve ter um papel ativo em informar e educar os seus utentes, na importância de ter um cuidado de pele apropriado e que componentes da imensa panóplia de produtos devem evitar, de forma a prevenir a evolução deste tipo de lesões tão danosas

Atividade 2: Intervenção farmacêutica: Consumo de chá de folhas de *Hypericum perforatum* por um utente polimedicado.

O *Hypericum perforatum*, ou hipericão é uma planta medicinal muito utilizada como um remédio caseiro. Esta é utilizada em casos de depressão leve e moderada, ansiedade e tensão muscular. Os compostos presentes na composição da planta, incluem a hiperforina, flavonóides e taninos, para além de outros. A planta pode ser encontrada em lojas de produtos naturais, farmácias e em alguns supermercados, não sendo objeto de autorização pela autoridade regulamentar do medicamento, ela é vendida na sua forma natural, em tintura ou em cápsulas, mas na sua maioria é vendida como planta seca. Esta planta é maioritariamente utilizada sobre a forma de chá utilizando as folhas secas da mesma (6).

O fácil acesso a esta planta e a sua utilização como um remédio caseiro, tornaram esta planta muito procurada, no entanto, devido à falta de regularização, as preparações que contêm a mesma, podem apresentar grande variedade qualitativa e quantitativa de substâncias ativas.

Por esta razão, o hipericão tem vindo cada vez mais a preocupar a comunidade científica devido ao seu enorme potencial de causar interações medicamentosas. Posto isto, cabe ao farmacêutico, que é muitas vezes a linha da frente e o primeiro profissional de saúde que entra em contato com a população, garantir que esta é devidamente informada e educada sobre os riscos do uso desta planta e de potenciais interações medicamentosas, que, devido ao envelhecimento da população, são cada vez maiores devido a um maior número de doentes polimedicados, e, portanto, uma maior probabilidade de existirem interações.

Expondo este problema, irei contextualizar agora a situação em si. Uma utente deslocou se à Farmácia Portuense com o intuito de comprar chá de hipericão, o mesmo teria sido recomendado por um amigo, que lhe disse que era um chá “milagroso” e natural, a mesma já teria se deslocado a uma ervanária, mas sem sucesso, em encontrar o chá.

Como profissional de saúde, e munido da informação que o *Hypericum perforatum* estaria associado a uma panóplia de interações medicamentosas, inquiri a utente sobre que medicação tomava, sendo que esta não tinha uma ideia clara da sua medicação, a utente em questão era uma cliente habitual da farmácia, pelo que, através da utilização do sistema informático Sifarma®, foi-me possível aceder ao historial da utente, pelo que foi possível determinar que se tratava de uma utente polimedicada, que tomava Atorvastatina Aurobindo^{MG} (20mg), Metformina Generis^{MG} (500mg), Eutirox (0,075mg) e Fluoxetina Generis^{MG} (20mg).

Com acesso à medicação da utente, procedi, então, à verificação de potenciais interações medicamentosas entre a mesma e o *Hypericum perforatum*, para isso consultei o Resumo das Características do Medicamento de cada um dos fármacos, o que me permitiu encontrar uma interação entre o hipericão e a fluoxetina.

A fluoxetina é um fármaco utilizado no tratamento de episódios depressivos Major, perturbações obsessivas-compulsivas e bulimia nervosa, pertencente à classe dos inibidores da recaptação de serotonina (SSRIs) que atuam através da inibição da recaptação de serotonina, o que leva a um aumento destes neurotransmissores, além disso estudos comprovam que a fluoxetina é também capaz de facilitar as funções plásticas de novos neurónios, visto que a serotonina é um regulador chave nos processos de divisão celular, diferenciação e migração neuronal e em processos de apoptose (7).

As preparações que contêm *hypericum perforatum* tem uma ação semelhante à dos SSRIs a nível dos neurotransmissores cerebrais, em particular e de maneira semelhante, inibem a recaptação de serotonina, o que leva a que os SSRIs, como a fluoxetina, quando utilizados concomitantemente com o hipericão provoquem um aumento do efeito serotoninérgico, com incidência aumentada de reações adversas que incluem hipersensibilidade, síndrome da serotonina, cefaleias, entre outros (8).

Estabelecida a existência de uma interação medicamentosa, procurei explicar à utente os riscos da toma do chá de hipericão concomitantemente à toma da fluoxetina, utilizando uma linguagem apropriada e esclarecedora, pela qual lhe referi que não poderia lhe dispensar o chá de hipericão, visto que, este, iria interferir com a fluoxetina, o seu medicamento pra “cabeça” e que se, ingerisse o chá poderia vir a ter sintomas secundários exacerbados.

Para além, disso reiterei a importância de consultar o seu médico ou um profissional de saúde sempre que considerasse a toma de produtos com efeitos terapêuticos, uma vez que, esta era polimedicada e, portanto, tinha um maior risco de esses produtos interagirem com a sua medicação prescrita pelo médico. Outro ponto que procurei rever com a utente, foi o conceito errado, e muito comum, de que, um produto por ser natural é benéfico para a saúde e que a sua utilização não pode trazer efeitos indesejáveis, o que se aplicava, por exemplo, ao caso deste chá que possui interações com a sua medicação. A utente, devidamente informada, optou por não levar o chá de hipericão.

Em conclusão, muitos produtos naturais e que possuem ação farmacológica podem ser encontrados à venda em outros locais para além de farmácias, o que pode levar ao seu uso indevido e originar interações medicamentosas com fármacos, estes prescritos pelo médico e com intuito de melhorar as condições de saúde dos utentes. Estas interações podem causar a ineficácia ou exacerbação dos efeitos dos fármacos, pelo qual, o farmacêutico deve ter um papel chave na identificação das mesmas, e informar os utentes dos riscos associados à toma destes produtos sem o aconselhamento apropriado de um profissional de saúde, assim como deve reiterar que produtos naturais não são livres de causar efeitos indesejáveis.

Atividade 3: Dispensa de um suplemento multivitamínico. Desmistificação e aconselhamento.

A pandemia alterou consideravelmente os comportamentos da sociedade, entre estes, encontramos um aumento acentuado na procura de suplementos alimentares. Estudos indicam que cerca de 41% da população portuguesa toma suplementos alimentares, para além disso, e felizmente, o local de maior preferência de compra, continua a ser as farmácias, com 63% dos consumidores a optar por comprar nelas. Outro fator de notar é que 57% dos consumidores têm um nível alto de escolaridade, pelo que estes, tendem a procurar de forma mais ativa informação relativa aos suplementos que pretendem comprar e optam por deslocar-se mais às farmácias onde podem fazer uma escolha de forma educada e aconselhada por um profissional de saúde (9).

Os suplementos vitamínicos pretendem corrigir deficiências nutricionais de vitaminas e minerais que, apesar de não fornecerem energia, têm funções específicas indispensáveis ao bom funcionamento do organismo.

Com o aumento da procura de suplementos alimentares, deparei-me com um elevado número de utentes à procura dos mesmos, sendo que, na sua maioria, estes não tinham um produto em mente e procuravam o devido aconselhamento por parte de um profissional de saúde.

Irei agora referir um desses casos, que ocorreu durante o meu estágio na farmácia Portuense. Um utente deslocou-se à farmácia com o intuito de comprar um suplemento multivitamínico e procurava aconselhamento, assim como, esclarecimento de algumas dúvidas relativas ao uso e diferenças entre os vários suplementos.

Comecei por perguntar ao utente se este tomava algum tipo de medicação, ou se tinha algum problema de saúde, já que isso, poderia vir a alterar a melhor maneira de prosseguir o atendimento, uma vez, que seria possível, a ocorrência de algum tipo de interação ou contra-indicação na toma de certos suplementos devido à sua composição, no entanto, não se tratava do caso, já que o utente não tomava nenhuma medicação e desconhecia ter qualquer problema de saúde.

Inicialmente, o utente encontrava-se cético em relação ao uso de suplementos, alegando que estes “não faziam nada” e que só iria comprar por pedido da sua mulher, procurei então fazer entender que com a idade e com a prática de maus hábitos de saúde, o organismo vai ter carências de certas vitaminas e minerais, essenciais para o funcionamento normal e saudável do mesmo, pelo que, o papel dos suplementos multivitamínicos é o de repor essas vitaminas e minerais, e que, os mesmos, têm em conta as diferentes carências ao longo das diferentes etapas da vida (10).

Com esse esclarecimento, o utente indicou que procurava um multivitamínico da Centrum®, pelo que, e através da consulta do site da Centrum® e de folhetos informativos, como se tratava de um homem com mais de cinquenta anos, recomendei-lhe o Centrum® Homem 50+ pois teria os teores vitamínicos mais indicados.

O utente, quis então, esclarecer mais uma dúvida relativa ao multivitamínicos, sendo que este não entendia que diferenças poderiam existir entre o Centrum® Homem 50+ e o Centrum® Homem e que “ia dar tudo ao mesmo”.

Os dois, apesar de possuírem os meus constituintes, têm uma concentração dos mesmos diferente, sendo que essas diferenças expressam se em uma maior concentração de vitamina B12, D, ácido fólico, biotina, magnésio, selénio, ácido pantoténico e niacina e em uma menor concentração de ferro e tiamina, ao comparar se o Centrum® Homem 50+ com o Centrum® Homem (11).

Expliquei então ao utente que, com a idade, o organismo necessita de diferentes concentrações de vitaminas e minerais para o seu funcionamento normal, e que, apesar da composição ser semelhante, estas diferenças traduziriam se numa suplementação mais indicada, dando lhe como exemplo a vitamina B12 que se encontra em maior concentração no Centrum® Homem 50+, já que com a idade, temos mais dificuldade em absorver esta vitamina dos alimentos (12).

O utente optou, então pelo produto indicado, o Centrum® Homem 50+, e, através da utilização do sistema Sifarma®, procedi à dispensa do produto, e indiquei que deveria fazer uma toma diária, junto com alimentos, salientei ainda, que, apesar dos benefícios, os suplementos não são um substituto de hábitos de vida saudável, tais como a prática de exercício físico e de uma alimentação saudável.

Concluindo, nos últimos tempos existiu um aumento generalizado na procura de suplementos alimentares, o que por sua vez conduziu a um aumento na desinformação, e a uma maior necessidade do farmacêutico, como profissional de saúde, de informar e aconselhar devidamente os utentes sobre os mesmos, já que estes, quando usados devidamente, contribuem para um melhor funcionamento do organismo.

Secção B – Farmácia Hospitalar

1 – Contextualização do Estágio Curricular.

O farmacêutico hospitalar integra uma vasta equipa multidisciplinar de saúde que trabalha nos hospitais, pelo que, encontra se diretamente envolvido na aquisição e boa gestão dos medicamentos e na sua preparação e distribuição pelos blocos e enfermarias.

A componente hospitalar do estágio foi realizada no Hospital Privado Trofa Saúde Alfena nos meses de Março e Abril de 2022. Durante este período, fui orientado pela Dra. Ana Patrícia Salgado. À data da escrita deste documento, a equipa dos serviços farmacêuticos do hospital continha apenas uma farmacêutica. A direção técnica da farmácia é, desta forma, assegurada pela Dra. Ana Patrícia Salgado e a coordenação de todos os serviços farmacêuticos do grupo Trofa Saúde encontra se a cargo da Dra. Patrícia Moura.

A unidade hospitalar encontra se localizada em Alfena, no concelho de Valongo, pelo que este concelho conta com uma população de 93 858 habitantes e foi inaugurada a 9 de Janeiro de 2011 (13).

O hospital pertence ao grupo Trofa Saúde, pelo que é um dos hospitais privados de referência no norte do país. Esta unidade hospitalar é um hospital geral de agudos, prestadora de cuidados de saúde variados, que sem expandem desde a prevenção, educação e proteção até ao tratamento, reabilitação e acompanhamento.

Entre os diversos serviços prestados incluem se fisioterapia, internamento, bloco operatório, consulta externa programada, análises clínicas, anatomia patológica e urgência. A farmácia localiza-se no piso -1 e o seu horário de funcionamento é das 9h às 18h, de segunda a sexta-feira.

Os serviços farmacêuticos de todos os hospitais do grupo utilizam como sistema informático o Thom System®, sendo que este permite a criação dos mapas da Distribuição Individual Diária em Dose Unitária, assim como, a criação de pedidos para os diferentes serviços do hospital com a sua posterior satisfação, e garantir a correta gestão dos medicamentos e produtos farmacêuticos.

2 – Cronograma e a sua explicação.

Aquando do meu estágio curricular no Hospital Privado Trofa Saúde Alfena, tive a oportunidade de experienciar várias dinâmicas, atividades e funções. A primeira semana do meu estágio curricular, serviu de introdução ao hospital e aos serviços farmacêuticos nele executados. Durante esse tempo, tive a oportunidade de fazer uma visita guiada ao espaço físico geral do hospital e à farmácia em si, pelo que, me foi explicado os procedimentos diários a seguir, e todos os passos a seguir, de forma a garantir que todos os serviços farmacêuticos fossem assegurados.

Tabela 2 - Cronograma de atividades semanais desenvolvidas durante o estágio curricular no Hospital Privado Trofa Saúde Alfena.

Atividades	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta
Reposição de stocks ideais no Internamento					
Reposição de stocks ideais na Urgência					
Reposição de stocks ideais no bloco operatório					
Preparação da DIDDU					
Validação das prescrições médicas					
Verificação da medicação levantada fora do horário de funcionamento da farmácia					
Satisfação dos pedidos dos diferentes serviços					
Verificação da medição devolvida após a Distribuição Individual Diária em Dose Unitária					

Passada esta semana de ambientação, ao longo das semanas seguintes, segui o plano indicado na Tabela 2, pelo que diariamente era preparada a DIDDU e feita a reposição de stock ideais dos diferentes serviços.

O dia a dia dos serviços farmacêuticos consistia então na validação das prescrições pendentes, geração de mapas e preparação da DIDDU, com a reposição dos serviços do hospital de acordo com o dia da semana, assim como, a satisfação dos pedidos dos vários serviços.

A DIDDU envolve a dispensa de medicamentos de forma a suprir as necessidades dos doentes internados por 24h, sendo que, esta pode incluir tanto a medicação habitual do doente e nova medicação prescrita pelos médicos do Hospital Privado Trofa Saúde Alfena.

Posto isto, cabe ao farmacêutico hospitalar, detetar e informar o médico prescritor da ocorrência de interações medicamentosas, duplicações e posologias incoerentes de forma a garantir a melhor prestação de serviços possível, o que se torna ainda mais importante, visto que, os doentes internados encontram-se num estado particularmente fragilizado.

Como a farmácia encontra-se apenas aberta de segunda a sexta, todas as segundas-feiras, é também necessário verificar a medicação levada da farmácia durante o fim de semana, assim como, diariamente é necessário verificar se fora do horário de funcionamento da farmácia alguma medicação foi levada.

Os estupefacientes são substâncias extremamente importantes para a medicina, desde que usadas de forma correta, pelo que o seu controlo é essencial, pelo que a sua dispensa só ocorria com o preenchimento do anexo referente à utilização do mesmo, sendo requerida a assinatura de todos os intervenientes, para se proceder à reposição dos mesmos.

Mensalmente, era também realizada uma encomenda ao armazém central do grupo Trofa Saúde, localizado no Trofa Saúde Hospital Central, Senhor do Bonfim, de forma a reestabelecer os stocks da farmácia e garantir a prestação dos serviços farmacêuticos, sem a ocorrência de faltas de stock e atrasos na dispensa da medicação dos utentes.

3 – Exemplo de Atividades Desenvolvidas.

Atividade 1: Dispensa em ambulatório de um fármaco oncológico e respetiva intervenção farmacêutica.

As doenças do fórum oncológico são a segunda causa de morte a nível mundial, sendo que, a incidência tende a aumentar todos os anos, pelo que, em Portugal, estima-se que existirão 69 565 novos casos em 2040.

Quando associamos esta incidência com o facto de que a população portuguesa é das mais envelhecidas, em toda a Europa, e que, o envelhecimento é um dos maiores fatores de risco, entendemos a necessidade de um diagnóstico e tratamento antecipados de forma a diminuir a mortalidade destas doenças (14).

O cancro da próstata, é um dos mais comuns, sendo a segunda causa de morte por neoplasias no homem, isto deve-se, em parte, ao facto de ser uma doença com sintomas inespecíficos, sendo detetado apenas numa fase mais tardia. Este ocorre devido a uma mutação e desregulação das células glandulares da próstata, originando um adenocarcinoma, na grande maioria dos casos (15).

Um dos tratamentos utilizados neste tipo de neoplasia maligna é o acetato de abiraterona, este é administrado oralmente, e utilizada concomitantemente com prednisona ou prednisolona. É indicada em casos de cancro da próstata metastático hormonosensível quando combinada com uma terapia de privação androgénica (ADT), em casos de cancro da próstata resistente à castração após falência da ADT e, em doentes, em que a doença progrediu pós regime quimioterapêutico baseado no fármaco docetaxel (16).

O acetato de abiraterona é um inibidor da biossíntese de androgénios, pelo que, este inibe seletivamente a enzima 17α -hidroxilase-C17, 20-liase (CYP17), uma enzima essencial na biossíntese androgénica nos tecidos testicular, suprarrenal e tumoral prostático. Esta enzima catalisa a conversão de pregnenolona e progesterona em precursores da testosterona, dihidrotestosterona e androstenediona. Devido ao seu mecanismo de ação, o fármaco, origina uma síndrome de excesso de mineralcorticoides, devido a um mecanismo de feedback negativo, que resulta do aumento da produção de hormona adrenocorticotrópica pela glândula hipofisária, sendo esta a razão, pela qual, este fármaco deve ser usado em associação com a prednisolona, um corticoide (16).

A farmácia hospitalar do Hospital Privado Trofa Saúde Alfena dispensa, diretamente ao doente, fármacos utilizados no tratamento de doenças oncológicas. Esta dispensa é feita por marcação, de forma a minimizar os inconvenientes que a deslocação ao hospital possa ter nestes doentes e diminuir o tempo de espera. Irei agora referir o caso de um doente, aquando da minha estadia.

Aquando da dispensa, cabe ao farmacêutico educar e informar o doente sobre o tratamento. Pelo que, aquando da dispensa era transmitido ao doente como deveria proceder com a toma os potenciais efeitos secundários que poderia vir a ter, como a monitorização do progresso seria feita e qualquer outra dúvida levantada pelo doente.

Em relação à toma, esta seria diária, sem alimentos, uma vez que interagem com o fármaco, e aumentam a exposição sistémica do mesmo, pelo que, seria também necessário salientar que em casos de esquecimento o doente não deveria tomar a mais na próxima dose e simplesmente continuar a seguir o plano de tratamento indicado, já que isso, poderia levar a reações adversas graves e à necessidade de ser assistido pelo médico (16).

No que toca às reações adversas, o doente deve ser informado das mesmas, que incluem infeções do trato urinário, hipocaliemia, hipertensão, diarreia, sendo estes dos mais comuns, e ser levado a entender que os benefícios da terapia suplantam os mesmos.

Por fim, é também importante indicar ao doente, a monitorização do tratamento, e que este seria acompanhado pelo seu médico durante o mesmo, e que se tivesse algum problema deveria contactar o seu médico, esta monitorização envolveria a medição dos níveis séricos de transaminases antes do início do tratamento, e depois, a cada duas semanas, durante os primeiros três meses, passando, posteriormente, para uma monitorização mensal. Quanto à pressão arterial, o potássio sérico e a retenção de fluídos, estes, também seriam avaliados mensalmente.

Concluindo, as doenças oncológicas são um dos maiores problemas que a sociedade enfrenta, pelo que, os tratamentos devem ser levados a cabo com o maior rigor possível, desta forma, cabe ao farmacêutico hospitalar, aquando da dispensa de fármacos utilizados para esse propósito, informar de forma mais detalhada possível, o doente, de forma que este siga o tratamento corretamente.

Atividade 2: Reposição de estupefacientes e respetivos procedimentos

O consumo ilícito de estupefacientes constitui um grave problema para a sociedade, pelo que, estima-se que cerca de 28,9% da população da união europeia tenha, pelo menos uma vez consumido drogas ilícitas. Entre os estupefacientes, os opiáceos, apesar do seu baixo consumo, são os principais responsáveis pela ocorrência de overdoses fatais, sendo responsáveis por 76% das mesmas, assim como, representam 26% dos pedidos de tratamento da toxicodependência, desta maneira, o uso de opiáceos acarreta elevados custos a nível da reabilitação dos seus utilizadores e um custo imensurável na perda de vidas humanas (17). Logo, o uso dos mesmos deve ser restrito e a sua utilização deve ser sempre feita sobre observação médica prévia, pelo que a nível hospitalar o mesmo se aplica, exigindo um exercício que deve envolver vários profissionais de saúde de forma a garantir um controlo rigoroso destas substâncias.

O serviço farmacêutico do Hospital Privado Trofa Saúde Alfena é responsável pela reposição de estupefacientes, utilizados pelos diferentes serviços, sendo que irei agora referir o procedimento seguido, na reposição de estupefacientes do bloco operatório. O procedimento é realizado apenas às quintas feiras, salvo exceções, e aquando da utilização dos estupefacientes é necessária o preenchimento do anexo referente ao mesmo. É ainda obrigatório a indicação da quantidade e substância ativa utilizada, assim como a assinatura do médico e do enfermeiro-chefe, responsáveis pela sua utilização, sendo que a reposição só pode ocorrer com preenchimento correto do anexo. Após a reposição, cabe ao farmacêutico assinar o anexo e desta forma responsabilizar-se pela dispensa do mesmo ao serviço, o que por sua vez, garante o controlo rigoroso destas substâncias. Uma vez na farmácia, e através do sistema informático Thom System®, procedemos a transferência informática dos stocks de estupefacientes, à impressão da guia de transferência do mesmo e ao posterior armazenamento do anexo e a sua guia, de forma a controlar todas as prévias reposições.

Entre os estupefacientes mais utilizados pelo serviço encontrava-se a morfina e o tapentadol, pelo que decidi procurar mais sobre a sua utilização, de forma a melhor entender a necessidade de um controlo tão rigoroso sobre estas substâncias.

A morfina é utilizada no tratamento sintomático da dor moderada e severa, como adjuvante da anestesia e sedação pré-operatória, pelo que se trata de um analgésico opiáceo agonista dos recetores opiáceos μ e, em menor extensão, dos recetores κ , apresentando ainda alguma ação estimulante central e ação sobre a musculatura lisa, com aumento do tônus das fibras circulares, provocando um espasmo dos esfíncteres (18).

Já o tapentadol, tem uma utilização semelhante à da morfina, sendo que se trata, também, de um analgésico opiáceo agonista, mas neste caso, exclusivo dos recetores μ , com a ação adicional de inibir a recaptação de noradrenalina (19).

Quanto as reações adversas, estas são semelhantes nos dois, sendo as mais comuns as náuseas, vômitos, sonolência e tonturas.

O uso contínuo destas substâncias pode originar situações de sobredosagem, que vão desde miose e vômitos, a convulsões e depressão respiratória que pode levar a paragem respiratória (20,21).

Concluindo, o uso de estupefacientes de forma ilícita constitui um problema grave à saúde pública, pelo que, é essencial uma regulação e controlo apertado destas substâncias, o mesmo se aplica a situações a nível hospitalar, pelo que, cabe ao farmacêutico garantir o controlo destas substâncias.

Atividade 3: Preparação da DIDDU, processo e procedimentos

A Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU), é um dos serviços essenciais prestados no Hospital Privado Trofa Saúde Alfena, esta envolve a dispensa de medicamentos de forma a suprir as necessidades dos doentes internados por 24h, podendo incluir tanto a medicação habitual do doente, assim como nova medicação prescrita pelos médicos do hospital.

A DIDDU é um serviço prestado diariamente, sendo esta preparada todos os dias, com exceção dos fins de semana, já que a farmácia se encontra fechada, pelo que a DIDDU referente a esses dias é preparada antecipadamente às sextas-feiras. Aquando da prestação deste serviço, cabe ao farmacêutico hospitalar, como profissional de saúde, garantir a correta preparação das mesmas e identificar, se existir, interações medicamentosas, duplicações ou incoerências de posologia e informar o médico prescritor das mesmas, de forma que este possa fazer as alterações necessárias e garantir a prestação dos cuidados de saúde.

No Hospital Privado Trofa Saúde Alfena, durante a manhã, as unidoses são preparadas, e as unidoses do dia anterior são retiradas do serviço de internamento, caso alguma alteração seja feita pelo médico prescritor, as alterações são feitas na parte da tarde, seguida do seu débito, ao doente a que lhe corresponde, sendo depois esta levada ao serviço de internamento.

Irei agora indicar, uma das inúmeras DIDDU preparadas, aquando da minha estadia no Hospital Privado Trofa Saúde Alfena, sendo que as unidoses eram sempre preparadas, com o auxílio e supervisão da diretora técnica, a Dra. Ana Patrícia Salgado.

A preparação da DIDDU, foi então feita de manhã, sendo que o médico prescritor tinha prescrito ao doente os seguintes fármacos, e a quantidade dos mesmos a serem administrados ao doente durante 24h, sendo que estes fármacos, se tratavam, do paracetamol 10mg/ml solução para perfusão, tramadol 100mg/2ml, cetorolac 30mg/ml e furosemida 20mg/2ml.

O sistema informático Thom System® é capaz de identificar potenciais interações farmacológicas, pelo que não identificou nenhuma.

No entanto, o farmacêutico deve sempre procurar informar se e garantir a inexistência de qualquer tipo de duplicação, interação e incoerência de posologia, pelo que procedi à pesquisa informática das substâncias ativas referidas e através do Resumo das Características do Medicamento das mesmas, identificar qualquer tipo de interação.

O paracetamol 10mg/ml está indicado para o tratamento de curta duração da dor moderada, em particular após cirurgia, podendo ainda ser utilizado no tratamento da febre, em casos de urgência para tratar a dor ou hipertermia e quando outras vias de administração não estão disponíveis. O paracetamol é um analgésico e antipirético, sendo que o seu mecanismo de ação ainda não foi inteiramente estabelecido (22).

O tramadol 100mg/2ml, é indicado no tratamento da dor moderada a intensa, tratando se de um analgésico opioide de ação central, pelo que o seu mecanismo de ação deve se ao seu agonismo

puro e não seletivo, dos recetores opioides μ , δ e κ , tendo uma maior afinidade para os primeiros, assim como inibem a recaptação neuronal da noradrenalina (23).

O cetorolac 30mg/ml é um anti-inflamatório não esteroide, usado no tratamento a curto prazo da dor aguda, de intensidade moderada a grave, pelo que não é indicado o seu uso prolongado e em casos de dor crónica. O seu mecanismo de ação passa pela inibição do sistema enzimático das ciclo-oxigenases, ou seja, inibe a síntese de prostaglandinas, o que lhe confere as suas características analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas (24).

A furosemida 20mg/2ml é utilizada no tratamento de edemas de várias origens, assim como em crises hipertensivas quando utilizada concomitantemente com outros fármacos. Este fármaco é um diurético de ansa potente, através da inibição do sistema de reabsorção, a nível da membrana da célula luminal do ramo ascendente da ansa de Henle, o que resulta num aumento da excreção de sódio.

Após a pesquisa denotei que existia uma interação medicamentosa entre o cetorolac e a furosemida, sendo que o cetorolac diminui a resposta diurética da furosemida, no entanto esta só carece de atenção especial em casos de doentes com descompensação cardíaca, o que, através do sistema informático, foi possível descartar (25,26).

Posto isto, e descartando qualquer erro, a unidose, em conjunto com as dos restantes doentes foi transportada para o serviço de internamento, com o posterior débito da mesma.

Concluindo, a DIDDU é um dos serviços mais importantes, que requer, apesar da ajuda dos sistemas informáticos, um conhecimento profundo dos fármacos, assim como das suas potenciais interações. A mesma deve ser preparada com o máximo rigor de forma a detetar e corrigir qualquer erro e garantir o melhor serviço prestado possível ao doente, que se encontra num estado fragilizado.

Atividade 4: Reposição de medicamentos hemoderivados, utilização e procedimento.

Os medicamentos hemoderivados, de acordo com a Organização Mundial da Saúde, são definidos como medicamentos constituídos por proteínas plasmáticas de interesse terapêutico, que por métodos convencionais não se podem sintetizar, pelo que são obtidos de plasma de dadores humanos, através de um processo tecnológico adequado de fracionamento e purificação (27).

Estes medicamentos, devido à sua variabilidade enquanto produtos de origem biológica, pelo que, necessitam do Certificado de Autorização de Utilização de Lotes de Medicamentos derivados do sangue ou plasma humano (CAUL), o que por sua vez, só poderá ser obtido através da obtenção do Certificado Oficial Europeu de Libertação de Lote (COELL), para cada lote, estando este de acordo com as guidelines europeias (28).

Entre os hemoderivados encontramos o Tisseel Lyo®, constituído por duas soluções, uma de proteína selante e outra de trombina, este é utilizado na melhoria da hemóstase, como cola de tecidos, através da promoção do encerramento de feridas e para colagem de tecidos, através da promoção da adesão dos tecidos.

Este, imita a última fase da coagulação fisiológica do sangue. A conversão do fibrinogénio em fibrina ocorre pela transformação do fibrinogénio em monómeros de fibrina, que ao agregarem se originam coágulos, estabilizados pelo fator XIIIa, gerado a partir fator XIII, com a cicatrização progressiva da ferida, o aumento da atividade fibrinolítica é induzido pela plasmina e é iniciada a decomposição da fibrina em produtos de degradação da fibrina, que é inibida pela aprotinina, presente no hemoderivado, de forma a impedir uma degradação, antes do tempo, do coágulo (29).

No Hospital Trofa Saúde Alfena os serviços farmacêuticos são responsáveis pela reposição dos medicamentos hemoderivados, sendo que, aquando da minha estadia, apenas assisti à reposição do Tisseel Lyo®. O mesmo é conservado no frigorífico, de forma a garantir a sua conservação, o frigorífico deve encontrar-se a todas as alturas entre os 2°C a 8°C, sendo a temperatura verificada semanalmente; pelo que a sua reposição envolve o preenchimento do anexo referente aos medicamentos hemoderivados (Anexo I), assim como a recolha do anexo do hemoderivado utilizado, sendo o mesmo posteriormente armazenado, com todos os posteriores anexos referentes aos hemoderivados, de forma a garantir o controlo dos mesmos.

Concluindo, os medicamentos hemoderivados, requerem cuidados especiais, não só no que toca à sua reposição, assim como no seu fabrico, devido à sua inerente variabilidade por ser um produto de origem biológica, pelo que cabe ao farmacêutico hospitalar garantir a correta conservação do mesmo e o controlo da reposição dos mesmos.

Parte 2. Temas de Desenvolvimento

Tema de Desenvolvimento I - Formação Interna – Asma e as reações de hipersensibilidade com AINES – mecanismos e alternativa.

1) Introdução

1.1) Escolha do Tema de Desenvolvimento

Ao longo do meu estágio curricular na Farmácia Portuense e aquando do atendimento ao balcão e dispensa de MSRM, deparei-me com um número muito elevado de pessoas a procurarem por anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), sendo que, num destes momentos, em que atendia um utente que procurava por esta classe de fármacos, fui confrontado com o facto de que este utente era asmático e de que, esta doença inflamatória com manifestações pulmonares, causava um aumento na hipersensibilidade dos AINEs, pelo que, a sua dispensa deveria ser evitada em utentes com este tipo de doença.

No momento fiquei bastante intrigado, pois a dispensa de fármacos com substâncias ativas como o ibuprofeno e o naproxeno era quase diária, decidi investigar os mecanismos que estariam por trás das reações de hipersensibilidade, assim como quais alternativas um utente asmático poderia utilizar em prol de fármacos como o ibuprofeno que têm um uso generalizado e muitas vezes utilizados sem recomendação.

Impulsionado pela ocorrência deste caso, posteriormente, fui investigar mais acerca do panorama, no mundo e no nosso país, da asma, esta é uma das doenças crónicas mais comuns e a mais comum na idade pediátrica, pelo que a nível mundial 235 milhões de pessoas são atingidas por esta doença, e em Portugal os números superam as 600 mil pessoas (30). Associado ao grande número de doentes, o incumprimento da terapêutica, e técnicas inalatórias incorretas contribuem para um fraco controlo da asma, sendo que em Portugal cerca de 300 mil doentes necessitam de intervenção num correto controlo, que se não existir pode levar a incapacitação e em casos extremos, à morte (31).

Tendo isto em conta, identificar alternativas terapêuticas, em particular quando o uso de AINEs é tao comum, é importante na minimização do risco de reações de hipersensibilidade e crises asmáticas, sem nunca prescindir de alternativas que garantam de forma semelhante o efeito obtido pelos AINEs, sendo que foram estas as razões que me levaram a optar por este tema.

1.2) Objetivos do Tema de Desenvolvimento (e Método de Intervenção)

Para este tema de desenvolvimento, delineei como objetivo principal explorar os AINEs como um fator de risco na asma, procurando os mecanismos que contribuem para tal e procurar alternativas terapêuticas para alguns dos fármacos mais comuns desta classe, de forma que este fossem recomendados em prol dos AINEs.

Além deste objetivo mais central, esta formação interna teria também como objetivos paralelos, o de rever alguns conceitos gerais, nomeadamente explorar um pouco a asma, como a sua etiologia, a sua fisiopatologia, e os tratamentos farmacológicos disponíveis para esta condição.

Quanto ao método de intervenção e uma vez que esta temática é um assunto com informação bastante recente, decidi que seria o tema de desenvolvimento ideal para realizar uma formação interna à equipa, dado que devido aos encargos diários da profissão farmacêutica, nem sempre é possível estar a par de todos os novos avanços.

Para realizar a formação, decidi construir uma apresentação em formato *PowerPoint* (Anexo IV), uma vez que, desta forma, o documento poderia servir dois propósitos: funcionar como material de apoio visual aquando da formação em si e funcionar, no futuro e sempre que necessário, como recurso de consulta rápida.

No final das ações formativas, os objetivos foram alcançados e as mesmas revelaram-se uma mais-valia para a equipa, na medida em que permitiu não só relembrar e estruturar alguns conceitos gerais, mas também explorar e aprofundar um tema relevante como é o caso das reações de hipersensibilidade, da aspirina e dos AINEs, uma das classes mais utilizadas, na asma, uma das doenças crónicas mais comuns a nível global.

Gostaria, ainda, de destacar que estar no papel de formador demonstrou ser bastante frutífero para a minha formação, na medida em que me propôs a ativamente pesquisar, seleccionar e compilar informação científica, promovendo assim, em muito maior extensão, a minha evolução e aquisição de conhecimentos.

2) Asma

A Asma é uma doença crónica que afeta tanto adultos como crianças. Esta provoca a inflamação e o estreitamento dos músculos das vias aéreas, o que afeta a passagem de ar para os pulmões. Os sintomas desta doença incluem tosse, espirros, falta de ar e dor no peito, sendo que os mesmos são intermitentes, com a sua intensificação à noite ou com a prática de exercício físico. A intensificação dos sintomas é também causada por gatilhos que variam de doente para doente entre os quais se incluem infeções virais, fumo, pó, pólen e animais entre outros (32).

2.1) Etiologia, Fenótipos e Sintomas

A origem tem múltiplos fatores e depende de interações entre múltiplos genes suscetíveis, além de fatores ambientais, a comorbidade com outras doenças que causam manifestações pulmonares é comum entre os doentes com asma, causando uma intensificação dos sintomas. A rinite alérgica é uma dessas doenças, e encontra-se presente em mais de metade das crianças asmáticas (33). A atopia encontra-se também frequentemente associada à asma, em particular em casos, em que esta se manifesta em crianças.

A obesidade constitui também um fator de risco, já que, esta leva a diminuição do volume residual pulmonar e a uma alteração dos estados inflamatórios e das células adiposas nos pulmões, com um aumento de moléculas pro-inflamatórias e leptinas (34,35). Outro fator é o tabagismo, em que existe o risco da coexistência da asma com a doença pulmonar obstrutiva crónica.

O aparecimento da asma na infância e na idade adulta diferem na severidade, comorbidades e genética, o que sugere que estas originam de maneira diferente (36). O aparecimento da asma na idade adulta tende a ser mais severo, com menor taxa de remissão e com menor associação a alergias (37). Para além disso, o locus 17q12-2, fortemente associado com o aparecimento da asma na infância, não parece ter impacto quando a asma aparece na idade adulta, sendo que a expressão genética e as vias inflamatórias, em casos de asma severa infantil e adulta são também diferentes. Pelo que, os estudos indicam que o aparecimento da asma na idade adulta, tende a ter uma maior influência de fatores ambientais enquanto a asma, que aparece na idade infantil, tem um maior risco genético associado (38).

Quanto aos sinais e sintomas, estes assumem manifestações muito variadas, doentes com asma leve, normalmente são assintomáticos entre as exacerbações, pelo que com o aumento da gravidade da doença surgem sintomas como dispneia, aperto no tórax, e tosse. Já os sinais, incluem sibilos, pulso paradoxal, taquipneia, taquicardia e esforço visível para respirar.

Todos os sinais e sintomas são inespecíficos e reversíveis com o tratamento em período apropriado (39).

2.2) Classificação e Terminologia

A asma origina uma série de alterações clínicas, com manifestações que tendem tendências variadas, pelo que o monitoramento, e o estudo da mesma, exige uma terminologia consistente e um modelo definido.

De forma a classificar a severidade e o controlo da doença, o National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) construiu escalas de classificação para estas duas vertentes, posteriormente adaptadas (Anexo II e III).

Quanto à classificação da severidade, esta é definida como a intensidade intrínseca do processo patológico, pelo que, esta, deve ser avaliada antes do início do tratamento, uma vez que, após tratamento, os doentes, em teoria têm uma diminuição dos sintomas. Esta é então dividida em intermitente, persistente leve, persistente moderada e persistente grave. No entanto, esta classificação tem as suas falhas, uma vez que não permite prever exacerbações nos sintomas dos doentes (40,41).

Em relação à classificação do controlo, este é definido pelo grau em que os sintomas, incapacidade e os riscos diminuem com o tratamento. Desta maneira, esta só se aplica em doentes que seguem algum tipo de tratamento, sendo então dividida em bem controlada, não bem controlada e muito mal controlada (40,41).

Logo as duas classificações, quando utilizadas em combinação, anteriormente ao início do tratamento e pós o início do tratamento, permitem avaliar o risco da doença assim como a eficácia do tratamento.

2.3) Fisiopatologia e Gatilhos

A fisiopatologia da asma é um processo extremamente complexo, em doentes com asma as células Th 2, eosinófilos, mastócitos, diferentes subtipos de linfócitos CD4⁺ e neutrófilos, formam um infiltrado inflamatório extenso no epitélio e na musculatura lisa das vias respiratórias, o que leva, neste último, a descamação, fibrose subepitelial e hipertrofia da musculatura lisa, com o remodelamento das vias aéreas, em casos de asma severa. A hipertrofia da musculatura lisa por sua vez leva a uma obstrução das vias respiratórias e a um aumento da sensibilidade a alérgenos, infeções, irritantes e outros fatores que causam broncoconstrição (41).

Outro fator, envolve a perda de inibidores da broncoconstrição e de endopeptidases, que metabolizam os broncoconstritores devido à descamação do epitélio e do edema da mucosa. O tamponamento mucoso e a eosinofilia sanguínea periférica estão entre os achados clássicos na asma, em resposta da inflamação da via respiratória, no entanto a eosinofilia não está presente em todos os doentes asmáticos (43).

A exacerbação da asma poder ser então desencadeada por diferentes gatilhos, entre os quais alergénios, infeções, exercício físico, AINEs e entre uma panóplia de outros.

Está estabelecida a exacerbação por infeções víricas, em casos de doentes com asma, estando associadas a cerca de 80% de todos os episódios de exacerbação. A associação é vista tanto em adultos como em crianças, sendo que, nas crianças, as exacerbações encontram-se mais associadas a infeções por rinovírus e parainfluenza, enquanto em adultos, as infeções do trato respiratório superior e a pneumonia são os desencadeadores infecciosos comuns (43,44).

O exercício físico ou atividades que exigem esforço contínuo são também gatilhos, em particular, em doentes com asma mal controlada, caracterizada por espirros e/ou tosse com melhoria rápida após cessação da atividade física, estando muitas vezes associada com outras comorbidades como obesidade e rinite alérgica (44).

Os AINEs originam reações de hipersensibilidade em até 30% dos doentes com asma severa e em 10% de todos os doentes asmáticos, esta é normalmente acompanhada de pólipos nasais com congestão nasal e dos seios, um quadro clínico denominado de tríade de Samter (42).

Na presença de deflagrações, há estreitamento, reversível, das vias respiratórias, devido a uma sensibilidade anormal dos recetores colinérgicos, e ventilação pulmonar desigual, pelo que, nas regiões distais ao estreitamento, a perfusão relativa é superior à ventilação relativa, o que origina hipóxia com hipercarbia regional que por mecanismos compensatórios causa vasoconstrição pulmonar, no entanto em doentes asmáticos, estes mecanismos, podem falhar, devido ao efeito vasodilatador das prostaglandinas, que sofrem modulação positiva durante a crise asmática (43).

Felizmente, a hiperventilação pode compensar a falha dos mecanismos de compensação em grande parte dos casos, mas em casos mais severos, não é suficiente e causa hipoxemia, a redução do conteúdo arterial de oxigénio, o que pode levar a acidose respiratória e acidose metabólica, que se não forem geridas devidamente causam parada respiratória e cardíaca (45).

3) AINEs

Desde a descoberta do mecanismo do ácido acetilsalicílico, o interesse dos AINEs tem sido cada vez maior, em parte devido à sua ação analgésica, antipirética e anti-inflamatória, no entanto estes fármacos têm sido cada vez mais procurados pelas suas outras ações terapêuticas, como por exemplo o uso do ácido acetilsalicílico no tratamento de doenças cardiovasculares, e o uso potencial de AINEs como agentes anticancerígenas, em combinação com quimioterapia (46).

A grande maioria dos AINEs tem uma grande ligação às proteínas plasmáticas, estes normalmente apresentam elevada biodisponibilidade oral, subcutânea e intramuscular devido à sua elevada lipofilia. A elevada ligação às proteínas plasmáticas, apesar de dificultar a passagem para os fluidos intersticial e transcelular do plasma, facilitam a sua penetração e persistência em tecidos inflamados (46).

A metabolização hepática origina metabolitos inativos dos AINEs que são posteriormente excretados na urina e biles. A superfamília Citocromo P450 é o principal responsável pelo metabolismo, em particular o citocromo P2C9, que metaboliza fármacos como o ibuprofeno, naproxeno e diclofenac entre outros (47).

O principal mecanismo de ação dos AINEs é a inibição da síntese de prostaglandinas, este é alcançada através da inibição da ciclooxigenase (COX), enzima que participa da via metabólica do ácido araquidônico, precursor das prostaglandinas. A COX apresenta duas isoformas, sendo que diferentes AINEs, vão ou não, inibir seletivamente uma delas. A COX-1 é expressa na maioria das células e produz prostanóides, envolvidos na proteção da mucosa gástrica e regulação da secreção gástrica, já a COX-2 desencadeia os processos inflamatórios no organismo, estando, normalmente, mas não exclusivamente associado a células do sistema imunitário como leucócitos e macrófagos (47).

4) Os AINEs e a Asma

4.1) Contextualização do impacto dos AINEs em doenças do trato respiratório.

O uso de AINEs como causa ou fator contribuinte de doenças do trato respiratório é uma preocupação clínica, com o aparecimento de vários fenómenos clínicos de reações exacerbadas, como a exacerbação de doenças respiratórias por uso de AINEs e ácido acetilsalicílico, com broncoconstrição e sintomas de rinite (48).

Esta exacerbação é devida à inibição da COX-1, pelo que AINEs que não inibem seletivamente a COX-2 causam também esta exacerbação. A prevalência deste tipo de reações tende ainda a ser maior em doentes asmáticos, pelo que, até 21% da população adulta asmática desencadeia reações exacerbadas (48,49).

O diagnóstico tende ainda a ser difícil, uma vez que a automedicação é comum, em alguns fármacos desta classe e a ocorrência destes sintomas é comum em pessoas com asma.

4.2) Tríade de Samster

4.2.1) Epidemiologia e sintomas.

A tríade de samster, ou doença respiratória exacerbada por aspirina, é uma doença crónica que envolve a combinação de três fatores, sendo estes a asma, alergia a aspirina ou outros AINEs e pólipos nasais.

A tríade de samster é rara em crianças, e surge normalmente em doentes com asma severa, quando estes têm entre 20 e 40 anos, sendo que a hereditariedade desta condição já foi reportada. A asma é caracterizada como não atópica, e a sua instalação ocorre, normalmente após a adolescência. Os sintomas da mesma podem tanto ocorrer após a toma de AINEs ou serem persistentes, com obstrução das vias aéreas (50).

A utilização de doses usais de AINEs originam então obstrução nasal e exacerbação da asma, tal como previamente mencionado, os doentes, apresentam ainda a face corada, devido à sobreprodução de histamina, sintomas gastrointestinais como náusea, dor abdominal e diarreia, dor no peito e urticária. O aparecimento destes sintomas ocorre cerca de 1 hora após a toma, mas pode variar dependendo da via de administração (51).

Cerca de metade dos doentes com asma severa e hipersensibilidade aos AINEs têm ainda pólipos nasais, que aparecem alguns anos após a instalação da hipersensibilidade.

4.2.2) Envolvimento plaquetário

As plaquetas estão envolvidas no desenvolvimento da tríade de Samster, e em doentes asmáticos são mais ativas que em indivíduos saudáveis, entre os dados que apoiam o envolvimento plaquetário encontramos o facto de que encontramos ativação e envolvimento plaquetário, com a adesão de granulócitos a plaquetas no sangue periférico e no trato respiratório de doentes com a tríade de Samster (52).

4.2.3) O papel dos mastócitos

Durante as reações de exacerbação um grande número de mediadores são libertados, sendo que estes incluem a triptase, histamina e prostaglandinas, o que sugere a ativação dos mastócitos, em particular, no caso das prostaglandinas, muito envolvidas nesta ativação, e que se encontram numa concentração muito acima do normal. Para além disso, a inalação de estabilizadores de mastócitos como o cromoglicato dissódico e o cetotifeno que causam uma melhoria significativa na capacidade respiratória nestes doentes (53).

4.2.4) Tratamento

Um dos tratamentos únicos desta condição é a terapia após dessensibilização da aspirina, que permite a melhoria da qualidade de vida do doente, o atraso do crescimento de pólipos nasais e melhoria dos sintomas respiratórios. Esta consiste na administração, com aumento gradual das doses, de ácido acetilsalicílico. Os mecanismos desta terapia continuam, na sua maioria desconhecidos, no entanto, os últimos estudos, comprovam uma diminuição de prostaglandinas E, D2 e tromboxano na urina, e o aumento de leucotrienos na mesma (54).

Outro tratamento, é o omalizumab, um Anti-IgE, que atua através da inibição da produção de prostaglandinas e inibição da ativação dos mastócitos, pelo que este revelou se muito efetivo e de rápida atuação (49).

5) Alternativa

Os AINEs são uma classe de fármacos extensa, com uma indicação terapêutica variada, pelo que, inúmeras e variadas alternativas poderiam ser apresentadas, razão pela qual, neste projeto será mencionado apenas uma alternativa ao fármaco ibuprofeno, um dos fármacos mais dispensados e de uso comum, que sendo um inibidor não seletivo da COX pode originar reações de hipersensibilidade.

O ibuprofeno é utilizado como analgésico, antipirético e anti-inflamatório, pelo que as alternativas escolhidas, devem ter uma indicação terapêutica, no mínimo, para uma das situações em que se justifica o uso do ibuprofeno (55).

O Maxilase[®] tem como substância ativa a alfa-amilase, pertencente à classe das enzimas anti-inflamatórias, possuindo atividade anti-inflamatória e antiedematosa, sendo que o mecanismo de ação passa pela hidrólise dos polissacáridos do exsudado inflamatório, com aumento da fluidez do mesmo e a inibição da permeabilidade capilar anormal, o que facilita a reabsorção do edema. Posto isto o Maxilase[®] pode constituir um bom substituto do ibuprofeno, uma vez que a sua ação anti-inflamatória deve-se a outro mecanismo, pelo que, em casos de doentes asmáticos, este poderá ser uma boa alternativa e prevenir potenciais reações de hipersensibilidade (56).

6) Pontos-chave e Conclusão

A asma assume-se como um grave problema de saúde pública no mundo e em Portugal, sendo que vários fatores de risco predispõem para a sua ocorrência, tais como obesidade, consumo de tabaco e fatores hereditários, pelo que com o uso de AINEs esta pode agravar-se.

A asma é caracterizada por um processo extremamente complexo, em que, as células Th 2, eosinófilos, mastócitos, diferentes subtipos de linfócitos CD4⁺ e neutrófilos, formam um infiltrado inflamatório extenso, no epitélio e na musculatura lisa das vias respiratórias, sendo que o desenvolvimento da doença pode levar a descamação, fibrose subepitelial e hipertrofia da musculatura lisa, com o remodelamento das vias aéreas, em casos de asma severa.

Os AINEs, devido à sua ação analgésica, antipirética e anti-inflamatória, são muito procurados, tendo como mecanismo de ação a inibição seletiva ou não, das isoformas da COX, pelo que, este mesmo mecanismo é responsável pela hipersensibilidade e reações exacerbadas de asma nesta classe de medicamentos por parte de doentes asmáticos.

A tríade de Samster, ou doença respiratória exacerbada por aspirina, é uma doença crónica que envolve a combinação de três fatores, sendo estes a asma, alergia a aspirina ou outros AINEs e pólipos nasais, pelo que a compreensão dos mecanismos causadores da doença permitem um entendimento melhor das interações entre os AINEs e a asma.

Em jeito conclusivo, as interações dos AINEs com a asma devem ter atenção especial, de forma a prevenir e evitar potenciais desencadeamentos de reações de hipersensibilidade, os AINEs

podem ser substituídos, quando a alternativa está disponível ou através de terapias para a prevenção destas reações, como o uso do omalizumab. Pelo que, desta forma, o doente asmático tem várias alternativas, aquando da utilização de AINEs ou dos seus substitutos.

Tema de Desenvolvimento II – Antidiabéticos e o seu uso potencial na doença de Alzheimer

1) Introdução

1.1) Escolha do Tema de Desenvolvimento

Durante a minha permanência na Farmácia Portuense, aquando do atendimento ao balcão e dispensa de medicamentos e produtos de saúde, deparei-me com um elevado número de utentes diabéticos, sendo que esta doença tem um impacto muito relevante na vida das pessoas, e que envolve a mudança de hábitos de saúde nos doentes, algo difícil de alterar, visto que, cerca de 90% dos casos de diabetes são do tipo 2 e que esta é fortemente associada a pessoas adultas e idosas, com excesso de peso ou obesidade, sedentárias e com estilos de vida pouco saudáveis. Estima-se que 13% da população portuguesa tenha diabetes, e que o número de pessoas atingidas por esta doença vai aumentar ainda mais (57).

Ao proceder à dispensa de antidiabéticos na farmácia, debati-me sobre os outros potenciais usos destes fármacos, uma vez que, já estava informado sobre a utilização, muitas vezes indevida, de alguns antidiabéticos na perda de peso, pelo que me questionei se haveria outra utilização destes fármacos no tratamento de outras condições de saúde, pelo que, após uma breve pesquisa, verifiquei que os antidiabéticos teriam o potencial de serem utilizados na doença de Alzheimer.

A doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa crónica, de acordo com a Organização Mundial de Saúde estima que em todo o mundo existam 47.5 milhões de pessoas com demência, sendo que até 70% dos casos pode ser atribuído à doença de Alzheimer, sendo que Portugal, um país com uma elevada porção da população com idade avançada, apresenta um elevado número de pessoas afligidas por esta doença (58).

Posto isto, decidi investigar e aprofundar mais sobre o tema, uma vez que estes fármacos teriam o potencial de ser utilizados em duas doenças muito comuns e fortemente associadas a pessoas idosas, essas mesmas, que constituam uma grande parte dos utentes da farmácia.

Procurei então informar-me sobre o diabetes e a doença de Alzheimer, assim como os aspetos em comum das doenças que permitiam, o potencial uso, dos antidiabéticos.

1.2) Objetivos do Tema de Desenvolvimento (e Método de Intervenção)

Para este tema de desenvolvimento, tracei como principal objetivo identificar os mecanismos pela qual os fármacos antidiabéticos teriam um potencial efeito terapêutico na doença de Alzheimer e identificar os aspetos fisiopatológicos entre estas duas doenças que poderiam

explicar, de forma ainda mais detalhada, os mecanismos de atuação nas duas patologias.

Além deste objetivo central, também espero com este tema de desenvolvimento consolidar algumas temáticas mais gerais das duas patologias e fármaco envolvidos. Nomeadamente, quanto às patologias em estudo, explorar um pouco a sua génese e como já previamente mencionado, a sua inter-relação, assim como alguma sintomatologia mais geral e fatores de risco.

2) Diabetes

A diabetes mellitus é uma doença que ocorre quando o organismo não produz quantidade suficiente de insulina ou não responde à insulina, o que causa uma elevação dos níveis de glucose no sangue. Elevados níveis de glucose podem causar inúmeros problemas de saúde, entre os quais problemas cardíacos, neuropatias diabéticas e nefropatias diabéticas (59).

A insulina é uma hormona secretada pelo pâncreas, que controla a quantidade de glucose no sangue, através da promoção da entrada de glucose nas células, pelo que também é essencial no metabolismo de hidratos de carbono, na síntese proteica e no armazenamento lipídico. Esta é produzida nas células β das ilhotas de Langerhans, presentes no pâncreas, a sua produção é produzida e libertação é desencadeada com o aumento dos níveis de glucose no sangue, pelo que esta promove o anabolismo e inibe os processos catabólicos, a insulina promove ainda os tecidos que utilizam glucose a procederem à captação do mesmo e a promoção da síntese de glicogénio e lípidos no fígado, musculo esquelético e no tecido adiposo, para além disso, esta inibe a produção de glucose hepática e a lipólise do tecido adiposo. A Insulina atua através da ligação aos recetores tirosina quinase, sendo que a sua ligação a estes recetores origina mudanças conformacionais nos mesmos e causa a fosforilação dos mesmos, o que ativa um mecanismo em cascata e permite a sua regulação por parte do organismo (59,60).

2.1) Tipos de diabetes

Os principais tipos de diabetes, são a diabetes mellitus tipo 1 e a diabetes mellitus tipo 2, sendo a última a mais comum, no entanto existem ainda outros tipos entre os quais se inclui a diabetes gestacional.

2.1.1) Diabetes tipo 1

Na diabetes tipo 1, o organismo torna se incapaz de produzir insulina, devido a uma resposta autoimune, que produz a destruição das células β das ilhotas de Langerhans, sendo estas as únicas células produtoras de insulina. Esta é normalmente diagnosticada em crianças e jovens adultos, e requer, devido à sua falta, a toma de insulina (61).

2.1.2) Diabetes tipo 2

A diabetes tipo 2 ocorre, normalmente, em pessoas idosas e de meia-idade, mas tem vindo a afetar cada vez mais jovens, é o tipo mais comum de diabetes mellitus. Neste tipo, o organismo cria uma resistência à insulina, sendo que a quantidade produzida pode tornar-se insuficiente para suprir as necessidades do organismo, para além disso, com a progressão da doença, a quantidade de insulina produzida diminui, agravando ainda mais a doença (60).

A obesidade é o principal fator de risco para o desenvolvimento do diabetes tipo 2, pelo que, uma elevada percentagem de doentes tem excesso de peso ou obesidade. e 80% a 90% das pessoas com este distúrbio estão acima do peso ou são obesas, visto que a obesidade causa resistência à insulina, outros fatores incluem a falta de exercício físico e a genética (61).

A pré-diabetes é um quadro clínico no qual o valor de glucose encontra-se elevado, mas não o suficiente, para ser identificado como diabetes mellitus tipo 2, neste quadro clínico a pessoa tem os níveis de glicemia entre os 100mg/dl e os 125mg/dl em jejum, pelo que estes valores tendem a diminuir com mudanças nos hábitos de vida, tal como o aumento do exercício físico, alterações na dieta e perda de peso (61).

2.1.3) Diabetes gestacional

Cerca de 5% das mulheres gestantes apresentam diabetes durante a gestação, pelo que, e de forma semelhante ao diabetes mellitus tipo 2, os fatores de risco incluem o excesso de peso ou obesidade, antecedentes familiares e determinados grupos étnicos. A diabetes gestacional sem o tratamento adequado acarreta problemas, não só na grávida como no feto, levando a casos de macrosomia fetal, malformações congénitas e doença cardíaca congénita. Este tipo de diabetes ocorre devido ao aumento da resistência à insulina, que se deve à produção de lactogénio placentário, uma hormona produzida pela placenta, o que explica o facto de que nos estágios finais da gravidez, quando a placenta se encontra mais dilatada, a resistência à insulina seja maior (62).

2.2) Sintomatologia

Entre os sintomas mais comuns desta doença estão incluídos a poliúria, polidipsia e polifagia, assim como perda de peso e cetoacidose diabética, sendo que na diabetes mellitus tipo 1, os sintomas têm tendência a desenvolver-se rapidamente, contrariamente ao que ocorre na diabetes mellitus tipo 2.

A cetoacidose diabética ocorre devido à deficiência em insulina, que ao tornar o transporte de glucose indisponível, e ao aumento das hormonas contra regulatórias, como o glucagon, induz a metabolização de triglicéridos e aminoácidos, assim como estimula a conversão de ácidos gordos livre em corpos cetónicos, sendo que estes se acumulam no sangue e originam acidose metabólica (63).

3) Antidiabéticos

Os antidiabéticos são fármacos utilizados no tratamento da diabetes, com o fim de controlar os níveis de glicemia no sangue e prevenir as inúmeras complicações associadas a esta patologia. Pelo que se deve promover a adesão e satisfação do doente de maneira a restaurar a qualidade de vida, pelo que, a escolha dos fármacos a utilizar deve ter em conta, não só, a gravidade da diabetes, e os aspetos mencionados acima, mas também, as comorbidades que o doente tenha. Para além disso, medidas não farmacológicas devem ser aplicadas ao longo do tratamento farmacológico, sendo que estas incluem a atividade física diária, perda de peso, adequada ao doente, e a alteração de hábitos alimentares como o consumo mínimo de açúcares na sua forma simples (64).

3.1) Metformina

A metformina é um fármaco da classe das biguanidas, administrado oralmente e é utilizado como terapia de primeira linha na diabetes mellitus tipo 2, quando medidas não farmacológicas não garantem o controlo glicémico. Esta é rapidamente distribuída nos tecidos e atinge uma concentração plasmática máxima em aproximadamente 3 horas (65).

A metformina atua, primariamente, através da diminuição da produção de glucose hepática, devido à inibição da gliconeogénese e, potencialmente, devido à sua ação antagonista das hormonas contra regulatórias, e por potenciar o efeito inibidor da insulina na produção endógena de glucose, sendo que também é capaz de reduzir a absorção intestinal de glucose e melhorar a captação de glucose nos tecidos (66).

Esta pode ser utilizada isoladamente ou em conjunto com outros fármacos orais antidiabéticos, assim como com insulina (65).

3.2) Tiazolidinedionas

As tiazolidinedionas são uma classe de fármacos com ação antidiabética, administrados oralmente, sendo que, atualmente, apenas a pioglitazona é utilizada. A pioglitazona é utilizada como segunda ou terceira linha de tratamento da diabetes mellitus tipo 2. Esta é rapidamente absorvida e sofre, através do citocromo P450 2C8, uma extensão metabolização (67).

A pioglitazona é dotada da capacidade de aumentar a sensibilidade dos tecidos à insulina através da ativação do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR γ), estimulação do sistema de transdução de sinal e o aumento da atividade mitocondrial. Para além disso, são também capazes de provocar a diminuição da produção hepática de glicose e aumentar a eliminação periférica da mesma (68).

A pioglitazona pode originar inúmeras reações adversas, seja ela utilizada em monoterapia ou em combinação com outros antidiabéticos, sendo que estes incluem hipoestesia. Estudos

parecem indicar ainda que existe uma relação entre este fármaco e o cancro da bexiga, sendo que o uso do mesmo constitui um fator de risco no desenvolvimento da patologia (67).

3.3) Inibidores da dipeptidil peptidase 4

Os inibidores da dipeptidil peptidase 4 são fármacos antidiabéticos, administrados oralmente, que devido ao seu efeito mais reduzido na redução da glucose sanguínea são normalmente utilizados em associação com outros fármacos antidiabéticos em terapias de combinação e como tratamento de segunda linha (69).

Fármacos desta classe partilham um mecanismo de ação em comum, sendo que as principais diferenças devem-se às diferentes propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas dos diferentes fármacos. Estes são inibidores seletivos da dipeptidil peptidase 4, uma importante enzima na degradação rápida das incretinas, peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e GIP (polipeptídeo insulínico dependente da glucose), estas hormonas, por sua vez, aumentam a secreção da mesma, particularmente após refeições (69).

3.4) Análogos da amilina

Os análogos da amilina constituem uma nova classe de fármacos, entre os quais se incluem o pramlintide, o último é utilizado no tratamento de doentes com diabetes mellitus tipo 2 ou 1 que utilizam insulina, sendo este administrado via subcutânea às refeições, num local diferente aonde ocorre a administração da insulina (70).

O pramlintide é um análogo da hormona peptídica amilina, uma hormona ausente e diminuída em doentes com diabetes mellitus tipo 1 e 2 respetivamente, sendo esta secretada concomitantemente com a insulina pelas células β das ilhotas de Langerhans, pelo que atua centralmente na diminuição do esvaziamento gástrico, supressão da secreção pós-prandial de glucagon e diminuição do apetite, sendo que o pramlintide tem mecanismos similares. Através destes mecanismos, existe uma melhoria no controlo glicémico e perda de peso.

As reações adversas são mínimas, sendo a mais comum as náuseas (70).

4) Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer é a forma mais comum de demência, estando esta a tornar-se rapidamente numa das doenças mais debilitantes, letais e de elevado custo do século. Esta é uma doença neurodegenerativa que provoca uma deterioração global, progressiva e irreversível das funções cognitivas.

A maior parte dos casos desta doença são esporádicos, com um início tardio e etiologia incerta, pelo que, o risco de desenvolver a doença é mais bem previsto pela idade, existindo, no entanto, casos familiares, com um início precoce e associado a mutações genéticas específicas (71).

O principal fator de risco, como previamente mencionado, é a idade, no entanto outros fatores parecem estar associados a esta doença tal como hipertensão, diabetes e tabagismo. Mulheres tendem a desenvolver mais a doença, em parte, devido à presença mais elevada de proteínas tau, no entanto, isto também pode dever-se ao facto de que a esperança média de vida é superior nas mulheres e que, portanto, um maior número destas, com a idade, tenham maior risco de desenvolver a doença (72).

4.1) Genética

A doença de Alzheimer tem fortes fatores genéticos a ela associados, sendo que a presença do alelo APOE $\epsilon 4$ representa, embora não na totalidade, a hereditariedade da doença, sendo que este alelo aumenta o risco da doença entre três a quatro vezes mais, novas técnicas permitiram também identificar alterações nos genes SORL1, ABCA7, e TREM2 que ao danificarem as proteínas por eles expressas podem contribuir para um declínio nas funções cognitivas (73,74).

No entanto, e em oposição com as últimas, variantes genéticas protetivas desta doença foram identificadas, como o alelo APOE $\epsilon 2$, sendo que portadores do mesmo têm um risco de desenvolver a doença mínimo. A existência de variantes genéticas protetivas constitui, assim, um elevado interesse científico, uma vez que podem indicar como funcionam os mecanismos de proteção cognitiva (75).

4.2) Fisiopatologia

A doença de Alzheimer caracteriza-se pela acumulação de placas β -amilóides e de emaranhados neurofibrilares de proteína tau, originando neurodegeneração, devido ao comprometimento do transporte axonal, neurotransmissão e viabilidade das células neuronais, pelo que a manifestação da doença é dependente da cascata amilóide e da hiperfosforilação da proteína tau.

Na doença de Alzheimer uma anormalidade da produção e secreção da proteína precursora

amilóide (APP) origina um aumento na produção de proteína β -amilóide e a sua libertação precoce, resultando na deposição de placas β -amilóides. A APP é clivada inicialmente por dois complexos enzimáticos, α -secretase e β -secretase, sendo que, e ao contrário de uma pessoa saudável, a clivagem predominante na doença de Alzheimer é a clivagem pela β -secretase, com formação de proteínas insolúveis, causando neurotoxicidade. As placas amilóides contêm ainda depósitos extracelulares de proteína β -amilóide com fibras amilóides, as neurites, estas são compostas de filamentos extracelulares que se estendem à periferia misturados com neurónios e astrócitos reativos. Com a destruição dos neurónios e acumulação de placas amilóides, existe um aumento de astrócitos, lisossomas e emparelhamento helicoidal de filamentos e mitocôndrias (76).

Outro fator contribuidor para a doença de Alzheimer é a diminuição da expressão dos recetores da proteína 1, importantes no transporte da proteína β -amilóide para o sangue, o que leva a um aumento desta proteína no cérebro, simultaneamente existe um aumento da expressão recetores avançados de glicações e produtos, importantes no transporte da proteína β -amilóide para o cérebro, pelo que as alterações nas expressões destes recetores, associadas ao envelhecimento, contribuem para a deposição das placas amiloides no cérebro (76).

Presentes nos emaranhados neurofibrilares, da doença de Alzheimer, encontramos, a proteína tau, normalmente associada aos microtúbulos do axónio como auxiliadora do transporte axonal, esta, em doentes, encontra-se na sua forma hiperfosforilada, o que origina os emaranhados neurofibrilares. A hiperfosforilação está associada à desregulação na quinase dependente de ciclina 5, estando esta aumentada. Desta maneira, a proteína tau hiperfosforilada apresenta uma agregação anormal às proteínas do citoesqueleto com diminuição na sua interação com os microtúbulos, o que faz com que esta se encontre no SNC na sua forma livre, agregando-se entre si e formando os emaranhados neurofibrilares. Os emaranhados neurofibrilares explicam o comprometimento inicial da memória episódica, uma vez que causam o isolamento, inicialmente, das estruturas associadas à mesma (77).

Estes eventos vão assim desencadear uma ativação do sistema apoptótico das células, originando morte celular, o que leva a uma deficiência de neurotransmissores, sendo que esta deficiência é responsável pela maioria das manifestações clínicas da doença de Alzheimer.

4.3) Sintomas

Nos estágios iniciais da doença de Alzheimer os sintomas tendem a ser subtis e até mesmo despercebidos, pelo que com a progressão da doença e morte das células neuronais os sintomas tendem a agravar. Entre os sintomas mais comuns associados encontramos perda de memória persistente e frequente, em particular de acontecimentos recentes, afasia, apraxia, agnosia e alterações comportamentais. Na fase mais avançada da doença os doentes tornam-se incapazes de realizar tarefas básicas, como andar ou alimentar-se, com perda completa de memória e dependência total de terceiros (71).

5) A ponte entre a doença de Alzheimer e a diabetes

A deficiência e resistência à insulina constituem características na diabetes mellitus tipo II, sendo que, estas foram identificadas como fatores de risco do declínio cognitivo, pelo que a administração de insulina pode resultar na melhoria da memória e no atraso do declínio da mesma.

A insulina promove a captação de glucose no cérebro e a produção da enzima de degradação de insulina (IDE), sendo que esta enzima está envolvida tanto na degradação da insulina como na da proteína β -amilóide. Posto isto, baixos níveis de insulina iram resultar numa produção de IDE menor, o que diminui a degradação da proteína β -amilóide. No entanto, excesso de insulina é também prejudicial, uma vez que esta, por inibição competitiva da IDE leva também a uma degradação diminuída (78).

Quanto às proteínas tau, estas são fosforiladas pela cinase terminal-NH2 c-Jun, sendo estas ativadas em casos hiperglicemia, pelo que a insulina pode ter um papel indireto na prevenção da hiperfosforilação destas proteínas (79).

Ambas as doenças estão também associadas a processos inflamatórios, pelo que, tanto a resistência à insulina e a formação de placas de β -amilóide estão associados a elevados valores de citocinas pró-inflamatórias como a proteína C reativa e interleucina 6. A insulina parece ter um efeito direto na supressão destas citocinas pró-inflamatórias, assim como na libertação de mediadores anti-inflamatórios (80).

Os produtos finais de glicosilação avançada são compostos derivados de reações não enzimáticas de açúcares com nucleótidos, lípidos e grupos amina. Estas reações ocorrem com o envelhecimento, sendo que em doentes diabéticos, estas são aceleradas devido ao maior aumento de espécies reativas do oxigénio, assim como parecem ter um papel na doença de Alzheimer associado às placas de β -amilóide e emaranhados neurofibrilares (81,82).

6) Antidiabéticos no tratamento da doença de Alzheimer

Estabelecida uma ponte entre a diabetes mellitus e a doença de Alzheimer, assim como os mecanismos que envolvem as duas, não é de se descartar a hipótese de que fármacos utilizados no tratamento da diabetes mellitus possam ser utilizados no tratamento da doença de Alzheimer. Pelo que vários estudos têm vindo a ser feitos de forma a explorar o uso destes e de como os mecanismos neuroprotetores destes fármacos atuam na doença de Alzheimer.

6.1) Metformina

Como previamente mencionado, a metformina aumenta a sensibilidade dos tecidos à insulina, assim como suprime a gluconeogénese. O potencial uso da mesma na doença de Alzheimer parece controverso, estudos indicam que esta, em situações de resistência à insulina, foi capaz de sensibilizar os recetores de insulina e impedir alterações observáveis em neurónios com a doença de Alzheimer, assim como, noutro, foi capaz reduzir a fosforilação das proteínas tau, para além disso, a metformina é dotada da capacidade de penetrar a barreira hematoencefálica (83). No entanto, outros estudos parecem indicar o contrário, já que indicam que o uso da metformina pode aumentar o declínio cognitivo (84,85).

6.2) Tiazolidinedionas

Os fármacos desta classe são agonistas dos PPAR γ , pelo que atualmente só a pioglitazona é utilizada no tratamento da diabetes mellitus, tendo a rosiglitazona sido descontinuada. No entanto, ambos os fármacos foram estudados quanto ao seu potencial de utilização na doença de Alzheimer. O uso destes fármacos demonstrou um aumento dos recetores PPAR γ no cérebro e melhoria da doença de Alzheimer, potencialmente através da redução da expressão de genes inflamatórios. Para além disso, estes fármacos parecem demonstrar propriedades neuroprotetoras através da regulação da homeostase do cálcio (86).

Estudos realizados em doentes com doença de Alzheimer, em que foi utilizada a rosiglitazona, demonstraram resultados inconclusivos, um estudo demonstrou melhoria na memória e atenção, enquanto nos restantes não foi identificada nenhuma melhoria significativa (87).

No que toca à pioglitazona os resultados parecem ser mais promissores, pelo que os estudos demonstram melhoria na cognição e no fluxo sanguíneo cerebral, assim como num aumento da sensibilidade à insulina, pelo que dentro das tiazolidinedionas, a pioglitazona pode ser a única opção que oferece melhorias nas fases iniciais e intermédias da doença de Alzheimer (88).

6.3) Inibidores da dipeptidil peptidase 4

As gliptinas estabilizam o GLP-1 através da inibição da sua degradação e redução dos níveis de glucose pós-prandial, a administração de gliptinas, demonstrou uma diminuição na deposição de proteína β -amilóide, hiperfosforilação de proteína tau e de marcadores inflamatórios, assim como uma melhoria na retenção de memória (89,90).

6.4) Análogos da amilina

A amilina é uma hormona peptídica e partilha características similares às proteínas β -amilóide, como uma estrutura beta similar e serem ambas degradadas pela IDE. Em doentes com doença de Alzheimer os níveis plasmáticos de amilina encontram-se reduzidos, pelo que dados indicam que a administração de pramlintide, um análogo da amilina, parece melhorar a memória, diminuir o stress oxidativo e reduzir a neuroinflamação na doença de Alzheimer, sendo que mais estudos são ainda necessários para determinar o potencial destes fármacos na terapia na doença de Alzheimer (91).

7) Pontos-chave e Conclusão

A diabetes é uma doença que ocorre quando o organismo não produz quantidade suficiente de insulina ou não responde à insulina. Elevados níveis de glucose podem causar inúmeros problemas de saúde, entre os quais problemas cardíacos, neuropatias diabéticas e nefropatias diabéticas.

Os antidiabéticos são fármacos utilizados no tratamento da diabetes, com o fim de controlar os níveis de glicemia no sangue, no entanto, nos últimos anos, procurou-se identificar e estudar novos usos para estes fármacos, entre os quais, o seu uso potencial no tratamento da doença de Alzheimer.

A doença de Alzheimer assume-se como um grave problema de saúde pública no mundo e em Portugal. Esta é uma doença neurodegenerativa que provoca uma deterioração global, progressiva e irreversível das funções cognitivas, sendo que a descoberta de novas terapias é essencial de forma a retardar a perda das funções cognitivas e garantir um aumento na qualidade de vida de doentes com uma doença tão debilitante.

A diabetes e a doença de Alzheimer partilham várias similaridades, como a IDE, que degrada a insulina e proteína β -amilóide, o facto de que ambas estão associadas a processos inflamatórios e os produtos finais de glicosilação avançada. Além disso, a deficiência e resistência à insulina, presentes na diabetes, constituem um fator de risco na doença de Alzheimer. Pelo que, desta maneira, o potencial uso de fármacos antidiabéticos ganha um novo interesse no tratamento da doença de Alzheimer.

A metformina, tem um potencial controverso, sendo que estudos indicam alterações notáveis nos neurónios, com diminuição dos mecanismos que conduzem à deterioração dos mesmos, enquanto outros indicam um aumento do declínio cognitivo.

A pioglitazona e a rosiglitazona foram ambas estudadas quanto ao seu potencial na doença de Alzheimer, sendo que a pioglitazona é o fármaco com maior potencial no tratamento da doença de Alzheimer, demonstrando uma melhoria no défice cognitivo e no fluxo sanguíneo. Já os inibidores da dipeptidil peptidase 4 demonstraram também efeitos positivos. Os análogos da

amilina parecem melhorar a memória, diminuir o stress oxidativo e reduzir a neuroinflamação na doença de Alzheimer.

Em jeito conclusivo, os antidiabéticos têm o potencial de se tornarem novos e importantes adições ao arsenal terapêutico da doença de Alzheimer, pelo que é necessário ainda estudos adicionais para clarificar os mecanismos e o real impacto que estes fármacos terão numa doença tão debilitante e que terá uma tendência de se agravar no futuro com o aumento da esperança média de vida da população.

Considerações Finais

O estágio curricular foi, sem sombra de dúvidas, um aspeto essencial na minha formação enquanto farmacêutico e futuro profissional de saúde, assim como no meu desenvolvimento humano.

O estágio permitiu-me experienciar novas vivências e garantir a abertura de novos horizontes naquilo que o farmacêutico pode fazer e o seu papel na sociedade, assim como notar a capacidade de polivalência requerida, pelo mesmo, para garantir a prestação de serviços com o máximo de qualidade, esses mesmos exigidos e esperados pela população.

A profissão farmacêutica exige também uma constante procura de informação e do conhecimento mais atual, pelo que exige do farmacêutico a capacidade de se adaptar rapidamente a qualquer mudança numa sociedade em constante evolução, com novos problemas a resolver, e ser a linha da frente na divulgação e educação da população no que toca a muitos assuntos da saúde.

Chegando ao fim de mais uma etapa, sinto que realizei tudo aquilo que pretendia, superando de uma maneira ou outra todas as dificuldades ao longo do caminho, sem nunca esquecer tudo aquilo que aprendi ao longo desta árdua e longa jornada, que, definitivamente me irá ajudar ao longo de toda a minha vida, tanto a nível profissional como pessoal.

Bibliografia

1. Silva, D. and Leão, T. Câmara Municipal de Gaia. Available at: https://www.cmgaia.pt/fotos/editor2/acao_social/observatorio_social/nl_observatorio_social_gaia_9.pdf (Accessed: June 25, 2022).
2. OCDE/Observatório Europeu dos Sistemas e Políticas de Saúde (2021), Portugal: Perfil de Saúde do País 2021, Estado da Saúde na UE, OCDE, Paris/Observatório Europeu dos Sistemas e Políticas de Saúde, Bruxelas. (2021). Available at: https://health.ec.europa.eu/system/files/2021-12/2021_chp_pt_portuguese.pdf (Accessed: October 02, 2022).
3. Nunes, B. (2019) O que É a radioterapia? , Médis. Available at: <https://www.medis.pt/mais-medis/cancro/o-que-e-a-radioterapia/> (Accessed: October 01, 2022).
4. Cancro, L.P.C.o. Efeitos Secundários - Cancro do Cérebro, Liga Portuguesa Contra o Cancro. Available at: <https://www.ligacontracancro.pt/cancro-do-cerebro-efeitos-secundarios/> (Accessed: September 29, 2022).
5. Índice® Toda a Saúde - Fonte de Informação sobre saúde (no date) INDICE.eu - Toda a Saúde. Available at: <https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/trolamina-trietanolamina/informacao-geral> (Accessed: September 22, 2022).
6. Infarmed (2000) Boletim de Farmacovigilância. Available at: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1277073/bf4-1-1trim2000.pdf/da52c1ba-d6ca-47e4-ad3f-fcf414959039?version=1.1> (Accessed: September 22, 2022).
7. Generis Farmacêutica, S.A. Resumo das Caraterísticas do Medicamento de Fluoxetina Generis^{MG}. InfoMed - INFARMED. 2021. [21/09/2022]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml>.
8. Micheli, L. et al. (2018) Depression and adult neurogenesis: Positive effects of the antidepressant fluoxetine and of physical exercise, Brain Research Bulletin. Elsevier. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0361923018304507?via%3Dihub> (Accessed: September 22, 2022).
9. No último ANO, 41% dos Portugueses Consumiram Suplementos Alimentares (2022) DECO PROTESTE. Available at: <https://www.deco.proteste.pt/saude/doencas/noticias/ultimo-ano-41-portugueses-consumiram-suplementos-alimentares> (Accessed: August 25, 2022).
10. Oliveira, N. Suplementos no desporto: Quais OS RISCOS? CUF. Available at: <https://www.cuf.pt/mais-saude/suplementos-no-desporto-quais-os-riscos> (Accessed: October 26, 2022).
11. Centrum multivitamínicos. Available at: <https://www.centrumvitaminas.com.pt/produtos/multivitaminicos/> (Accessed: July 9, 2022).
12. Dietary supplements for older adults (2021) National Institute on Aging. U.S. Department of Health and Human Services. Available at: <https://www.nia.nih.gov/health/dietary-supplements-older-adults#safe> (Accessed: July 9, 2022).

13. Território e População de Valongo (2011). Available at: <https://www.cm-valongo.pt/cmvalongo/uploads/document/file/971/5492b66c0abc7.pdf> (Accessed: March 20, 2022).
14. Dia Mundial do cancro: O que mais preocupa os especialistas portugueses? (2020) Médis. Available at: <https://www.medis.pt/mais-medis/cancro/dia-mundial-do-cancro-o-que-mais-preocupa-os-especialistas-portugueses/> (Accessed: May 28, 2022).
15. Cancro da próstata - saiba mais: Instituto da próstata. Saiba mais | Instituto da Próstata. Available at: <https://www.institutodaprostata.com/pt/problemas/cancro-da-prostata> (Accessed: May 28, 2022).
16. Ema (2021) Abiraterone Accord, European Medicines Agency. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abiraterone-accord> (Accessed: May 26, 2022).
17. Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência (2021), Relatório Europeu sobre Drogas 2021: Tendências e Evoluções, Serviço das Publicações da União Europeia, Luxemburgo. (2021). Available at: https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/13838/2021.2256_PT_03.pdf (Accessed: May 27, 2022).
18. Labesfal - Laboratórios Almiro, S.A. Resumo das Caraterísticas do Medicamento da Morfina Labesfal^{MG}. InfoMed - INFARMED. 2022. [10/05/2022]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml>.
19. Grünenthal, S.A. Resumo das Caraterísticas do Medicamento do Palexia Retard. InfoMed - INFARMED. 2021. [10/05/2022]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml>.
20. F., G. and Malley, R. (2020) Abstinência e Intoxicação por opioides - Tópicos Especiais, Manuais MSD edição para profissionais. Manuais MSD. Available at: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/t%C3%B3picos-especiais/drogas-recreativas-e-intoxicantes/abstin%C3%Aancia-e-intoxica%C3%A7%C3%A3o-por-opioides/?autoredirectid=18326> (Accessed: May 27, 2022).
21. O'Malley, G. (2020) Transtorno do Uso de opioides e Reabilitação - Tópicos Especiais, Manuais MSD edição para profissionais. Manuais MSD. Available at: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/t%C3%B3picos-especiais/drogas-recreativas-e-intoxicantes/transtorno-do-uso-de-opioides-e-reabilita%C3%A7%C3%A3o?query=Opioides> (Accessed: May 27, 2022).
22. Fresenius Kabi Pharma Portugal, Lda. Resumo das Caraterísticas do Medicamento do Paracetamol Kabi^{MG}. InfoMed - INFARMED. 2020. [20/05/2022]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml>.
23. Labesfal - Laboratórios Almiro, S.A. Resumo das Caraterísticas do Medicamento do Tramadol Labesfal^{MG}. InfoMed - INFARMED. 2021. [20/05/2022]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml>.

24. Generis Farmacêutica, S.A. Resumo das Características do Medicamento do Cetorolac Generis^{MG}. InfoMed - INFARMED. 2007. [20/05/2022]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml>.
25. Labesfal - Laboratórios Almiro, S.A. Resumo das Características do Medicamento da Furosemida Labesfal^{MG}. InfoMed - INFARMED. 2021. [20/05/2022]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml>.
26. Khan TM, Patel R, Siddiqui AH. Furosemide. 2022 Jun 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.
27. Barbosa, C. et al. (2013) Medicamentos derivados do Plasma Humano - Ordem dos farmacêuticos. Available at: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/bc.107_medicamentos_derivados_do_plasma_humano_seguranca_e_desempenho_dos_produtos_frenteira_2601856985a12ebd888db2.pdf (Accessed: May 14, 2022).
28. Autorização de Utilização de Lote (2016) Infarmed. Available at: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-utilizacao-lote> (Accessed: May 15, 2022).
29. Resumo das Características do medicamento do Tisseellyo (2019). Available at: https://www.baxter.pt/sites/g/files/ebysai1296/files/2019-01/tisseellyo_RCM004_Mar13.pdf (Accessed: May 15, 2022).
30. Sociedade Portuguesa de Pneumologia - SPP (2017). Available at: https://www.sppneumologia.pt/uploads/subcanais_conteudos_ficheiros/guia-asma_2017.pdf (Accessed: July 28, 2022).
31. Guia prático de gestão da Asma nos Cuidados de Saúde Primários (2019). Available at: https://apmgf.pt/wp-content/uploads/2021/05/Guia_Aasma_15x21_interac.pdf (Accessed: October 26, 2022).
32. Asthma (2022) World Health Organization. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma> (Accessed: July 29, 2022).
33. Hamouda S, Karila C, Connault T, Scheinmann P, de Blic J. Allergic rhinitis in children with asthma: a questionnaire-based study. Clin Exp Allergy. 2008 May;38(5):761-6.
34. Leiria LO, Martins MA, Saad MJ. Obesity and asthma: beyond T(H)2 inflammation. Metabolism. 2015 Feb;64(2):172-81.
35. Shore SA. Obesity, airway hyperresponsiveness, and inflammation. J Appl Physiol (1985). 2010 Mar;108(3):735-43.
36. Bush A, Menzies-Gow A. Phenotypic differences between pediatric and adult asthma. Proc Am Thorac Soc. 2009 Dec;6(8):712-9.
37. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, Wjst M, Cerveri I, Pin I, Bousquet J, Jarvis D, Burney PG, Neukirch F, Leynaert B. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study.

38. Pividori M, Schoettler N, Nicolae DL, Ober C, Im HK. Shared and distinct genetic risk factors for childhood-onset and adult-onset asthma: genome-wide and transcriptome-wide studies. *Lancet Respir Med*. 2019 Jun;7(6):509-522.
39. He Z, Feng J, Xia J, Wu Q, Yang H, Ma Q. Frequency of Signs and Symptoms in Persons With Asthma. *Respir Care*. 2020 Feb;65(2):252-264.
40. 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group (2020) National Heart Lung and Blood Institute. U.S. Department of Health and Human Services. Available at: <https://www.nhlbi.nih.gov/resources/2020-focused-updates-asthma-management-guidelines> (Accessed: July 12, 2022).
41. Guidelines for the diagnosis and management of asthma 2007 (EPR-3) (2007) National Heart Lung and Blood Institute. U.S. Department of Health and Human Services. Available at: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/guidelines-for-diagnosis-management-of-asthma> (Accessed: July 24, 2022).
42. Patel SJ, Teach SJ. Asthma. *Pediatr Rev*. 2019 Nov;40(11):549-567.
43. Ynuk, Bossé & Audrey, Lee-Gosselin & Louis-Philippe, Boulet & Greg, King. (2013). Airway Hyperresponsiveness in Asthma: A Better Understanding Yet to Yield Clinical Benefit. *Journal of Allergy and Therapy*. 4. 10.4172/2155-6121.1000150.
44. Busse WW, Lemanske RF Jr, Gern JE. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet*. 2010 Sep 4;376(9743):826-34.
45. Fortis, E. and Nora, F. (2000) Hipoxemia e Hipóxia Per-Operatória: Conceito, Diagnóstico, Mecanismos, Causas e Fluxograma de Atendimento. Available at: <https://bjan-sba.org/article/5e498c380aec5119028b49d1/pdf/rba-50-4-317.pdf> (Accessed: October 26, 2022).
46. Rao P, Knaus EE. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci*. 2008 Sep 20;11(2):81s-110s.
47. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol*. 2020 Oct;180:114147.
48. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Oct;118(4):773-86; quiz 787-8.
49. Taniguchi M, Mitsui C, Hayashi H, Ono E, Kajiwarra K, Mita H, Watai K, Kamide Y, Fukutomi Y, Sekiya K, Higashi N. Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD): Current understanding of AERD. *Allergol Int*. 2019 Jul;68(3):289-295.
50. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, Bousquet P, Celik G, Demoly P, Gomes ER, Nizankowska-Mogilnicka E, Romano A, Sanchez-Borges M, Sanz M, Torres MJ, De Weck A, Szczeklik A, Brockow K. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(#) and GA2LEN/HANNA*. *Allergy*. 2011 Jul;66(7):818-29.
51. Cahill KN, Bensko JC, Boyce JA, Laidlaw TM. Prostaglandin D₂: a dominant mediator of

aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Jan;135(1):245-52.

52. Mitsui C, Kajiura K, Hayashi H, Ito J, Mita H, Ono E, Higashi N, Fukutomi Y, Sekiya K, Tsuburai T, Akiyama K, Yamamoto K, Taniguchi M. Platelet activation markers overexpressed specifically in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Feb;137(2):400-11.

53. Mita H, Endoh S, Kudoh M, Kawagishi Y, Kobayashi M, Taniguchi M, Akiyama K. Possible involvement of mast-cell activation in aspirin provocation of aspirin-induced asthma. *Allergy.* 2001 Nov;56(11):1061-7.

54. Stevens WW, Jerschow E, Baptist AP, Borish L, Bosso JV, Buchheit KM, Cahill KN, Campo P, Cho SH, Keswani A, Levy JM, Nanda A, Laidlaw TM, White AA. The role of aspirin desensitization followed by oral aspirin therapy in managing patients with aspirin-exacerbated respiratory disease: A Work Group Report from the Rhinitis, Rhinosinusitis and Ocular Allergy Committee of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Mar;147(3):827-844.

55. BGP Products, Unipessoal Lda. Resumo das Características do Medicamento do Brufen. InfoMed - INFARMED. 2021. [15/07/2022]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml>.

56. Opella Healthcare Portugal, Unipessoal Lda. Resumo das Características do Medicamento do Maxilase®. InfoMed - INFARMED. 2021. [15/07/2022]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml>.

57. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia (2006). World Health Organization. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43588/9241594934_eng.pdf (Accessed: September 28, 2022).

58. Prevalência da Demência (2022) Associação Alzheimer Portugal. Available at: <https://alzheimerportugal.org/prevalencia-da-demencia/> (Accessed: september 25, 2022).

59. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J.* 2022 Jan;46(1):15-37.

60. What is diabetes? (2016) National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. U.S. Department of Health and Human Services. Available at: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/what-is-diabetes> (Accessed: September 13, 2022).

61. STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES—2018 (2018) diabetes care. American Diabetes Association. Available at: <https://diabetesed.net/wp-content/uploads/2017/12/2018-ADA-Standards-of-Care.pdf> (Accessed: September 13, 2022).

62. ACOG Practice Bulletin No. 201: Pregestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics & Gynecology*: December 2018 - Volume 132 - Issue 6 - p e228-e248

63. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Med Clin North Am.* 2017 May;101(3):587-

606.

64. Pfeiffer AF, Klein HH. The treatment of type 2 diabetes. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 Jan 31;111(5):69-81; quiz 82.

65. Generis Farmacêutica, S.A. Resumo das Caraterísticas do Medicamento da Metformina Aurobindo^{Mg}. InfoMed - INFARMED. 2020. [27/08/2022]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml>.

66. Foretz M, Guigas B, Bertrand L, Pollak M, Viollet B. Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell Metab.* 2014 Dec 2;20(6):953-66.

67. Cheplapharm Arzneimittel GmbH. Resumo das Caraterísticas do Medicamento do Actos. InfoMed - INFARMED. [25/08/2022]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml>.

68. DeFronzo RA, Inzucchi S, Abdul-Ghani M, Nissen SE. Pioglitazone: The forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2019 Mar;16(2):133-143.

69. Scheen AJ. A review of gliptins in 2011. *Expert Opin Pharmacother.* 2012 Jan;13(1):81-99.

70. Edelman S, Maier H, Wilhelm K. Pramlintide in the treatment of diabetes mellitus. *BioDrugs.* 2008;22(6):375-86.

71. A Doença de Alzheimer [Internet]. Associação Alzheimer Portugal. 2022 [cited 2022Sep8]. Available from: <https://alzheimerportugal.org/a-doenca-de-alzheimer/>

72. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, Cummings J, van der Flier WM. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2021 Apr 24;397(10284):1577-1590.

73. Gatz M, Reynolds CA, Fratiglioni L, Johansson B, Mortimer JA, Berg S, Fiske A, Pedersen NL. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry.* 2006 Feb;63(2):168-74.

74. van der Lee SJ, Wolters FJ, Ikram MK, Hofman A, Ikram MA, Amin N, van Duijn CM. The effect of APOE and other common genetic variants on the onset of Alzheimer's disease and dementia: a community-based cohort study. *Lancet Neurol.* 2018 May;17(5):434-444.

75. Genin E, Hannequin D, Wallon D, Sleegers K, Hiltunen M, Combarros O, Bullido MJ, Engelborghs S, De Deyn P, Berr C, Pasquier F, Dubois B, Tognoni G, Fiévet N, Brouwers N, Bettens K, Arosio B, Coto E, Del Zompo M, Mateo I, Epelbaum J, Frank-Garcia A, Helisalmi S, Porcellini E, Pilotto A, Forti P, Ferri R, Scarpini E, Siciliano G, Solfrizzi V, Sorbi S, Spalletta G, Valdivieso F, Vepsäläinen S, Alvarez V, Bosco P, Mancuso M, Panza F, Nacmias B, Bossù P, Hanon O, Piccardi P, Annoni G, Seripa D, Galimberti D, Licastro F, Soininen H, Dartigues JF, Kamboh MI, Van Broeckhoven C, Lambert JC, Amouyel P, Campion D. APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance. *Mol Psychiatry.* 2011 Sep;16(9):903-7.

76. Sanabria-Castro A, Alvarado-Echeverría I, Monge-Bonilla C. Molecular Pathogenesis of Alzheimer's Disease: An Update. *Ann Neurosci.* 2017 May;24(1):46-54.

77. Chong FP, Ng KY, Koh RY, Chye SM. Tau Proteins and Tauopathies in Alzheimer's Disease. *Cell Mol Neurobiol.* 2018 Jul;38(5):965-980.

78. Qiu WQ, Folstein MF. Insulin, insulin-degrading enzyme and amyloid-beta peptide in Alzheimer's disease: review and hypothesis. *Neurobiol Aging*. 2006 Feb;27(2):190-8.
79. Pugazhenth S, Qin L, Reddy PH. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017 May;1863(5):1037-1045.
80. Strachan MW, Reynolds RM, Marioni RE, Price JF. Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Feb;7(2):108-14.
81. Cai W, Ramdas M, Zhu L, Chen X, Striker GE, Vlassara H. Oral advanced glycation endproducts (AGEs) promote insulin resistance and diabetes by depleting the antioxidant defenses AGE receptor-1 and sirtuin 1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Sep 25;109(39):15888-93.
82. West RK, Moshier E, Lubitz I, Schmeidler J, Godbold J, Cai W, Uribarri J, Vlassara H, Silverman JM, Beeri MS. Dietary advanced glycation end products are associated with decline in memory in young elderly. *Mech Ageing Dev*. 2014 Sep;140:10-2.
83. Gupta A, Bisht B, Dey CS. Peripheral insulin-sensitizer drug metformin ameliorates neuronal insulin resistance and Alzheimer's-like changes. *Neuropharmacology*. 2011 May;60(6):910-20.
84. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Metformin, other antidiabetic drugs, and risk of Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *J Am Geriatr Soc*. 2012 May;60(5):916-21.
85. Moore EM, Mander AG, Ames D, Kotowicz MA, Carne RP, Brodaty H, Woodward M, Boundy K, Ellis KA, Bush AI, Faux NG, Martins R, Szoeki C, Rowe C, Watters DA; AIBL Investigators. Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin. *Diabetes Care*. 2013 Oct;36(10):2981-7.
86. Jiang Q, Heneka M, Landreth GE. The role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARgamma) in Alzheimer's disease: therapeutic implications. *CNS Drugs*. 2008;22(1):1-14.
87. Watson GS, Cholerton BA, Reger MA, Baker LD, Plymate SR, Asthana S, Fishel MA, Kulstad JJ, Green PS, Cook DG, Kahn SE, Keeling ML, Craft S. Preserved cognition in patients with early Alzheimer disease and amnestic mild cognitive impairment during treatment with rosiglitazone: a preliminary study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005 Nov;13(11):950-8.
88. Sato T, Hanyu H, Hirao K, Kanetaka H, Sakurai H, Iwamoto T. Efficacy of PPAR- γ agonist pioglitazone in mild Alzheimer disease. *Neurobiol Aging*. 2011 Sep;32(9):1626-33.
89. Kosaraju J, Gali CC, Khatwal RB, Dubala A, Chinni S, Holsinger RM, Madhunapantula VS, Muthureddy Nataraj SK, Basavan D. Saxagliptin: a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor ameliorates streptozotocin induced Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*. 2013 Sep;72:291-300.
90. Kosaraju J, Murthy V, Khatwal RB, Dubala A, Chinni S, Muthureddy Nataraj SK, Basavan D. Vildagliptin: an anti-diabetes agent ameliorates cognitive deficits and pathology observed in streptozotocin-induced Alzheimer's disease. *J Pharm Pharmacol*. 2013 Dec;65(12):1773-84.
91. Adler BL, Yarchoan M, Hwang HM, Louneva N, Blair JA, Palm R, Smith MA, Lee HG, Arnold SE, Casadesus G. Neuroprotective effects of the amylin analogue pramlintide on

Alzheimer's disease pathogenesis and cognition. *Neurobiol Aging*. 2014 Apr;35(4):793-801.

Anexos**ANEXO I - Anexo de medicamentos hemoderivados Modelo n.º 1804**

Número de série 1470334 VIA FARMÁCIA

 **MINISTÉRIO DA SAÚDE**

MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO
(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos^(*))

HOSPITAL _____
SERVIÇO _____

Médico _____ (Nome legível) N.º Mec. ou Vinheta _____ Assinatura _____ Data ____/____/____	Identificação do doente (nome, n.º de identificação civil, n.º do processo, n.º de utente do SNS)  Apor etiqueta autocolante, cópiado ou outro. Enviar tantos autocolantes, com identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.	QUADRO A
--	--	-----------------

REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (a preencher pelo médico)

Hemoderivado _____ (Nome, forma farmacêutica, via de administração) Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____ Diagnóstico/Justificação Clínica _____ _____ _____	QUADRO B
---	-----------------

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º _____ (a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)

Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED

Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____

(*) Excepcionalmente, o plasma fresco congelado inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo nos Serviços de Imuno-Hemoterapia.

Recebido ____/____/____ Serviço requisitante (Assinatura) _____ N.º Mec. _____

I. Instruções relativas à documentação:

A requisição, constituída por 2 vias (**VIA FARMÁCIA** e **VIA SERVIÇO**), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O Quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.

VIA SERVIÇO - A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.

VIA FARMÁCIA - Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. *Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da via farmácia, poderá ser feito pelos Serviços de Imuno-Hemoterapia.*

II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:

a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respectivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante;

b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendido às condições de conservação do rótulo serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No Quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).

Modelo n.º 1804 (Estabelecido pelo INCM, S. A.) 

Despacho n.º 1051/2000 (2.ª série), dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 251, de 30 de Outubro de 2001.

Número de série 2426401

VIA SERVIÇO

MINISTÉRIO
DA SAÚDE

HOSPITAL _____

SERVIÇO _____

MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO
(anexar ao processo clínico do doente)

Médico _____

(nome legível)

N.º Mec. ou Vinheta _____

Assinatura _____

Data ____/____/____

Identificação do doente

(nome, n.º de identificação civil, n.º do processo,
n.º de venor do SISA)

QUADRO A

Apostar etiqueta autocolante, colá-la ao corpo. Enxarf terços autocolantes, com
identificação do doente, quando os unidades requisitadas.

REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA *(a preencher pelo médico)*

Hemoderivado _____

(nome, forma farmacéutica, via de administração)

Dose/Frequência _____

Duração do tratamento _____

Diagnóstico/Justificação Clínica _____

QUADRO B

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º ____/____/____ *(a preencher pelos Serviços Farmacéuticos)*

QUADRO C

Hemoderivado/dose

Quantidade

Lote

Lab. origem/Fornecedor

N.º Cert. INFARMED

Enviado ____/____/____

Farmacéutico _____

N.º Mec. _____

(*) Excepcionalmente, o plasma fresco congelado ativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo nos Serviços de Transfusão Hematológica.

Recebido ____/____/____

Serviço requisitante (plasma) _____

N.º Mec. _____

REGISTO DE ADMINISTRAÇÃO *(a preencher pelo enfermeiro responsável pela administração)*

QUADRO D

Data

Hemoderivado/dose

Quantidade

Lote/Lab. origem

Assinatura/N.º SISA

(*) É responsável pela verificação da conformidade do que regista, com o conteúdo do rótulo do medicamento.

Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo as condições de conservação do sítio sendo obrigatoriamente devolvidos aos
Serviços Farmacéuticos, nos quadros D será lavada a identificação, data e o nome do n.º desinfectante.

ANEXO II - Classificação da NYHA para avaliar a severidade da asma.

Components of Severity		Classification of Asthma Severity (Youths ≥12 years of age and adults)			
		Intermittent	Persistent		
			Mild	Moderate	Severe
Impairment	Symptoms	≤2 days/week	>2 days/week but not daily	Daily	Throughout the day
	Nighttime awakenings	≤2x/month	3–4x/month	>1x/week but not nightly	Often 7x/week
	Short-acting beta ₂ -agonist use for symptom control (not prevention of EIB)	≤2 days/week	>2 days/week but not >1x/day	Daily	Several times per day
	Interference with normal activity	None	Minor limitation	Some limitation	Extremely limited
	Lung function	• Normal FEV₁ between exacerbations • FEV₁ >80% predicted • FEV₁/FVC normal	• FEV₁ ≥80% predicted • FEV₁/FVC normal	• FEV₁ >60% but <80% predicted • FEV₁/FVC reduced 5%	• FEV₁ <60% predicted • FEV₁/FVC reduced >5%
Risk	Exacerbations requiring oral systemic corticosteroids	0–1/year (see note)	≥2/year (see note) 		
		 Consider severity and interval since last exacerbation. Frequency and severity may fluctuate over time for patients in any severity category. 			
		Relative annual risk of exacerbations may be related to FEV ₁			

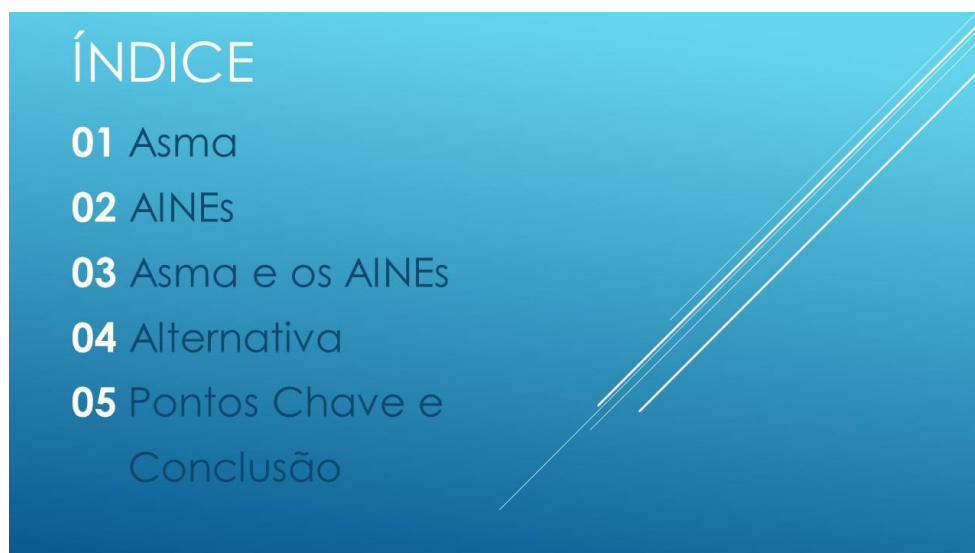
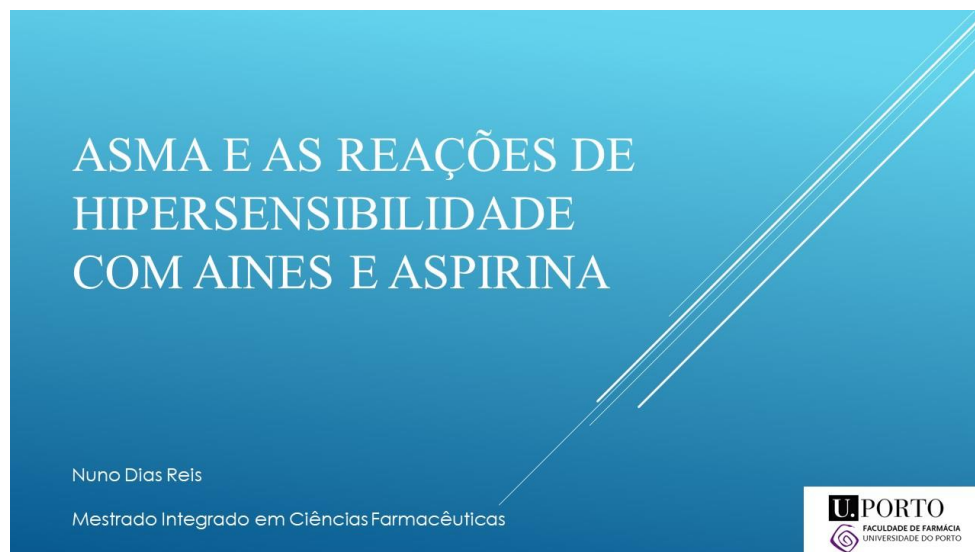
- Level of severity is determined by assessment of both impairment and risk. Assess impairment domain by patient's/caregiver's recall of previous 2–4 weeks and spirometry. Assign severity to the most severe category in which any feature occurs.
- At present, there are inadequate data to correspond frequencies of exacerbations with different levels of asthma severity. In general, more frequent and intense exacerbations (e.g., requiring urgent, unscheduled care, hospitalization, or ICU admission) indicate greater underlying disease severity. For treatment purposes, patients who had ≥2 exacerbations requiring oral systemic corticosteroids in the past year may be considered the same as patients who have persistent asthma, even in the absence of impairment levels consistent with persistent asthma.

Components of Control		Classification of Asthma Control (Youths ≥12 years of age and adults)		
		Well-Controlled	Not Well-Controlled	Very Poorly Controlled
Impairment	Symptoms	≤2 days/week	>2 days/week	Throughout the day
	Nighttime awakening	≤2x/month	1–3x/week	≥4x/week
	Interference with normal activity	None	Some limitation	Extremely limited
	Short-acting beta ₂ -agonist use for symptom control (not prevention of EIB)	≤2 days/week	>2 days/week	Several times per day
	FEV ₁ or peak flow	>80% predicted/ personal best	60–80% predicted/ personal best	<60% predicted/ personal best
	Validated Questionnaires ATAQ ACQ ACT	0 ≤0.75* ≥20	1–2 ≥1.5 16–19	3–4 N/A ≤15
Risk	Exacerbations	0–1/year	≥2/year (see note)	
		Consider severity and interval since last exacerbation		
	Progressive loss of lung function	Evaluation requires long-term followup care		
	Treatment-related adverse effects	Medication side effects can vary in intensity from none to very troublesome and worrisome. The level of intensity does not correlate to specific levels of control but should be considered in the overall assessment of risk.		

*ACQ values of 0.76–1.4 are indeterminate regarding well-controlled asthma.

Key: EIB, exercise-induced bronchospasm; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second. See figure 3–8 for full name and source of ATAQ, ACQ, ACT.

ANEXO IV - Apresentação em formato PowerPoint sobre “Asma e as reações de hipersensibilidade com AINEs e aspirina – mecanismos e alternativa.”.



01 ASMA

A **Asma** é uma doença crônica que afeta tanto adultos como crianças. Esta provoca a **inflamação** e o **estreitamento dos músculos das vias aéreas**, o que afeta a passagem de ar para os pulmões. Os **sintomas** desta doença incluem tosse, espirros, falta de ar e dor no peito, sendo que os mesmos são intermitentes, com a sua intensificação à noite ou com a prática de exercício físico. A **intensificação** dos sintomas é também causada por gatilhos que variam de doente para doente entre os quais se incluem infeções virais, fumo, pó, pólen e animais entre outros



01 ASMA

1.1) Etiologia, Fenótipos e Sintomas

► Etiologia

origem multifatorial com fatores tanto endógenos como exógenos

► Fenótipos

locus 17q12-2

► Sintomas

inicialmente assintomáticos



dispneia, aperto no tórax, e tosse, reversíveis com o tratamento apropriado

01 ASMA

1.2) Classificação e Terminologia

Classificação de controlo

Components of Control		Classification of Asthma Control (Youths ≥12 years of age and adults)		
		Well-Controlled	Not Well-Controlled	Very Poorly Controlled
Symptoms		≤2 days/week	>2 days/week	Throughout the day
Nighttime awakenings		≤2/month	≥2/month	≥4/month
Interference with normal activity		None	Some limitation	Extremely limited
Short-acting beta ₂ -agonist use for symptom control (not prevention of EEs)		≤2 days/week	>2 days/week	Several times per day
FEV ₁ or peak flow		≥80% predicted/ personal best	60-80% predicted/ personal best	<60% predicted/ personal best
Validated Questionnaires				
ATQ		0	1-2	3-4
AQZ		0-2	3-5	6-8
ACT		20-25	16-19	10-15
Exacerbations		0-1/year	2-3/year (see note)	>3/year (see note)
Progressive loss of lung function		Consider severity and interval since last exacerbation		
Respiratory-related adverse effects		Evaluation requires long-term follow-up care		

*ACQZ values of 0-2 are indicative regarding well-controlled asthma.

Key: EEs, exercise-induced bronchospasm; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second. See figure 3-4 for full name and source of ATQ, AQZ, ACT.

Classificação de severidade

Components of Severity		Classification of Asthma Severity (Youths ≥12 years of age and adults)			
		Intermittent	Mild	Moderate	Severe
Symptoms		≤2 days/week	2-6 days/week but not daily	Daily	Throughout the day
Nighttime awakenings		≤2/month	3-6/month	≥6/month but not nightly	Often 7+ times
Short-acting beta ₂ -agonist use for symptom control (not prevention of EEs)		≤2 days/week	2-6 days/week but not daily	Daily	Several times per day
Normal FEV ₁ (FVC)		None	After limitation	Some limitation	Extremely limited
Interference with normal activity		None	After limitation	Some limitation	Extremely limited
Long function		Normal (FEV ₁ ≥80% predicted)	FEV ₁ ≥80% predicted	FEV ₁ <80% but ≥60% predicted	FEV ₁ <60% predicted
Risk		Exacerbations requiring oral corticosteroids	Exacerbations requiring oral corticosteroids	Exacerbations requiring oral corticosteroids	Exacerbations requiring oral corticosteroids

* Level of severity is determined by assessment of both impairment and risk. Assess impairment domain by patient's/recaller's recall of previous 2-4 weeks and symptoms. Assign severity to the most severe category in which any feature occurs.

* At present, there are inadequate data to correspond frequencies of exacerbations with different levels of asthma severity. In general, more frequent and severe exacerbations (e.g., requiring urgent, unscheduled care, hospitalization, or ICU admission) indicate greater underlying disease severity. For treatment purposes, patients who had ≥2 exacerbations requiring oral systemic corticosteroids in the past year may be considered the same as patients who have persistent asthma, even in the absence of impairment levels consistent with persistent asthma.

01 ASMA

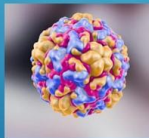
1.3) Fisiopatologia e Gatilhos

- processo extremamente **complexo**
- infiltrado inflamatório extenso, no epitélio e na musculatura lisa das vias respiratórias
- descamação, fibrose subepitelial e hipertrofia da musculatura lisa, com o remodelamento das vias aéreas.
- perda de inibidores da broncoconstrição e de endopeptidases
- obstrução das vias respiratórias e aumento da sensibilidade a gatilhos

01 ASMA

1.3) Fisiopatologia e Gatilhos

► Gatilhos



Infeções víricas



Exercício físico



AINEs

02 AINEs

- Classe de fármacos de **grande** interesse
- **ação** analgésica, antipirética e anti-inflamatória
- **grande** ligação às proteínas plasmáticas,
- **elevada** biodisponibilidade oral, subcutânea e intramuscular
- **metabolização** hepática
- superfamília CYP450 é o principal responsável pelo **metabolismo**, em particular o CYP2C9



02 AINEs

mecanismo de ação

inibição da síntese de prostaglandinas,



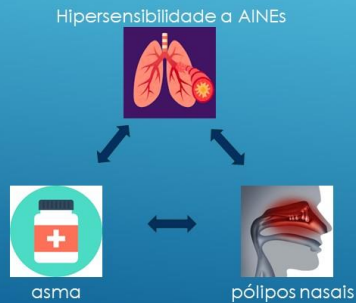
03 ASMA E AINEs

3.1) Contextualização

- ▶ O uso de **AINEs** e **aspirina** como causa ou fator contribuinte de doenças do trato respiratório é uma preocupação clínica.
- ▶ Exacerbação causada pela inibição da **COX-1**
- ▶ AINEs que inibem seletivamente a **COX-2** não causam exacerbação.
- ▶ **21%** da população adulta asmática desencadeia reações exacerbadas.
- ▶ diagnóstico **difícil**, uma vez que a automedicação é comum, Papel do farmacêutica na consciencialização.

03 ASMA E AINEs

3.2) tríade de Samster



- ▶ rara em crianças,
- ▶ doentes com asma severa, com idade entre 20 e 40 anos
- ▶ obstrução das vias aéreas, obstrução nasal e exacerbação da asma
- ▶ face corada, sintomas gastrointestinais como náusea, dor abdominal e diarreia, dor no peito e urticária.

03 ASMA E AINEs

3.2) tríade de Samster

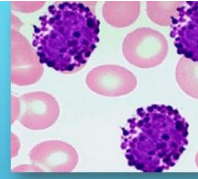
- ▶ Maior ativação plaquetária em doentes asmático
- ▶ ativação e envolvimento plaquetário
- ▶ adesão de granulócitos a plaquetas no sangue periferal e no trato respiratório de doentes com a tríade de Samster.
- ▶ Apenas as plaquetas contêm apenas COX-1.



03 ASMA E AINEs

3.2) tríade de Samster

- ▶ Durante as reações de exacerbação, libertação de:
 - triptase
 - Histamina
 - prostaglandinas D2
- ▶ o que sugere ativação dos mastócitos
- ▶ Para além disso, a inalação, de estabilizadores de mastócitos, causam uma melhoria significativa na capacidade respiratória.

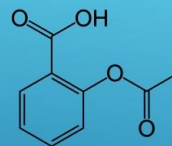


03 ASMA E AINEs

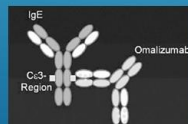
3.2) tríade de Samster

Tratamento

- ▶ terapia após dessensibilização da aspirina



- ▶ Omalizumab



04 ALTERNATIVA



Maxilase®

- ▶ substância ativa a alfa-amilase,
- ▶ enzima anti-inflamatórias
- ▶ atividade anti-inflamatória e antiedematosa
- ▶ hidrolise dos polissacáridos do exsudado inflamatório
- ▶ aumento da fluidez do mesmo e inibição da permeabilidade capilar anormal
- ▶ bom substituto do **ibuprofeno**, um dos AINEs mais dispensados

05 PONTOS CHAVE E CONCLUSÃO

- A asma assume-se como um grave problema de saúde pública no mundo e em Portugal
- Vários fatores de risco predispõem para a sua ocorrência, tais como obesidade, consumo de tabaco e fatores hereditários, pelo que com o uso de AINEs esta pode agravar se.
- A asma é caracterizada por um processo extremamente complexo, em que, as células Th 2, eosinófilos, mastócitos, diferentes subtipos de linfócitos CD4+ e neutrófilos, formam um infiltrado inflamatório extenso, no epitélio e na musculatura lisa das vias respiratórias
- O desenvolvimento da doença pode levar a descamação, fibrose subepitelial e hipertrofia da musculatura lisa, com o remodelamento das vias aéreas.
- Os AINEs, devido à sua ação analgésica, antipirética e anti-inflamatória, são muito procurados, tendo como mecanismo de ação a inibição seletiva ou não, das isoformas da COX, pelo que, este mesmo mecanismo é responsável pela hipersensibilidade e reações exacerbadas de asma desta classe de medicamentos por parte de doentes asmáticos.

05 PONTOS CHAVE E CONCLUSÃO

A tríade de Samster, ou doença respiratória exacerbada por aspirina, é uma doença crônica que envolve a combinação de três fatores, sendo estes a asma, alergia a aspirina ou outros AINEs e pólipos nasais, pelo que a compreensão dos mecanismos causadores da doença permitem um entendimento melhor das interações entre os AINEs e a asma.

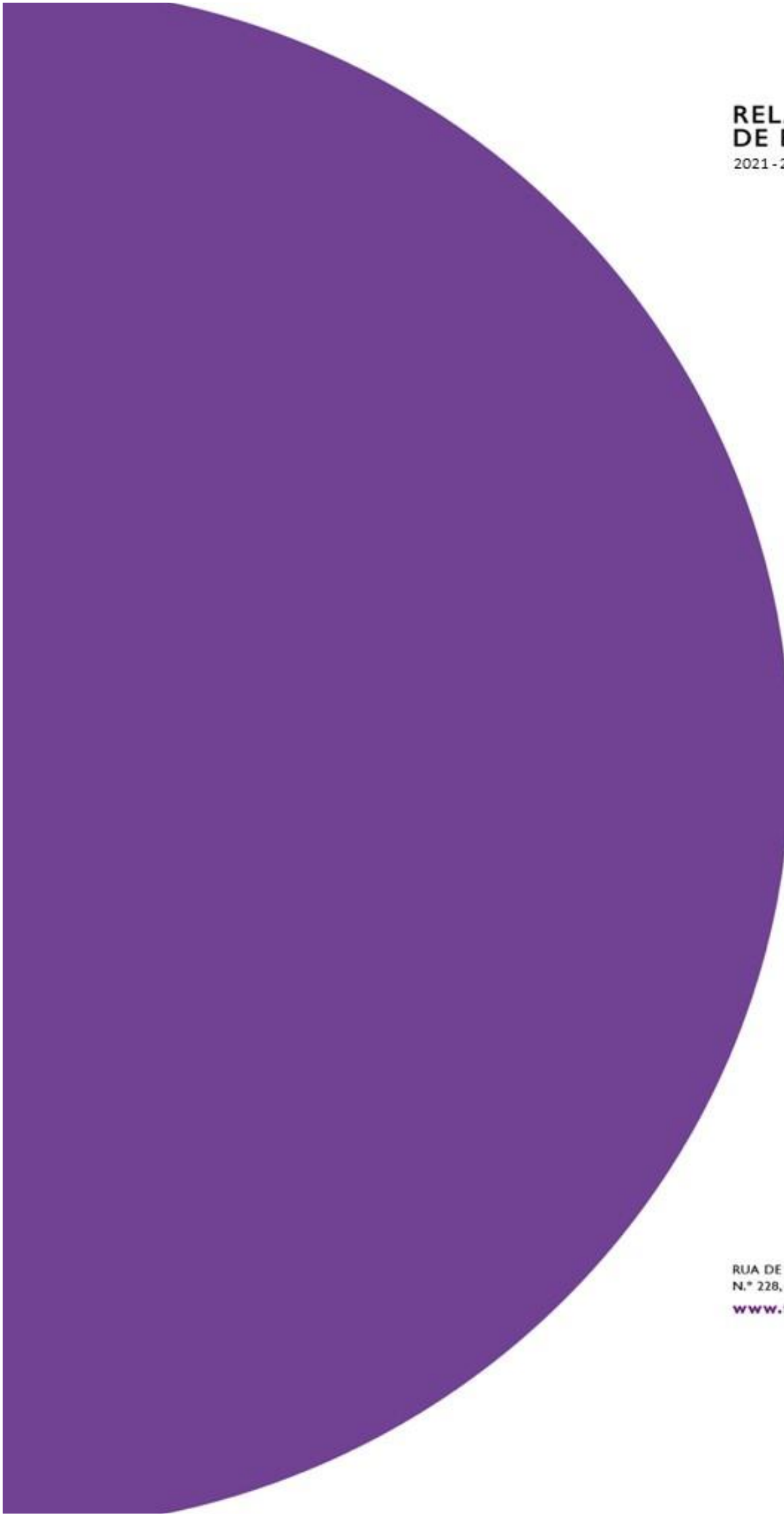
Em jeito conclusivo, as interações dos AINEs com a asma devem ter atenção especial, de forma a prevenir e evitar potenciais desencadeamentos de reações de hipersensibilidade, os AINEs podem ser substituídos, quando a alternativa está disponível ou através de terapias para a prevenção destas reações, como o uso do omalizumab. Pelo que, desta forma, o doente asmático tem várias alternativas, aquando da utilização de AINEs ou dos seus substitutos.

BIBLIOGRAFIA

- ▶ Asthma (2022) World Health Organization. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma> (Accessed: October 26, 2022).
- ▶ Pividori M, Schoettler N, Nicolae DL, Ober C, Im HK. Shared and distinct genetic risk factors for childhood-onset and adult-onset asthma: genome-wide and transcriptome-wide studies. *Lancet Respir Med*. 2019 Jun;7(6):509-522.
- ▶ Hamouda S, Karila C, Connault I, Scheinmann P, de Blic J. Allergic rhinitis in children with asthma: a questionnaire-based study. *Clin Exp Allergy*. 2008 May;38(5):761-6.
- ▶ He Z, Feng J, Xia J, Wu Q, Yang H, Ma Q. Frequency of Signs and Symptoms in Persons With Asthma. *Respir Care*. 2020 Feb;65(2):252-264.
- ▶ 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group (2020) National Heart Lung and Blood Institute, U.S. Department of Health and Human Services. Available at: <https://www.nhlbi.nih.gov/resources/2020-focused-updates-asthma-management-guidelines> (Accessed: October 26, 2022).
- ▶ Guidelines for the diagnosis and management of asthma 2007 (EPR-3) (2007) National Heart Lung and Blood Institute, U.S. Department of Health and Human Services. Available at: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/guidelines-for-diagnosis-management-of-asthma> (Accessed: October 26, 2022).
- ▶ Rao P, Knaus EE. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci*. 2008 Sep 20;11(2):81s-110s.
- ▶ Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol*. 2020 Oct;180:114147.

BIBLIOGRAFIA

- ▶ Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Oct;118(4):773-86; quiz 787-8.
- ▶ Cahill KN, Bensko JC, Boyce JA, Laidlaw TM. Prostaglandin D₂: a dominant mediator of aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jan;135(1):245-52.
- ▶ Mitsui C, Kajiwara K, Hayashi H, Ito J, Mita H, Ono E, Higashi N, Fukutomi Y, Sekiya K, Tsuburai T, Akiyama K, Yamamoto K, Taniguchi M. Platelet activation markers overexpressed specifically in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Feb;137(2):400-11.
- ▶ Mita H, Endoh S, Kudoh M, Kawagishi Y, Kobayashi M, Taniguchi M, Akiyama K. Possible involvement of mast-cell activation in aspirin provocation of aspirin-induced asthma. *Allergy*. 2001 Nov;56(11):1061-7.
- ▶ Stevens WW, Jerschow E, Baptist AP, Borish L, Bosso JV, Buchheit KM, Cahill KN, Campo P, Cho SH, Keswani A, Levy JM, Nanda A, Laidlaw TM, White AA. The role of aspirin desensitization followed by oral aspirin therapy in managing patients with aspirin-exacerbated respiratory disease: A Work Group Report from the Rhinitis, Rhinosinusitis and Ocular Allergy Committee of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Mar;147(3):827-844.
- ▶ Opella Healthcare Portugal, Unipessoal Lda. Resumo das Características do Medicamento do Maxilase. InfoMed - INFARMED. 2021. [15/06/2022]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml>.



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2021 - 2022

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

