



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

José Oliveira Gomes

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

José Oliveira Gomes

Hôpital de la Pitié-Salpêtrière – Assistance Publique Hôpitaux de Paris



HÔPITAUX UNIVERSITAIRES
PITIÉ SALPÊTRIÈRE
CHARLES FOIX



fevereiro de 2023 a abril de 2023

Farmácia Oliveira



maio de 2023 a agosto de 2023

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

Orientador: Professora Doutora Irene Jesus

Monitora Farmácia Hospitalar: Dr^a. Amélie Liou

Monitora Farmácia Comunitária: Dr^a. Filipa Tavares

Setembro de 2023

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 27 de setembro de 2023

José Oliveira Gomes

Agradecimentos

Com este relatório e com a conclusão do meu estágio curricular para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, encerro assim mais uma etapa na minha vida, sendo respetiva ao ensino superior, foram 5 anos de extrema importância para o meu desenvolvimento pessoal, académico e profissional, 5 anos de altos e baixos, de vivências e experiências que me marcaram e que levo para a vida.

Gostaria em primeiro lugar de agradecer à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto pela forma como me acolheu e me deu a oportunidade de obter conhecimento científico e que muito contribuiu para o meu desenvolvimento pessoal e académico, agradecer a todos os docentes da faculdade pelo apoio, orientação, rigor e exigência transmitida, gostaria de agradecer em especial à minha orientadora de estágio, Professora Doutora Irene Jesus por toda a ajuda prestada na realização deste relatório.

Gostaria de agradecer a toda a equipa da Farmácia Oliveira por toda a simpatia e pela receção que me proporcionaram bem como pela contribuição essencial na minha formação e em especial à Doutora Filipa Tavares pela paciência e preocupação demonstrada na minha aprendizagem, bem como por toda a transmissão de conhecimento, informação e orientação.

Agradecer a toda a equipa da REQPHARM por toda a simpatia e disponibilidade no meu acolhimento enquanto estudante de Erasmus e por toda compreensão demonstrada, agradecer a Doutora Amélie Liou por todas as condições que me proporcionou e disponibilidade que sempre apresentou durante o estágio para o melhorar e ajudar.

Referir uma palavra de agradecimento as todas as pessoas especiais que fizeram parte do meu percurso académico, que o tornaram numa melhor experiência e foram essenciais para o seu desfecho, agradecer aos meus amigos por tudo o que fizeram por mim e todas as vivências partilhadas em contexto de faculdade e fora dela, que completaram toda a experiência do ensino académico.

Por último agradecer à minha família por desempenharem um papel fundamental no decorrer destes 5 anos, por todo o apoio e carinho que me deram em momentos difíceis e de dúvidas, por serem o meu suporte e acreditarem em mim e nas minhas capacidades em todos os momentos, por me fazerem superar os limites e por estarem sempre disponíveis em todos os instantes. Sem eles nada disto seria possível o meu especial obrigado é para eles.

A todos por estes 5 anos e por contribuírem para momentos inesquecíveis que levarei para vida, um eterno **obrigado**.

Resumo

A unidade curricular de estágio constitui a última etapa do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, este relatório é o culminar de 5 anos de curso, mas essencialmente de 6 meses de estágio que permitiu um primeiro contacto com o mundo profissional e a possibilidade de aplicar todos os conhecimentos, competências e aptidões adquiridas ao longo destes 5 anos.

Neste relatório, que é formulado em 2 partes, constam os aspetos mais importantes da realização do meu estágio curricular, que se desenvolveu de fevereiro de 2023 a abril de 2023 no hospital Pitié-Salpêtrière, em Paris e de maio de 2023 a agosto de 2023 na Farmácia Oliveira, em São João de Ver.

A primeira parte deste relatório é dividida em duas secções, que dizem respeito à componente hospitalar e à componente comunitária respetivamente. A parte relativa à componente hospitalar é primeiro introduzida por uma contextualização do estágio, em que características do hospital e da farmácia hospitalar bem como dos respetivos serviços são abordadas, segue-se então a apresentação de um cronograma dos serviços por onde passei e atividades realizadas, com explicação das mesmas e da minha evolução, no final da componente hospitalar constam então 4 atividades que tive a oportunidade de desenvolver, sendo que a primeira é relativa a receção de um fármaco em ensaios clínicos que se encontravam fora das condições de conservação, a segunda atividade relata o controlo a nível de segurança de uma prótese tibial, a terceira atividade diz respeito a um processo de reconciliação farmacêutica num utente oncológico e a quarta e última atividade fala sobre a aplicação de um ensaio clínico.

A segunda secção da primeira parte do relatório correspondente à componente comunitária é organizada de forma similar à componente anterior, sendo realizada a contextualização do estágio onde foram referidos também os vários serviços realizados pela farmácia, a constituição da equipa e algumas circunstâncias socioeconómicas do ambiente onde a farmácia se encontra inserida, é apresentado também o cronograma com as respetivas tarefas realizadas, a sua explicação e a evolução apresentada por mim ao nível de autonomia. A componente comunitária termina com 3 atividades desenvolvidas, em que a primeira foi a realização de um rastreio de parâmetros bioquímicos em população não medicada, a segunda atividade relata uma ação de sensibilização sobre proteção solar numa escola primária e pré-primária e a última atividade é referente à preparação individualizada da medicação para utentes do centro de dia.

Na segunda parte deste relatório constam 2 temas de desenvolvimento realizados por mim com o objetivo de aprofundar o conhecimento em duas áreas de interesse científico e em constante atualização. O primeiro tema aborda a utilização de suplementos a base de ómega-3 e o seu papel no desmame e mimetização dos efeitos dos antidepressivos, este tema foi a base para uma ação de formação interna. O segundo tema incide sobre uma utilização recente do tadalafil na população feminina diabética no tratamento da síndrome de bexiga hiperativa.

ÍNDICE GERAL

Resumo	V
Índice de Figuras, Tabelas, Anexos	VII
Lista de Abreviaturas.....	VIII
<i>PARTE 1</i>	1
SECÇÃO A – ESTÁGIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR	1
1. Contextualization of the curricular internship - hospital part	1
2. Schedule of activities and explanation.	2
3. Activities developed	4
3.1. Activity Nº1 -Reception of clinical trial drugs outside of storage conditions.....	4
3.2. Activity Nº2 -Material surveillance of orthopedic prostheses.....	5
3.3. Activity Nº3 –Pharmaceutical reconciliation for cancer patients in the hematology department...6	
3.4. Activity Nº4 - Implementation of a clinical trial.....	8
SECÇÃO B – ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA	9
1. Contextualização do estágio curricular- parte comunitária	9
2. Cronograma de atividades e explicação.	10
3. Atividades Desenvolvidas	12
3.1. Atividade Nº1-Realização de rastreio de parâmetros bioquímicos em população não medicada..	12
3.2. Atividade Nº2- Ação de sensibilização sobre proteção solar em escola primária e pré-primária..	13
3.3. Atividade Nº3 -Preparação individualizada de medicação para utentes do centro de dia.....	15
<i>PARTE 2</i>	17
Temas de Desenvolvimento	17
Tema 1 – Suplementos a base de ómega-3 e o seu papel no desmame e mimetização dos efeitos dos antidepressivos.....	17
Tema 2 – Tadalafil na população feminina diabética no tratamento da síndrome de bexiga hiperativa.....	27
Conclusão Global.....	38
Bibliografia	39
Anexos	48

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Mecanismo de ação dos protetores solares.....	14
Figura 2 – Esquema da fisiopatologia da depressão.....	19
Figura 3 – Efeitos dos PUFA's EPA e DHA na resolução da depressão.....	23
Figura 4 – Constituição das vias eferentes do trato urinário.....	29
Figura 5 – Presença de PDE5 no músculo liso vesical	31
Figura 6 – Esquema representativo da via IRS/PI3K/AKT/eNOS	35

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Timetable of activities carried out during my internship in hospital pharmacy	2
Tabela 2 - Cronograma das atividades desenvolvidas no decorrer do meu estágio em farmácia comunitária...10	
Tabela 3 - Apresentação de sintomas de desmame	21

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1 -Example of a Temptale temperature graph with temperature error.....	48
Anexo 2 -Example of a quarantine form	49
Anexo 3 -ANSM's alert on Stryker prostheses.....	50
Anexo 4 - Pharmaceutical reconciliation guide.....	52
Anexo 5 - Pharmaceutical reconciliation form.....	53
Anexo 6 - Medical prescription of a clinical trial.	54
Anexo 7 -Clinical trials patient file.....	55
Anexo 8 -Clinical trials patient file.....	56
Anexo 9 - Drug stock data sheet for clinical trials.....	57
Anexo 10 -Folheto de sensibilização de tensão arterial/dislipidemias/glicemia.....	58
Anexo 11 - Formação Interna – Ómega-3 Pufas no desmame de antidepressivos.....	59
Anexo 12 - Certificado de formação assistida.....	66

Lista de Abreviaturas, Siglas e Acrónimos.

- AMPc**- Monofosfato Cíclica de Adenosina
- ANSM**- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
- AVC**- Acidente Vascular Cerebral.
- DHA**- Ácido Docosaheptaenóico.
- EAU**- European Association of Urology.
- EFSA** - European Food Safety Authority.
- EPA**- Ácido Eicosapentaenóico.
- FEFO**- First Expired First Out.
- GMPC**- Guanosina Monofosfato Cíclico.
- HDRS**- Hamilton Depression Rating Scale.
- HMG-CoA** - 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA.
- HPA**- Hipotálamo-Pituitária-Adrenal.
- IL**- Interleucina.
- IMAO** - Inibidores da Monoamina Oxidase.
- IMC**- Índice de Massa Corporal.
- IRS**- Insulin Receptor Substrate
- IWRS**- Interactive Web Response System.
- MNSRM**- Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica MNSRM.
- NO**- Óxido Nítrico
- PDE5**- Fosfodiesterase tipo 5.
- PIM**- Preparação Individualizada da Medicação.
- PUFAs** – Ácidos Gordos Polinsaturados.
- PUI**- Pharmacie à Usage Intérieur.
- SBH** - Síndrome de Bexiga Hiperativa.
- SNRIs**- Inibidores da Recaptação de Serotonina-Noradrenalina.
- SSRIs**- Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina.
- TNF- α** - Fator de Necrose Tumoral Alfa.
- UF** - Unité fonctionnelle.
- UFDME**-Unité fonctionnelle Dispositifs médicaux stériles.
- UFM**- Unité fonctionnelle de Médicament.
- REQPHARM**- Unité fonctionnelle Recherche Clinique.
- UPCO**- Unité de Pharmacie Clinique Oncologique.
- UV** - Ultravioleta.
- UVA**- Ultravioleta A.
- UVB**- Ultravioleta B.
- UVC**- Ultravioleta C.

Parte 1

SECÇÃO A – Estágio em Farmácia Hospitalar

1. Contextualization of the curricular internship - hospital part

The curricular internship in hospital pharmacy was carried out under the Erasmus+ program at the Pitié Salpêtrière University Hospital, in conjunction with Paris Cité University, between February 6 and April 28, 2023.

The hospital, founded in 1656, is a public health establishment which is part of the "Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP)" and it's located in the "île de France" region, in the 13th arrondissement of Paris.

Specialized in teaching and research, the Pitié Salpêtrière hospital is France's leading hospital in terms of its size. In 90 buildings spread over 33 hectares, 77 services are grouped into 10 centers representing all existing medical activities, which carry out almost 400,000 consultations and surgical procedures a year.

The pharmaceutical services at the Pitié Salpêtrière hospital are called "Pharmacie à Usage Intérieur" (PUI) and it is made up of several "unités fonctionnelles" (UF) which are: UF Medicament (UFM) management of pharmaceutical activities, controlled dispensing, hemoderivative drugs, quality control and risk management, drug circuit in hospital pharmacy, stocking, global distribution and narcotics; UF REQPHARM clinical trials of new drugs and innovative therapies; UF Sterile Medical Devices (UFDME); UF Radio pharmacy drugs dedicated to radiotherapy; UF UPCO Production (chemotherapy), drug control and analysis.

Most of the internship took place at REQPHARM, with a few days spent visiting other services to gain a better understanding of how the PUI works in general. During this time, I had the chance to make contact with a number of excellent health professionals, Dr. Amélie LIOU was the person in charge and supervisor of the internship, at UF REQPHARM I had the opportunity to get in touch with the head of department, Dr. Fanny CHARBONNIER-BEAUPEL and with Dr. Carole METZ, who was mainly responsible for supervising my internship during the 3 months spent at the Pitié-Salpêtrière hospital and also responsible for the external pharmacists (the fifth-year pharmacy students).

The REQPHARM team is made up of the head of the division, 5 pharmacists, 2 clinical trial preparers, 2 clinical trial technicians and 1 secretary. Throughout my internship, everyone was always available to help, advise and demonstrate the day-to-day running of the clinical trials division, and they were extremely understanding of any language difficulties. I also had the opportunity to attend training sessions for external pharmacists, even though I was an Erasmus student.

2. Schedule of activities and explanation.

Table 1 - Timetable of activities carried out during my internship in hospital pharmacy.

Services	Tasks	February	Mars	April
REQPHARM	Reception			
	Preparation			
	Dispensing			
	Return			
	Monitoring			
UPCO	13/04/23			
UFDME	12/04/23			
UFM	06/02/23			

Supervised Work

Autonomous work

During my internship in hospital pharmacy, most of my time was spent at UF REQPHARM. However, on the very first day, I had the opportunity to visit and see how UFM works, which gave me an idea of all the work that goes into pharmaceutical dispensing for hospital services, outpatient clinics and other areas that hospital pharmacists are responsible for in France.

REQPHARM is the division of the hospital pharmacy responsible for carrying out clinical trials of new drugs and innovative therapies. The dynamics of the division were based on five stages, which I had the pleasure of taking an active part in during my internship.

The first stage involved **receiving** the drugs in clinical trials that are sent directly by the clinical trial promoter. The reception of these drugs must be carried out in accordance with rules to ensure that the drug is received and stored under the conditions indicated by the clinical trial promoter, as these factors are fundamental for presenting reliable results without interference. The reception process included everything from recording the temperatures at which the drug had been stored since it was sent to recording each of the serial numbers of the boxes if necessary, according to the promoter. During my internship, I carried out several of these activities autonomously and independently, only with the final check by the pharmacist in charge.

Preparation for clinical trials was the second stage. Some of the drugs in clinical trials require preparation, such as injectables, which require preparation to be carried out with high quality and safety standards to guarantee, both the well-being of the patient and the real results of the clinical trial. The preparation of the study drug was then carried out in a controlled atmosphere environment with a laminar flow chamber and with a high level of precaution to prevent contamination of the drug. The preparation of these drugs followed the procedure required by the study promoter in order to guarantee uniformity in the preparation and

that all risks were taken into account to eliminate any problems with the stability of the preparation. During my internship, I had the opportunity to go into the laboratory a few times and collaborate on some of the preparations.

Dispensing of clinical trials, being the third stage, is carried out very rigorously, taking into account various aspects, such as the type of study being carried out (whether it is a blind, double blind or triple blind study), each promoter defines the necessary rules for dispensing the drug in order to guarantee better management of the results and monitoring.

Dispensing is carried out after the prescription has been sent by the hospital services in which the patient is being followed. Once the prescription has been obtained, which allows us to identify the patient and the respective study, we move on to dispensing, which follows the rules set out in the clinical study manual, the role of the pharmacist in this process is fundamental, as they are present at all the necessary procedures for dispensing the medicine to ensure that all the parameters are met and the dispensing takes place correctly according to the information provided by the promoter, I have had the pleasure of carrying out some dispensations always accompanied by the pharmacists as their presence and verification is mandatory.

Return, each clinical trial may have different control policies, but to a large extent the return of clinical trial drugs and packaging by users back to the hospital was somewhat widespread in the studies. Return allows the clinical trial promoter, to a certain degree, during the monitoring step, to check certain aspects such as adherence to therapy or the correct implementation of the patient's therapeutic plan, data that are extremely important in the outcome of the clinical trial and therefore reveal the importance of this step in the entire clinical trial process. The return process required checking the packages and their serial numbers and even the number of pharmaceutical forms (tablets, capsules, sachets, etc.) remaining in the packages, and this data was passed on to the clinical trial promoter. This was a step that I often carried out independently, with the final check being carried out by the team of pharmacists.

Monitoring is a step that is carried out simultaneously with the clinical trial sponsor, as each sponsor has different trial monitoring parameters depending on their relevance to the presentation of the results. Monitoring is carried out through visits scheduled by the sponsors with REQPHARM so that the division has all the data required by the sponsor at its disposal at the time, which helps the sponsor to assess whether all the parameters and requirements needed in the study are being met. I was present at some of the monitoring moments and was able to see all the work that was being done by those responsible for the monitoring study.

I had the pleasure of spending a day in other PUI divisions between UFDME and UPCO. In UFDME I had the opportunity to see how the organization, management and problem-solving process works the medical devices needed in hospital services, as well as their dimension in day-to-day hospital life, which in France is also the responsibility of the pharmacist. IN UPCO I was able to see the preparation of individualized oncology medication for the hospital's patients and I also had the opportunity to check it with the help of French student colleagues, as well as visiting the oncology services where I had the chance to carry out pharmaceutical reconciliation.

During my internship I also had the opportunity to attend various in-house training sessions to prepare new pharmacists for the reality of hospital pharmacy, as well as presentations on new clinical trials and medical devices.

3. Activities developed

3.1. Activity N° 1 - Reception of clinical trial drugs outside of storage conditions.

Contextualization

During my internship in hospital pharmacy at the REQPHARM unit, one of the tasks I was assigned to was to receive medicines in clinical trials that were sent by the respective clinical trial promoters to the division responsible for carrying out and dispensing the trial to the patient. This reception and subsequent storage had to comply with precise rules to ensure that the medicine was constantly kept in the correct storage conditions.

During my internship, in one of the several receptions I carried out, the drug sent arrived outside the conditions described by the promoter. Since all the conditions must be met in order to store the drug, I had the opportunity to resolve the situation.

Development

Receptions of clinical trials take place in a room designated for the purpose which has direct contact with the outside world so that the company responsible for the delivery can carry it out directly to the personnel designated for the purpose in order to avoid errors, loss of product or interference.

In this specific case, when opening the box from which the drug came, it was a specific box for packaging drugs which must be kept at a temperature of between 2°C-8°C. The temperature is monitored using a device (Temptale®) which is placed at the same time as the drug and records the temperature inside the box throughout the delivery process, this device is compatible with connecting to a computer which produces a temperature curve, making it possible to check the maximum and minimum temperature inside the box throughout the transportation process and confirm that it was always within the recommended values (attachment 1).

When this reception took place, the device showed a temperature of -2.4°C, when it should have been within the previously mentioned temperature, so I had to follow the REQPHARM protocol for products that are outside the conditions indicated by the promoter and quarantine the drug due to the temperature excursion (attachment 2).

After completing the quarantine form for the product and placing it in its designated place for quarantined drugs, I had to contact the clinical trial promoter by email to inform them of what had happened and how to proceed. The email to the promoter included an explanation of the situation as well as the temperature curve of the delivery and the question of what to do next, since this is the promoter's responsibility, as they can order the collection of the affected drugs or opt for another resolution.

In the end, and given that the drug was not found at positive temperatures above those indicated, the promoter decided not to recall the product and ordered it to be removed from quarantine and placed back in the batches available for dispensing, since according to the data possessed by the promoter in terms of the stability of the active substance and the events that took place, the drug did not constitute any danger either to users or to the reliability of the clinical trial in question.

Conclusion

Controlling the delivery and storage conditions of drugs in trials is of particular importance, since small changes in this parameter can mean a loss of drug activity, increased toxicity and other problems, which is why it is important to control these parameters to ensure the safety of users and the reliability of the clinical trial.

3.2. Activity N° 2 - Material surveillance of orthopedic prostheses

Contextualization

During my internship, I had the opportunity to visit the UFDME and understand the complexity of the division that manages the medical devices needed for the hospital to function. In the UFDME there are pharmacists responsible for material surveillance, i.e. checking that there are no medical devices for which there are recall notices due to a problem with the device. I've had the opportunity to carry out this procedure in which the warnings are issued by ANSM (the national agency for the safety of medicines and health products) and it's up to the pharmacists to check for the existence of devices and their affected batches, both in existing stock for use and in stock that has already been used, and to resolve the situation.

Development

On April 5, 2023, the ANSM ^[1] launched an alert on its online platform about a statement issued by the medical device and equipment manufacturing company Stryker ^[2], which warned of a problem with the marking of the respective size of a tibial base prosthesis that was in the study phase in which reference 170615 of batch 26270421 of size 5 was marked as size 6 and vice versa. Stryker issued a recall notice for these products, as they presented various risks such as incorrect bone preparation for surgery, incorrectly positioned prosthesis, incorrect evaluation of the prosthesis under study, among others, as well as dangers such as defective implant fixation, tibial fracture and interference with the soft tissues around the tibia (attachment 3).

After taking note of what happened through internal rules, it is necessary to start a process for the alert issued within the hospital platform and record the date the alert was issued, the source, the reference of the alert by which it is identified on the ANSM platform, the date the hospital became aware of the alert, the respective number of the alert, the laboratory or company responsible for the product that is affected, the title of the alert, the purpose for which the alert was issued, the type of alert issued whether for information or product recall, the type of product, the respective batches and references that were affected.

The data must all be recorded on the hospital's platform, which is available for this purpose, so that all professionals can consult it and be aware of the status of the process and know that it is already being resolved. Once the data had been filled in, it was necessary to find out whether the hospital had a stock of tibial prostheses, both electronically and manually, and also to consult the record of prosthesis placement operations, specifically arthroplasty, to check which prostheses and batches had been used on the patients, if necessary to inform the patients that they had been involved and summon them to an emergency appointment with their orthopedist to assess the case and how to proceed, it was necessary to contact the orthopedics department either to inform them directly of the process underway or to alert them and also provide some

necessary data, as well as to consult the supplier to see if they have data showing delivery of the product to the hospital and registration of the respective batches for collection.

After all the necessary procedures, it was possible to confirm that the hospital was not affected by this alert and, therefore, there were no affected tibial prostheses in the hospital or in any surgical procedure prior to the launch of the warning, however contacting the supplier is important to counter-prove that in fact no affected products were sent by them to the hospital for final confirmation.

Conclusion

Through this activity it was possible to understand the importance of hospital pharmaceutical services in France, even at the level of medical devices, while at the level of material surveillance they play a different role in ensuring the safety of users and the procedures carried out in the hospital.

This procedure was extremely important for users due to the risks and dangers it presented and for the hospital, which has a large orthopedic service, thus increasing the chances of being affected by the problem, requiring maximum promptness in resolving the problem to ensure all conditions for work to continue.

3.3. Activity N° 3 – Pharmaceutical reconciliation for cancer patients in the hematology department.

Contextualization

In the French national health system, it is common for the pharmacist to take on a central role in relation to medication, which is why consultations between patients and pharmacists are common in order to assess the patient's entire therapeutic plan due to the combination of the medication they will be taking in hospital with their usual medication. These consultations are used to check for potential drug interactions between the usual medication and the medication introduced into the services, and also to check that the patient is not taking the same medication twice. On April 18th, I had the opportunity to work with an external pharmacy student on the pharmaceutical reconciliation process in the hematology department.

Development

When carrying out the reconciliation, it is first important to carry out a short briefing on the patient's dossier ^[3]. In this case, it was a 70-year-old female patient diagnosed with multiple myeloma on cancer therapy with daratumab ^[4], dexamethasone^[5] and bendamustine ^[6].

After the briefing, the next step was to consult with the patient and ask her some questions, questions that sought to find information relevant to our objective, which was to find out what medication the patient usually took (attachment 4). The conversation with the patient should begin with a presentation of who we are and to see if the person is willing to talk for a while, from there develops towards the objective, asking if the patient has brought their usual prescriptions or medicines with them that they take on a daily basis? Do they take any kind of self-medication, supplements, eye, or ear drops and ointments? If they suffer from insomnia or stomach problems, do they use any kind of medication, supplement or natural product? Questions about the pharmacy where you buy your medicines and about your family doctor, to find out if you can give them both your contact details and if they'll give us permission to call. In this case, as the hospitalizations were already

recurring, the patient brought exactly all the medication she usually takes and gave us the telephone number of the pharmacy where she gets her medication, as well as the contact details of her doctor so that we could contact them if we had any questions during the process. After the consultation, there were still doubts about the patient's dosage. For this reason, we contacted the community pharmacy where the patient gets her medication to ask about the dosage and we were able to obtain the necessary information.

With all the information obtained, we began the process of pharmaceutical reconciliation, checking dosages and double administration of drugs using the Synapse med software ^[7], which allows us to compare hospital therapy with usual therapy. The patient was taking rosuvastatin 10mg + ezetimibe 10mg, metoclopramide 10mg, glimepiride 4mg, semaglutide 0.5mg, and was also prescribed amoxicillin 500mg, valacyclovir 500mg, sulphamethoxazole-trimethoprim 800/160 mg and folic acid 25 mg were also prescribed in addition to the cancer therapy, the patient was not taking any kind of dietary supplement or eye drops.

Using the Synapse med software, by entering all the drugs and their respective dosages, it was possible to check that there were no serious drug interactions that could put the patient's life at risk; after this check, the form given by the pharmaceutical services for pharmaceutical reconciliation was filled in (attachment 5). The whole process was finalized with verification and validation by the UPCO's in-house pharmacist.

Conclusion

In short, the whole process of pharmaceutical reconciliation was another moment of learning and applying important knowledge in the skills of the pharmaceutical professional who then ensured the well-being of the patient in question, demonstrating once again the important role that the pharmacist plays as a health agent in terms of medication in the French health system, revealing the weight of the pharmacist in a multidisciplinary team optimizing health care.

3.4. Activity N° 4 - Implementation of a clinical trial.

Contextualization

In a research context, dispensing a drug that is in the clinical trial phase presents several differences to dispensing a normal drug, largely due to all the information that needs to be collected about the drug in question and all the monitoring of various pharmacological parameters that are important for the outcome of the drug's clinical trial.

During my internship I had the opportunity to dispense a drug in phase III clinical trials, the name of the study being AFLOAT, a drug used with the aim of reducing the risk of atrial fibrillation after a surgical procedure in cases of patent foramen ovale. The entire dispensing process was supervised by REQPHARM pharmacists.

Development

The process of dispensing a clinical trial begins with the prescription being sent by fax or email by the services, in this case the hospital's cardiology department (attachment 6).

After receiving the prescription and checking that it complies with all the necessary parameters for identifying the patient, we access the file for the study for which we are starting the dispensation. In the file there is a tab dedicated to the information sheet (fiche de renseignements) where we obtain the necessary information on how the dispensation process should proceed and the respective dispensation modalities, i.e. how long the dispensation is carried out, which is classified as visits, in other words, the first dispensing moment is called visit 1 (V1), the second visit 2 (V2) and so on.

The information sheet also contains the respective number of boxes to be dispensed, taking into account the visit carried out, since depending on the visit it may be necessary to dispense a greater number of boxes because the dosage or time interval between visits may be greater and therefore has to be specified by the promoter.

Next we look for the patient's file (attachment 7), which contains the patient's stock sheet (attachment 8), which we have to fill in with the data from the prescription sent by the services, as well as the data we find on the information sheet, such as the dispensing date, the quantity dispensed, which is related to the dosage sent by the services as well as the information sheet to ensure that there is no dosage error, the treatment number, which in this case is non-existent because the drug comes in unnumbered boxes due to the fact that it is dispensed by the services and not electronically via the IWRS system as in some studies [8]. You must also fill in the batch number and order number, which is obtained internally by filling in the dispensing order book, which is a record of all the dispensations made, which must include the date, the service associated with the dispensation, in this case cardiology, the clinical trial, the quantity dispensed, the patient's number and initials, obtained from the patient's file and the visit, and the dispensing order number, which is filled in on the patient's stock form.

The prescription must also be filled in with the same information used on the patient's stock form. After this process, it is placed in a well-labeled bag with the patient's initials and the study and visit to be given to the patient.

The boxes of dispensed medication must be written off on the product stock sheet to mark the dispensation and thus it is also possible to keep the stock up to date (attachment 9). At the end of the process, the pharmacists always double-check the dispensation and the information filled in to minimize errors.

Conclusion

In the process of dispensing the drug to the patient, it is important to understand whether the patient is well without any type of adverse reaction symptom. The process is thus complete, demonstrating the differences present in the dispensing of a drug that is in the study phase, making it possible to verify all the rigor that is required in this process, so that in the end the test data is as accurate as possible and legitimately represents the results obtained for the enrichment of the scientific community and the general good of society.

SECÇÃO B – ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

1. Contextualização do estágio curricular - parte comunitária

O meu estágio em farmácia comunitária teve a duração de 3 meses, realizado do dia 15 de maio até ao dia 15 de agosto 2023, foi realizado na farmácia Oliveira, largo de São Bento 67, São João de Ver.

A Farmácia Oliveira tem um horário de funcionamento das 08H30 às 20H00, de segunda a sexta, encontra-se aberta das 09H00 às 19H30 nos sábados e aos domingos está aberta da parte da manhã. A farmácia tem a capacidade de disponibilizar aos utentes diversos outros serviços para além da venda e dispensa de medicamentos, serviços como administração de injetáveis e vacinas, medição de parâmetros bioquímicos entre eles colesterol HDL e LDL, triglicerídeos, pressão arterial e ácido úrico. A farmácia disponibiliza ainda serviço de podologia, consultas de nutrição, depilação a laser, preparação individual da medicação (PIM), realização de testes rápidos de antígeno dirigidos ao SARS-CoV-2, furação de orelhas para colocação de brinco e recolha de embalagens e medicamentos fora de prazo através do Valormed®.

A farmácia conta com uma localização privilegiada no centro da vila de São João de Ver a poucos metros do centro de saúde da vila, USF Cuidar, o que torna possível que os utentes que se deslocaram até ao centro de saúde, possam passar pela farmácia após as suas consultas para levantar medicação prescrita pelos médicos. A farmácia serve principalmente uma população mais envelhecida com condições económicas de classe média devido ao elevado número de pessoas que trabalham em indústria naquela zona, bem como uma classe com rendimentos um pouco mais baixos, uma vez que muita da população que habita naquele local é principalmente mais idosa que vive e viveu da agricultura e pecuária, por essa razão não apresentam reformas nem rendimentos muito altos.

Tendo em conta estes fatores são vários os desafios que surgem no dia a dia da farmácia para poder dar resposta a todas as necessidades dos utentes, sendo algumas mais específicas caso de utentes ostomizados, a dispensação de medicamentos manipulados, que apesar de a farmácia não dispor nas suas instalações laboratório para a realização dos mesmos, através de um acordo com a farmácia dos Clérigos, possibilitando a comercializa aos seus utentes, bem como todo o cuidado e rigor no aconselhamento e dispensa de medicação aos utentes mais idosos, que necessitam de compreender na plenitude o seu plano terapêutico, uma vez que ao apresentar diversas patologias são necessários diferentes fármacos (doentes polimedicados) e diferentes horários de tomas o que dificulta a adesão e compreensão da terapêutica na população idosa.

A farmácia é da propriedade da diretora técnica a Doutora Filipa Tavares que foi a minha orientadora na realização do estágio, para além da Dr^a. Filipa Tavares a farmácia conta ainda com outros 6 colaboradores: 4 farmacêuticos; 1 técnica de farmácia e 1 auxiliar. Em relação a toda a equipa da farmácia é importante salientar que todos tiveram processo ativo na minha aprendizagem e evolução no decorrer do estágio, transmitindo conhecimento, competências e confiança nas minhas capacidades, fazendo com que fosse possível tirar o melhor partido deste estágio curricular e que sempre se demonstraram prontos e disponíveis para me ajudar em diversas situações ao solucionar eventuais questões e problemas que me surgiam no decorrer do estágio. Concluindo foi-me dada a oportunidade no decorrer do estágio de participar em diversas formações e atividades que contribuíram de forma significativa para o meu desenvolvimento enquanto futuro profissional farmacêutico, as quais foram importantes no decorrer do estágio para realizar as minhas funções de forma mais assertiva e autónoma contribuindo assim para uma melhor experiência no estágio.

2. Cronograma de atividades e explicação

A realização do estágio começou com uma pequena apresentação da equipa e demonstração do espaço de BackOffice, regras de funcionamento e organização da farmácia.

Tabela 2 – Cronograma das atividades desenvolvidas no decorrer do meu estágio em farmácia comunitária.

Atividades	Maio	Junho	Julho	Agosto
Receção e validação de encomendas	✓	✓	✓	✓
Armazenamento de produtos e reposição de stocks	✓	✓	✓	✓
Verificação de prazos e stocks	✓	✓	✓	✓
Gestão de reservas		✓	✓	✓
Determinação de parâmetros bioquímicos	✓	✓	✓	✓
Realização de formações	✓	✓	✓	✓
Verificação de receituário		✓	✓	✓
Atendimentos	✓	✓	✓	✓
Realização de encomendas	✓	✓	✓	✓

Trabalho supervisionado

Trabalho autónomo

No meu primeiro mês de estágio tive a oportunidade de passar mais tempo no BackOffice a realizar tarefas e atividades importantes para a organização da farmácia. As tarefas consistiam em armazenamento de produtos e reposição de stocks nos respetivos locais, receção de encomendas diárias e validação das mesmas, tudo tarefas que se demonstraram bastante importantes no decorrer do estágio, pois permitiram-me numa fase posterior, por exemplo, ser capaz de localizar com rapidez os produtos aquando dos atendimentos.

Ao nível de armazenamento de produtos e reposição de stocks, a realização destas tarefas permitiu que adquira-se a filosofia da farmácia em questões de organização e reposição dos produtos, seguindo a regra de “First expired, first out”(FEFO), isto é, os medicamentos que apresentam o prazo mais curto devem ser os primeiros a ser dispensados, evitando assim perdas quer de matéria-prima quer de investimento. Foi importante também para entender a política de arrumação dos produtos por ordem alfabética, dependendo entre nome comercial para os medicamentos não sujeitos a receita médica e nome da substância ativa para os medicamentos sujeitos a receita. Tive a oportunidade de contribuir para implementação de Kanban de reposição de fármacos com o objetivo de melhorar a reposição dos mesmos com maior saída na farmácia, de forma a otimizar os atendimentos e reduzir tempos de esperar, isto tudo com a implementação na organização da farmácia da filosofia Kaizen que promove a produtividade, deteção de erros, diminuição de desperdícios e melhoria da qualidade do atendimento ao utente.

Na receção e validação de encomendas esta tarefa facilitou a compreensão de como se processam as mesmas no seio da farmácia, sendo que após a validação e de se dar entrada no sistema os produtos são

distribuídos conforme o seu stock, para que o armazenamento seja efetuado de forma a suprimir as necessidades da farmácia, ou seja, produtos com stocks mais baixos deve-se repor primeiro nas gavetas, produtos com maior stock vão diretos para o armazém, permitindo assim seguir na mesma a regra FEFO, esta atividade contribuiu ainda para entender o processamento das reservas de medicamentos dos utentes, sendo que estas eram divididas entre reservas pagas e não pagas, uma vez na receção das encomendas estas reservas eram separadas, processadas e consideradas como disponíveis, de seguida eram enviadas para o respetivo local das reservas.

A verificação de stocks e prazos foi relevante para permitir uma melhor ambientação no interior da farmácia, bem como para entender a forma de gerir os produtos que se encontram perto do fim de prazo com o objetivo de minimizar perdas.

Em relação aos atendimentos, a minha introdução aos mesmo foi realizada de forma gradual, assim sendo no meu primeiro mês tive a oportunidade de observar atendimentos quer com a Dra. Filipa Tavares, bem como com os restantes farmacêuticos, de forma a adquirir conhecimentos e familiarizar-me com o novo módulo do sistema SIFARMA, auxiliando a nível informático os farmacêuticos no seu atendimento, sendo este um passo de extrema importância. Posto isto aos poucos iam surgindo oportunidades de realizar alguns atendimentos sempre de forma supervisionada, permitindo assim um maior à vontade na sua realização no decurso de aprendizagem, bem como obter competências e compreensão da execução de um bom atendimento e aconselhamento ao utente, possibilitando assim com que pudesse aprender com as falhas e melhorar através das mesmas. Tive a oportunidade de visualizar o modo de atuação em casos de receitas eletrónicas, manuais e na dispensação de psicotrópicos, bem como auxiliei e observei como se realiza a conferência do receituário.

Neste primeiro mês tive ainda a oportunidade de realizar alguns testes de parâmetros bioquímicos com supervisão, sendo este um serviço disponível na farmácia para os utentes, foi importante para a compreensão de como se realizam os testes, como funcionar com o equipamento e ainda compreender o modo de atuação nos casos em que os parâmetros se encontram fora dos valores de referência.

Após este primeiro mês os restantes consistiram em adquirir de forma gradual a capacidade para ser autónomo nos mais diversos setores da farmácia, no BackOffice essa autonomia foi alcançada com maior rapidez sendo que todo o processo de receção de encomendas, reposição de produtos e gestão de reservas, foi me confiado mais cedo.

Já ao nível do atendimento o processo foi mais sustentado, muito devido ao maior grau de exigência do mesmo comparativamente com as restantes tarefas, mas também de forma a que eu pudesse adquirir as competências necessárias para realizar um atendimento de qualidade e completo, quer ao nível de fármacos sujeitos a receita médica, quer em fármacos de venda livre, sendo que sensivelmente a um mês de terminar o estágio comecei a atender e a aconselhar os utentes de forma totalmente autónoma sobre as mais diversas questões e necessidades impostas pelos os mesmos, pondo assim em prática a aprendizagem adquirida ao longo do estágio.

Importante ainda referir que, tive a oportunidade de participar em diversas ações de formação, que foram importantes naquilo que foi a minha evolução, pois contribuíram para me dar uma visão mais completa e adequada para a realização do estágio, bem como para meu futuro enquanto profissional.

3. Atividades Desenvolvidas

3.1. Atividade Nº1 - Realização de rastreio de parâmetros bioquímicos em população não medicada.

Contextualização

Em Portugal as doenças do aparelho circulatório e cardiovasculares continuam a ser a principal causa de morte, com cerca de 25,9 % do total de óbitos em 2021 ^[9]. Os rastreios atualmente ainda são a melhor ferramenta para prevenir e atuar sobre estes problemas da forma mais rápida possível, para que se possa evitar a ocorrência das situações mais graves como AVC, enfarte agudo do miocárdio ou trombooses. Por isso, na farmácia decidiu-se realizar um rastreio de prevenção destinado a pessoas que não se encontravam medicadas para nenhuma patologia cardiovascular.

Desenvolvimento

Após a decisão da realização do rastreio, procedeu-se à preparação do mesmo confirmando que todo o material necessário para a realização do rastreio de colesterol total, HDL, triglicérideos, glicemia, pressão arterial, IMC se encontrava disponível, desde álcool, lancetas, eppendorfs, padrões entre outros. Todo o material necessário estava disponível em quantidade suficiente, de seguida ao longo dos diversos atendimentos apelávamos às pessoas que faziam parte da população-alvo para comparecer ao rastreio.

No dia da realização do rastreio este iniciava-se com algumas perguntas sobre o histórico familiar do utente ^[10], como, doenças cardiovasculares, diabetes e ainda sobre alguns hábitos de vida do utente, se fumador, frequência de bebidas alcoólicas, prática de exercício físico, bem como hábitos alimentares. Após reunir estas informações procedia-se à realização dos testes de parâmetros bioquímicos tendo em conta os valores de referência para os mesmos, definidos internacionalmente, sendo que o colesterol total deve ser inferior a 190mg/dL com valores de HDL superiores a 40mg/dL ^[11], triglicérideos a baixo dos 150 mg/dL^[11], a pressão arterial deve-se encontrar a baixo 140/90 mmHg razão sistólica/diastólica para não ser considerado hipertensão arterial, sendo que diversos fatores podem influenciar a pressão arterial ^[12], glicemia varia se o paciente se encontra em jejum ou não.

No decorrer do rastreio e após obtenção dos resultados dos mesmos e respetiva comparação com os valores de referência, o modo de atuação variava de acordo com os resultados. Pacientes em que os valores se encontravam dentro dos parâmetros normais apenas os lembrávamos dos hábitos de vida saudável e para continuarem nesse caminho, em caso de apresentarem histórico de risco era aconselhado que realizassem rastreios de forma mais frequente. Nos pacientes em que os valores estavam fora dos recomendados, principalmente ao nível do colesterol e triglicérideos, foi decidido no seio da equipa da farmácia que iríamos tentar através de medicamentos não sujeitos a receita medica (MNSRM) e suplementos alimentares controlar juntamente como o utente esses valores, para além de tentar promover alterações do estilo de vida que beneficiassem o utente.

Ao nível de suplementos e MNSRM que foram aconselhados aos utentes por parte da farmácia, tínhamos os que promoviam a detoxificação hepática e proteção do fígado, pois este apresenta uma ação fundamental no metabolismo do colesterol, uma vez que de forma muito resumida o fígado é um dos órgãos responsáveis pela síntese de colesterol, bem como pela sua metabolização e posterior eliminação através do

transporte das partículas em excesso de colesterol pelo colesterol HDL ^{[13][14]}. Por essa razão a utilização de produtos capazes de promover a detoxificação hepática à base de silimarina, que é um antioxidante natural, que diminui o aumento das espécies reativas de oxigénio ^[15], promovendo a proteção e o bom funcionamento do fígado, é realizado com objetivo de melhorar o metabolismo do colesterol do fígado levando à diminuição das concentrações de colesterol total e de colesterol LDL através do aumento das concentrações do colesterol HDL e dos seus benefícios notórios no controlo de hipercolesterolemia ^[16].

Recomendou-se também em alguns casos, a utilização de suplementos a base de levedura de arroz vermelho de forma a controlar os valores de colesterol, sendo que estudos evidenciam que esta levedura tem a capacidade de reduzir os níveis séricos de colesterol LDL e de colesterol total através da ação de um produto resultante da fermentação da levedura que são as monacolínas. Algumas monacolínas apresentam até estrutura semelhante a fármacos para tratar as hipercolesterolemias como a lovaestatina, as monacolínas atuam através da inibição da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase) enzima que controla a taxa de produção de colesterol ^[17].

Conclusão

Nos pacientes que apresentavam os valores alterados foi lhes recomendada toma dos suplementos alimentares e MNSRM tal como explicado pelos farmacêuticos que realizavam os rastreios, bem como adotar as alterações do estilo de vida que promovem a diminuição do colesterol durante 1 mês e que após este período regressassem à farmácia para realizar novo rastreio, de forma a verificar se ocorreu ou não uma diminuição dos parâmetros de colesterol.

Cerca de metade dos utentes que tinham parâmetros alterados e realizaram este procedimento ao fim do mês tiveram uma redução significativa dos valores de colesterol total e LDL, bem como aumento de HDL, sendo aconselhados a controlar de forma mais recorrente os valores. Os restantes utentes que não obtiveram melhorias foram aconselhados a realizar uma consulta com o respetivo médico de família para tomar medidas de forma a diminuir os níveis de colesterol para evitar complicações a nível cardiovascular.

Na realização deste rastreio realizei um panfleto que alertava sobre os riscos de patologias como hipercolesterolemia, hipertensão arterial e que estilo de vida adotar de forma a contribuir para melhoria destes parâmetros, o mesmo foi distribuído a todos aqueles que participaram no rastreio (anexo 10).

3.2 Atividade Nº2 - Ação de sensibilização sobre proteção solar em escola primária e pré-primária.

Contextualização:

Durante a realização do estágio, sendo que este abrangia os meses de verão e por consequente o hábito de idas a praia, foi nos solicitado por parte da escola do 1.º ciclo do ensino básico e jardim de infância da Fonte Seca, em São João de Ver que realizássemos uma ação de sensibilização junto dos alunos da escola, sobre a importância da proteção solar principalmente durante os meses de verão, mas também durante todo o ano, explicando de forma simples como se deve aplicar o protetor solar e que medidas tomar para se evitar as complicações derivadas das radiações ultravioletas e do calor.

Desenvolvimento:

A radiação ultravioleta (UV) faz parte do nosso dia a dia uma vez que esta é emitida pelo sol e assume um papel muito importante naquilo que é o equilíbrio do meio ambiente. A radiação ultravioleta é classificada em 3 tipos tendo em conta os respetivos comprimentos de onda ^[18]: UVA de 315-399nm; UVB de 280-314nm; UVC de 100-279nm.

Estes diferentes tipos de radiação UV devido às diferenças verificadas no seu comprimento de onda são absorvidos de forma distinta pela camada de ozono, esta que confere proteção à vida na terra servindo como filtro a muitos tipos de radiação. A camada de ozono tem a capacidade de filtrar radiações que apresentam maior comprimento de onda até mais ao menos 310nm, o que significa que os raios UVC são totalmente absorvidos pela camada de ozono, já os UVA atingem totalmente a superfícies terrestre. Contudo e ainda bem são os raios UV que apresentam menores riscos devido à menor atividade fotoquímica comparativamente com os restantes tipos ^[19]. Já os raios UVB cerca de 10% da radiação emitida pelo sol, tem a capacidade de alcançar a superfície terrestre apresentando assim um maior risco à saúde comparativamente com os raios UVA ^[20]. A radiação UV apresenta tanto benefícios, como ser uma fonte natural de vitamina B, como desvantagens sendo por exemplo os riscos associados à saúde por contribuir para o desenvolvimento de cancro da pele (melanoma), sendo responsável por 90% deste tipo de cancro que tem quase 13 000 novos casos no último ano em Portugal ^[18] ^[21].

Por estas razões é importante compreender como se deve efetuar uma boa prevenção dos riscos associados à exposição solar através de peças de roupas, horários a evitar e utilização de protetor solar. O protetor solar pode funcionar através de barreira física que reflete e dispersa a luz solar, sendo utilizados compostos como óxido de zinco ^[20], bem como barreira química que absorve a luz solar através da inclusão de um composto aromático com a junção de um grupo carbonilo ^[20], fazendo com que à medida que ocorre absorção de radiação UV a molécula passe para o estado excitado, ocorrendo a libertação da radiação sobre a forma de calor com maior comprimento de onda evitando a absorção pela a pele de grandes quantidade de radiação UV ^[20].

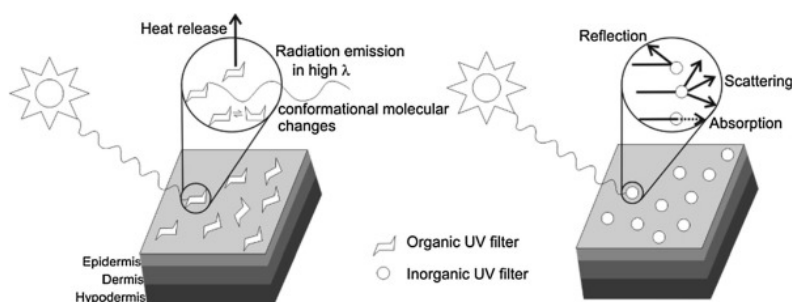


Figura 1 – Mecanismo de ação dos protetores solares ^[22]

Para a realização da ação de formação decidimos contactar alguns delegados de marcas que possuem no seu catálogo produtos destinados a proteção solar, para que nos pudessem facultar algum material de sensibilização e amostras para distribuir pelos alunos da escola, sendo que conseguimos que a Aderma® nos

cedesse uma apresentação sobre proteção solar destinada a crianças, bem como algumas amostras juntamente com a SVR®.

A apresentação foi dividida em 3 partes de forma a chamar atenção dos alunos, começando por uma série de curiosidades, sendo uma delas que as crianças, o grupo onde os alunos se inseriam, eram uma população de risco no que toca a efeitos da radiação UV e do calor, passando para alguns factos científicos sobre a radiação UV que foi explicada de forma muito simples para que todos pudessem compreender, terminou-se a apresentação com a explicação de como aplicar o protetor solar, em que circunstâncias e com que frequência realizar reaplicações do mesmo. Durante toda apresentação éramos questionados pelos estudantes que sempre se demonstraram interessados sobre o tema, no final distribuimos as respetivas amostras juntamente com um desenho alusivo ao verão para que pudessem colorir.

Conclusão

A ação de sensibilização juntos dos alunos foi um sucesso, uma vez que todos conseguiram compreender os riscos associados a exposição solar em excesso, entendendo por sua vez a importância da proteção solar no dia a dia.

Este tipo de ações são de extrema importância uma vez que o cancro, como o melanoma, apresenta cada vez maior prevalência na população portuguesa. Assim, através da comunicação e transmissão destas informações a uma população tão jovem contribuímos de forma positiva para melhorar o futuro da mesma, diminuindo a prevalência deste tipo de cancro que com a devida informação e atitudes é perfeitamente evitável em muitos dos casos.

3.3. Atividade Nº3 - Preparação individualizada de medicação para utentes do centro de dia.

Contextualização:

Durante o meu período de estágio foram vários os momentos em que houve realização de preparação individualizada de medicação (PIM), que era efetuada pelos farmacêuticos de forma regular e com rotinas estabelecidas para certos utentes a nível particular e utentes que frequentam centros de dia. Num dos dias que estava determinado a realização de nova PIM tive a oportunidade de a executar e entender como todo o procedimento é efetuado.

Desenvolvimento:

A PIM é um serviço realizado pelo profissional farmacêutico no qual este organiza a medicação de um utente de forma a suprimir as necessidades do mesmo ^[23], tendo como objetivo facilitar a toma da medicação e aumentar a adesão à terapêutica dos pacientes polimedicados. A PIM destina-se a todos os utentes, contudo são os utentes mais idosos que mais recorrem a este serviço ^[24].

Na realização da PIM o farmacêutico realiza todo o processo e vê ao detalhe todo o esquema terapêutico do utente, é por isso, um momento ideal para realizar a monitorização das dosagens bem como, de

eventuais problemas nos medicamentos e no esquema ^[24], contribuindo assim para uma farmacoterapia individualizada mais eficaz e segura, sendo que a PIM diminui a probabilidade de sobredosagem, pois para cada momento do dia a medicação necessária encontra-se devidamente separada. A sobredosagem é uma eventualidade maior na população idosa ^[24], uma vez que esta população apresenta bastantes dificuldades em reconhecer a medicação e os seus efeitos, levando por vezes à toma em duplicado do mesmo medicamento.

A PIM irá igualmente contribuir para melhorar a qualidade de vida do utente devido à capacidade de personalização da mesma consoante as necessidades individuais de cada utente, facilitando tomas e diminuindo esquecimentos, o que contribui assim para a tal melhoria na qualidade de vida do utente, não só a nível físico, como a nível psíquico reduzindo dúvidas e incertezas que prejudicam o utente levando à diminuição da autoestima do mesmo ^[23] ^[24].

Na preparação da PIM o primeiro passo é a revisão do esquema terapêutico de cada utente, caso houvesse alterações procedia-se a compreender as mesmas e a realizá-las garantindo sempre que os objetivos da PIM eram alcançados, neste caso não havia alterações logo o processo era realizado como de habitual. Após este passo o seguinte era localizar toda a medicação necessária para a realização do esquema terapêutico e colocá-la na bancada de trabalho, de forma organizada com o objetivo de facilitar o processo de trabalho. A partir daí começava-se a montar os pastilheiros conforme o indicado pelo esquema terapêutico para a semana em questão com todos os fármacos e respetivos horários de tomas, sendo que estes são específicos de cada utente: se em jejum; pequeno-almoço; meio da manhã; almoço; lanche; jantar e ao deitar. Colocava-se então toda a medicação necessária para cada momento do dia com a posologia adequada e verificava-se tudo uma segunda vez, para minimizar os erros e no fim selavam-se os pastilheiros identificando-os com o nome do utente e a semana respetiva para qual se destinavam.

Após isto, realizava-se um levantamento do inventário com o objetivo de verificar se cada utente possuía medicação suficiente para a realização da próxima PIM, não possuindo era notificado para que desse ordem de compra de medicação na farmácia e assim repor o stock necessário para a próxima PIM.

Conclusão

A realização da PIM é um momento no qual as competências do farmacêutico se demonstram indispensáveis e que o mesmo as coloca ao dispor da população com objetivo final de ajudar e melhorar a qualidade de vida dos utentes.

Muitas vezes assumimos que este serviço é de extrema simplicidade, contudo pode rapidamente tornar-se bastante complexo, apenas com pequenas nuances introduzidas nos esquemas terapêuticos dos utentes que nos impõem desafios enquanto profissionais de saúde, este serviço mesmo que por vezes para os profissionais seja simples, detém o poder de ser transformador na vida dos utentes sendo este o principal objetivo do serviço, que penso que foi atingido no decorrer desta atividade.

PARTE 2

Tema 1 – Suplementos a base de ómega-3 e o seu papel no desmame e mimetização dos efeitos dos antidepressivos.

Contextualização

Aquando da observação de atendimentos, deparei-me com um caso de um utente que realizava o desmame de medicação antidepressiva (venlafaxina) e que apresentava elevados sintomas de desmame e desconforto, relatando inclusive, uma série de noites mal dormidas com o máximo de 3 horas por dia de sono e muita irritabilidade no dia a dia. O farmacêutico com o qual me encontrava aconselhou a utente para inserir suplementos a base de ómega-3 no seu processo de desmame, com o objetivo de ajudar na diminuição dos sintomas e melhoria do estado de humor.

Este aconselhamento gerou-me interesse em entender se efetivamente esta suplementação poderia ter efeitos positivos para estes casos e como isso poderia acontecer.

1.1. Introdução

A depressão é uma doença do fórum psicológico cuja sintomatologia num indivíduo pode ser caracterizada através do sentimento de tristeza, de episódios melancólicos, baixa autoestima, apatia, irritabilidade e em casos graves tendências suicidas ^{[26][27]}. Estima-se que cerca de 5% da população adulta a nível mundial sofre de depressão ^[28], sendo que em Portugal esse valor aumenta para cerca de 8% da população a ser vítima da doença ^[26], a depressão é também cerca de 50% mais provável de afetar pessoas do sexo feminino do que do sexo masculino, sendo ainda uma das principais causas de morte entre jovens dos 15-29 anos ^{[26][28]}. Dentro da depressão temos o distúrbio depressivo, mas, podemos ter ainda outros quadros como síndrome de bipolaridade e depressão sazonal. O desenvolvimento de depressão é multifatorial, por isso existem diversos fatores que tem preponderância no desenvolvimento de depressão tais como, fatores genéticos, história pessoal de traumas ou abusos durante a infância, patologias médicas, stress, episódios de perda, drogas, entre outros fatores ^{[26][27][29]}.

Focando no distúrbio depressivo este pode ser classificado em dois tipos, em “minor” ou “major”, sendo que para uma pessoa ser diagnosticada com depressão “major” pelo menos 5 sintoma de depressão tem de estar presentes de forma permanente durante pelo menos 2 duas semanas, se essa pessoa apresentar menos de 5 sintomas é classificada como apresentando um quadro de depressão “minor”, isto também se não for apresentado nenhum episódio maniaco, hipomaniaco ou misto que levaria a classificação para “major” ^{[26][29][30]}. É possível ainda classificar a gravidade da doença em ligeira, moderada e grave, esta classificação é feita tendo por base a quantidade e intensidade dos sintomas, sendo que tipicamente sintomas classificados

como ligeiros e moderados estão associados ao quadro depressivo “minor” e sintomas classificados como severos estão relacionados ao quadro depressivo “major” [30] [31]. Contudo é possível apresentar sintomas ligeiros e moderados num quadro de depressão “major” se ocorrem em elevada quantidade [31].

Entre os dois tipos de depressão o caso de depressão “major” é aquele no qual existe um maior foco e utilização de antidepressivos para o seu tratamento, pois muitas vezes a psicoterapia não é suficiente para retirar o paciente do estado depressivo em que este se encontra, contudo, casos de depressão “minor” também podem requerer tratamento com antidepressivos, cada caso deve ser avaliado e analisado com ajuda profissional de um médico, avaliando todos os parâmetros necessários para um diagnóstico correto e um melhor tratamento.

1.2. Fisiopatologia da depressão

A fisiopatologia da depressão ainda não é compreendida no seu todo, muito devido à sua natureza multifatorial que leva a que o desenvolvimento de depressão proceda de diversos fatores e mecanismos, Contudo existem diversas teorias, como a hipótese das monoaminas que se baseia na disfunção de 3 tipos de neurotransmissores que apresentam um papel fundamental no desenvolvimento da doença da depressão, esses neurotransmissores são a serotonina, noradrenalina e dopamina [32][33].

A nível noradrenérgico estes neurónios são responsáveis por regular a nossa memória de trabalho, bem como o nosso nível de atenção através da noradrenalina, para além disto o sistema noradrenérgico também se encontra diretamente ligado à obtenção de memórias que foram importantes e estimulantes para o indivíduo [31][33][34].

A nível serotoninérgico sabemos que serotonina tem o importante papel de regular funções comportamentais como o apetite, o sono, a libido, resposta a dor entre os demais [32][33][36].

Estudos evidenciam que, em pacientes diagnosticados com depressão a atividade dos recetores 5-HT que são responsáveis por captar a serotonina é mais baixa que o normal, o que leva à depleção total dos transportadores de serotonina levando ao aparecimento dos sintomas de depressão [36][37].

A nível dopaminérgico a dopamina é um neurotransmissor associado ao bem-estar, motivação e concentração [32]. Em pacientes depressivos pode ocorrer a rutura de neurónios dopaminérgicos, bem como problemas nos recetores de dopamina, levando a uma menor ligação do transportador de dopamina ao recetor, bem como ao aumento do tempo de ligação pós-sináptica entre recetores de dopamina originando uma diminuição dos níveis de dopamina, que tem efeitos a nível do mecanismo de recompensa do organismo, alterando a sensação de bem-estar, motivação e concentração do indivíduo [35][38][39].

Tendo isto em conta, a hipótese das monoaminas propõe que a existência de uma menor quantidade destes neurotransmissores fundamentais na regulação de diversos aspetos importantes do nosso humor, leva por sua vez a um menor processo de neurotransmissão, tendo como consequência o desenvolvimento de depressão [32]. Este menor número de neurotransmissores deve-se em grande parte a dois fatores, um é aumento da ação das monoaminas oxidases na fenda sináptica, algo que se verifica em indivíduos deprimidos, outro é a

resposta ao stress apresentada por alguns neurotransmissores, que quando submetidos a altos níveis de stress induzem a resposta fisiológica de diminuição da síntese de neurotransmissores [32] [33].

Estudos evidenciam ainda que, em pacientes com depressão pode ocorrer uma reação inflamatória devido a ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) [40], esta ativação pode dever-se a diversos fatores, tanto genéticos como ambientais, pois provém de uma resposta a um estímulo que é interpretado pelo organismo como uma ameaça, a ativação do eixo HPA leva à libertação de glucocorticoides para a corrente sanguínea bem como à ativação do NF-kb [41][42], sendo que estes por sua vez vão exercer um papel pró-inflamatório através da mobilização de células do sistema imunitário, ou seja, ocorre a ativação de macrófagos e monócitos o que leva a um aumento da secreção de diversos mediadores pró-inflamatórios, como o fator de necrose tumoral(TNF- α) e interleucinas (IL) como IL1, IL6 [40][41][42]. Este quadro inflamatório é uma das diversas hipóteses para o desenvolvimento de depressão, pois está presente em muitos dos pacientes e a neuroinflamação tem consequências como a neurodegeneração e stress oxidativo crónico [40][41][42][43].

Tendo em conta o ponto anterior, refere o desenvolvimento de um quadro inflamatório, bem como o stress fisiológico que se encontra presente no desenvolvimento de depressão, podemos afirmar que temos as condições necessárias para o desenvolvimento de stress oxidativo [43][44]. Podendo este ser também uma consequência da neuroinflamação, tendo em conta a natureza do cérebro que é propício a ser alvo de espécies reativas do oxigénio e do dano provocado pelas mesma devido ao seu elevado consumo de oxigénio e alta taxa metabólica [39], podemos dizer que o desenvolvimento de stress oxidativo acaba por ter um papel igualmente importante na neurodegeneração [37][41], inflamação entre outros, que representa então a possibilidade do desenvolvimento de depressão [43][44].

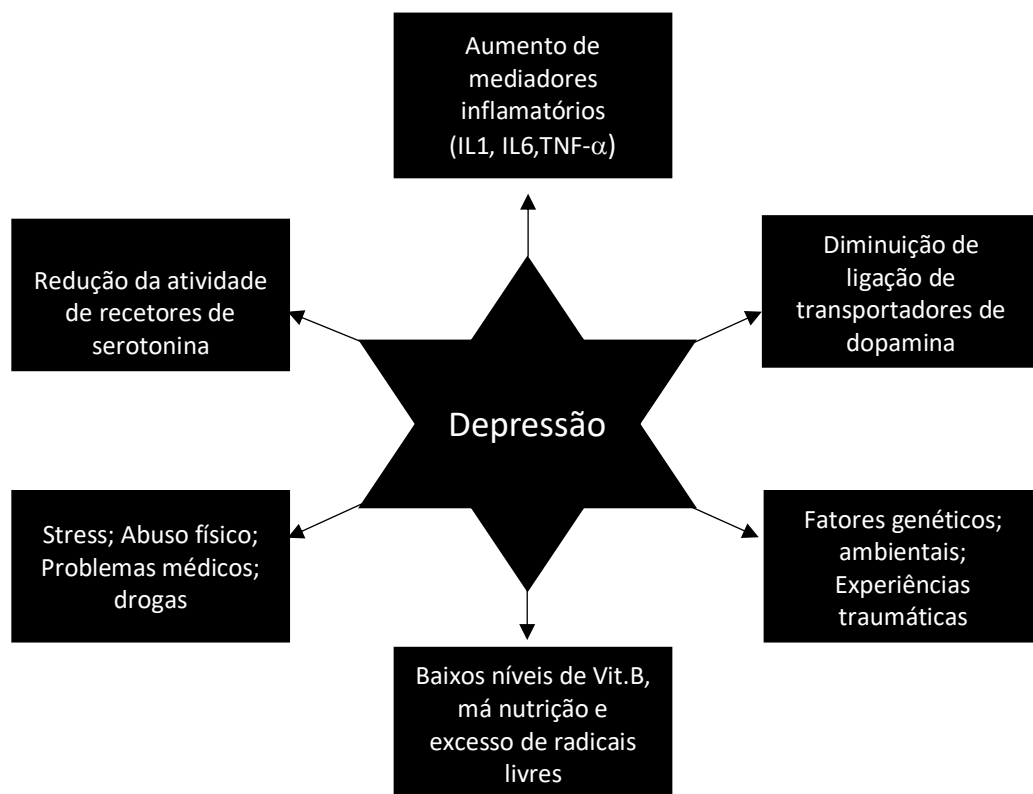


Figura 2 – Esquema da fisiopatologia da depressão

1.3. Tratamento da depressão

Existem diversos tratamentos para a depressão desde a psicoterapia até a terapia medicamentosa. Na terapia medicamentosa existem diversos fármacos que estão presentes nas guidelines para o tratamento da depressão dependendo do diagnóstico que foi realizado, se depressão leve, moderada ou grave. Após o diagnóstico ocorre todo um processo de seleção do antidepressivo mais adequado para o paciente ^[45], pois cada indivíduo reage de forma díspar à terapia com diversos antidepressivos, fazendo com que o resultado da terapia possa variar de acordo com o antidepressivo escolhido ^[45] ^[46].

A terapêutica deve ser personalizada de acordo com determinadas preferências do utente, isto porque a terapêutica medicamentosa com antidepressivos apresenta em diversos casos efeitos secundários notórios e indesejados, por consequência é importante discutir estes fatores com o paciente de forma a que o mesmo possa realizar uma escolha informada ^[45], visto que muitos dos efeitos secundários, caso do aumento de peso, diminuição da libido entre outros, podem agravar o quadro depressivo e levar à diminuição de autoestima e motivação, sendo que o objetivo da terapêutica é precisamente o oposto ^[45] ^[47].

Existem diversos tipos de antidepressivos com mecanismo de ação diferentes ^[45]. Dentro da classe de antidepressivos existem os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRIs) onde se encontra fármacos como sertralina, fluoxetina, escitalopram, estes fármacos atuam de uma forma muito resumida como o nome indica inibindo a recaptação de serotonina, fazendo assim com que haja uma maior concentração deste neurotransmissor no organismo, este que é responsável pela regulação do humor ^[45] ^[48].

Antidepressivos tricíclicos, caso da amitriptilina utilizado em casos de depressão moderada a severa, estes fármacos aumentam os níveis de serotonina e noradrenalina contribuindo para uma maior sensação de bem-estar ^[49].

Inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina (SNRIs) como a venlafaxina ou duloxetina, tal como os antidepressivos tricíclicos estes fármacos também aumentam as concentrações de serotonina e noradrenalina no organismo, contudo com um mecanismo de ação diferente que contém menos efeitos secundários e por sua vez também é mais eficaz que os SSRIs ^[50].

Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAO) foram os primeiros antidepressivos a ser desenvolvidos, utilizados também para outras patologias do sistema nervoso ^[51]. A monoamina oxidase é responsável por degradar diversos neurotransmissores como a serotonina ou dopamina, o que os IMAOs fazem é bloquear a ação desta enzima e assim ter mais destes neurotransmissores disponíveis. Contudo foram substituídos por fármacos mais recentes e mais seguros e são opção apenas quando todos os outros já foram utilizados e falharam ^[51].

1.4. Desmame:

Após a terapêutica com antidepressivos em todo o processo de luta contra a depressão existem certos momentos em que o paciente pode ter de deixar a medicação ^[52]. A retirada da medicação pode acontecer por esta ter apresentado o efeito desejado de tratar o paciente e entende-se assim que está na altura de deixar o tratamento, pois o paciente já não o necessita, ou então, porque é necessário realizar uma paragem com certo

antidepressivo, devido à relação risco-benefício já não ser a melhor para o utente, por exemplo devido ao uso prolongado do fármaco sendo necessário realizar outra abordagem [52][53].

O processo deve ser realizado com a ajuda e orientação de um médico para que o desmame ocorra da forma mais simples e segura possível, conseguindo-se assim evitar sintomas de desmame, sendo que estes acontecem em cerca de 20% dos casos. Deve-se ter em conta até um possível retrocesso na melhoria da depressão por se apressar a retirada do antidepressivo [54].

O processo de desmame e a sua duração varia com diversos fatores, são esses fatores que o médico através de consulta com o paciente deve ponderar para poder assim tomar a decisão correta e adaptada a cada caso [52]. Fatores como, o antidepressivo que era utilizado, sendo que existem certos antidepressivos que provocam sintomas de desmame com maior frequência que outros; a duração da terapia com o antidepressivo, visto que uma pessoa que já efetua a toma durante anos terá um processo muito mais longo, pois a dependência do organismo naquela substância é muito maior, tudo isto deve ser avaliado e posto em consideração [52][53]. Por isso, num processo com acompanhamento e pensado para o bem do utente, deve ocorrer uma diminuição gradual da dose de antidepressivo a um ritmo confortável para o utente ao longo do tempo até que este o deixe por completo, para desta forma se evitar sintomas associados ao desmame [52].

Tabela 3 – Apresentação de sintomas de desmame [52].

Sintomas Físicos	Sintomas de Sono	Sintomas Emocionais
Náuseas	Insónias	Ansiedade
Cefaleias	Sonhos vívidos	Depressão
Tonturas	Pesadelos	Pânico/Ataque de pânico
Dor abdominal	Aumento de sonhos	Agitação
Diarreia		Irritabilidade
Fadiga		Alterações de humor
Sintomas de gripe		
Sensações de choques		
Perda de apetite		
Distúrbios visuais		
Suores		
Tremores		
Palpitações		
Acúfenos		

1.5. Suplementação na depressão.

Existem diversos artigos que falam e demonstram que a toma de suplementos alimentares traz benefícios a pessoas que se encontram em quadros de depressão proporcionando melhoria de sintomas, sendo que muitas pessoas tentam métodos não medicamentosos em primeira instância para resolver o seu quadro depressivo se ligeiro [55].

Dentro da suplementação temos a suplementação com ácidos gordos polinsaturados (PUFAs), onde encontramos o ómega-3 e os seus derivados ácidos Eicosapentaenóico (EPA) e o ácido Docosahexaenóico (DHA), temos ainda suplementação com vitamina D, B12, e outros minerais, com probióticos [55]. Contudo neste trabalho será na suplementação com PUFAs que estará o foco principal, em explorar o seu papel para

diminuição dos sintomas de depressão e a sua contribuição no desmame de antidepressivos para diminuir sintomas de desmame, mimetizar e potenciar o efeito dos antidepressivos [39][55].

Os ácidos gordos polinsaturados derivados do ômega-3 há muito que têm sido considerados como essenciais para o desenvolvimento cerebral, estando relacionados com melhorias no desempenho cerebral e também no processo cognitivo [56]. Existem diversos estudos que relacionam uma maior concentração de ômega-3 com um aumento na produção de neurotransmissores e melhorias em vários problemas neurológicos, já níveis baixos de ômega-3 demonstraram levar a problemas no funcionamento do cérebro, a uma má capacidade de memorização e alteração a nível do funcionamento da membrana cerebral [57][58].

No que toca à depressão existe evidência científica que muitos dos pacientes que apresentam um quadro clínico de depressão têm níveis de ômega-3 e PUFA's menores que pacientes saudáveis, por essa razão efetuou-se pesquisas para se verificar se a suplementação com ômega-3 e seus derivados PUFA's, EPA e DHA, em pacientes com depressão não seria benéfica tendo em conta a importância que estes ácidos gordos têm a nível cerebral [39][56].

Estes dois componentes dos PUFA's, o EPA e o DHA, demonstram ser dos principais responsáveis por estes efeitos antidepressivos dos PUFA's e imprescindíveis para os mesmos [59]. No entanto, cada um apresenta funções distintas na sua forma de atuação no quadro depressivo, uma vez que o EPA demonstra efeitos mais marcados a nível do quadro inflamatório e o DHA na regulação da fluidez das membranas [57][59].

Um estudo de Medhi *et al* 2023 [60], queria comprovar os efeitos antidepressivos provenientes da utilização de ômega-3 e por isso testou em pacientes durante um período de tempo 3 planos terapêuticos diferentes, um apenas com suplementação de ômega-3, outro utilizando antidepressivo de forma isolada e por a combinação de ambos. Chegando à conclusão que em pacientes que realizaram a terapêutica combinada de ômega-3 com fármacos antidepressivos apresentavam resultados a nível do controlo de sintomas de depressão muito melhores que os restantes pacientes [60].

Um outro estudo Thurfah *et al* 2022 [55], uma meta-análise que fala das vantagens da suplementação a nível da dieta e da utilização dos ácidos gordos polinsaturados reuniu dados de 12 estudos que testavam a hipótese de suplementação com este grupo para tratamento ou melhoria dos sintomas depressivos, em que 8 desses estudos demonstraram evidências clínicas diretas de que a suplementação era benéfica não só a minimizar os sintomas de depressão, mas também em melhorar a escala de depressão do doente [55].

Sendo assim possível verificar que dentro da comunidade científica existem evidências que PUFA's do ômega-3 apresentam certas propriedades antidepressivas, sendo que essas mesmas propriedades não se encontram para já completamente compreendidas, quer em mecanismo de ação quer em dose necessária para que os PUFA's apresentem esses benefícios em pacientes com depressão e distúrbios neurológicos. Contudo existem diversas teorias e hipóteses que tentam explicar a forma como os PUFA's atuam no organismo e por consequente na depressão.

1.6. Possíveis mecanismos de ação dos PUFA's na depressão.

Como referido anteriormente o desenvolvimento da depressão é multifatorial, para além de fatores sociais e de desenvolvimento entram também fatores fisiopatológicos que estão presentes na etiologia da

depressão e com isso traz possíveis mecanismos de ação nos quais os PUFAs podem incidir para melhoria dos sintomas e que de certa forma mimetizam também efeitos de antidepressivos.

Em relação ao sistema dopaminérgico acredita-se que os PUFAs têm a capacidade de elevar a expressão do recetor dopaminérgico a nível do córtex frontal, sendo que a dopamina é um dos neurotransmissores responsáveis pela sensação de bem-estar e também estabilizador do nosso humor, logo esta elevação acaba por ajudar na regulação do estado de espírito do paciente ajudando na depressão [39][56][57].

Relacionado com a serotonina, que é importante a nível do quadro depressivo, certos autores acreditam que uma dieta pobre em ómega-3 (PUFAs) leva a uma disfunção ao nível da ativação da serotonina, que tem um papel influente nos sintomas de depressão, por essa mesma razão a suplementação com PUFAs apresenta vantagens para diminuir esta possibilidade, fazendo com que haja uma maior quantidade de serotonina ativada e pronta para ser captada pelo organismo, sendo que aumentar os níveis deste neurotransmissor é também um dos mecanismos de ação dos antidepressivos [37][39][56].

Em pacientes com depressão como referido anteriormente é visível a presença de uma reação neuroinflamatória com produção de mediadores inflamatórios como citocinas, TNF- α , interleucinas como IL1 e IL6 entre outros [60][56], os ómeegas tem a capacidade de inibir em certas partes a cascata de inflamação através da inibição da produção de mediadores inflamatórios, diminuindo assim a neuroinflamação, para além que os PUFAs derivados do ómega-3 são também importantes precursores de mediadores de pró-resolução especializados, como lipoxinas e resolvinas entre outros mediadores especializados em resolução da inflamação. Os PUFAs apresentam também outros mecanismos de resolução de inflamação como aumento da expressão do fenótipo M2 de macrófagos e a regulação de fatores de transcrição nuclear [38][57][61].

Os PUFAs têm também ação sobre o stress oxidativo que como vimos pode ser uma das eventuais causas de depressão [44][62]. Os PUFAs têm a capacidade de regular a membrana das células e a membrana mitocondrial, através da alteração da composição dos fosfolípidos da membrana, bem como a alteração da mobilidade da mesma, sendo que à nível mitocondrial os PUFAs tem a capacidade de regularização do potencial de membrana que por sua vez vai influenciar o processo de respiração mitocondrial, o que apresenta efeitos a nível da diminuição do stress oxidativo [62][63]. Acredita-se que os PUFAs apresentam a capacidade de levar ao aumento da função antioxidante do organismo através do aumento glutatona-peroxidase e da atividade da superóxido dismutase [44][56][57][62].

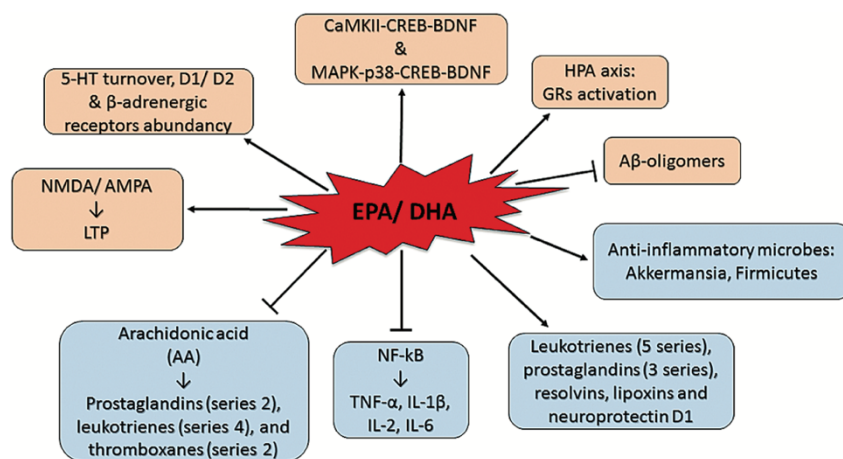


Figura 3 – Efeitos dos PUFAs EPA e DHA na resolução da depressão [64]

1.8, Papel PUFA de ómega-3 no processo de desmame de antidepressivos.

Como referido anteriormente, foram realizados diversos estudos para tentar de facto entender se os PUFA têm capacidade de diminuir os sintomas de depressão, sendo que a maioria dos estudos realizados demonstram que os PUFA trazem de facto benefícios no controlo dos sintomas de depressão.

Olhando com atenção ao estudo que foi referido anteriormente de Medhi *et al* 2023 ^[60], estudo observacional realizado ao longo de dois anos no sul da Índia que incluiu 165 pacientes, entre os quais havia pacientes com sintomas de depressão ligeiros e moderados, que foram classificados utilizando a escala de classificação de depressão Hamilton (HDRS) ^[65]. Pacientes com um score na escala HDRS entre 8 e 13 eram classificados com sintomas ligeiros e pacientes com score entre 14 e 18 classificados como apresentando sintomas moderados de depressão^[35]. Os pacientes para a realização do estudo foram divididos em 3 ramos com cerca de 55 pacientes, no ramo-1 os pacientes apenas tomavam suplementação PUFA de ómega-3 diária (500mg), ramo-2 os pacientes realizavam somente terapia com antidepressivo de agente único (sertralina, escitalopram ou fluoxetina), ramo-3 os pacientes realizavam terapêutica combinada de antidepressivo com suplementação de PUFA de ómega-3(500mg + 500mg). O estudo concluiu que em pacientes cuja a utilização de antidepressivos juntamente com suplementação de PUFA do ómega-3 (DHA e EPA) apresentaram uma melhoria muito mais significativa a nível da severidade dos sintomas em relação aos pacientes tratados com agentes antidepressivos isolados ou suplementos de ómega-3 isolados. Esta avaliação realizada através das pontuações da HDRS, afirmando que a utilização conjunta de agente antidepressivo, seja ele qual for, com suplementos à base de ómega-3 ajuda a tratar a severidade dos sintomas e do estado depressivo do paciente ^[60].

Um estudo de 2018 Jahangard *et al* ^[66], foi realizado para demonstrar a influência da suplementação com ómega-3 em pacientes com quadro depressivo “major”, (estes pacientes não estavam incluídos no estudo de Medhi *et al* 2023^[60]) em diversos fatores como controlo do sono, do estado depressivo, regularização do estado emocional e ansiedade. Para este estudo foram recrutados um total de 50 pacientes tratados com sertralina, sendo que a sua distribuição foi realizada de forma aleatória e divididos em 2 grupos, grupo 1 realizava terapêutica com ómega-3 PUFA e o grupo 2 realizava a toma de placebo. O estudo teve a duração de 12 semanas, sendo que ao longo das semanas os pacientes eram avaliados do seu estado depressivo com a utilização da escala de depressão de Montgomery-Asberg ^{[66][67]}.

Os resultados obtidos demonstraram que os pacientes do grupo 1, em comparação com os pacientes do grupo 2, obtiveram melhorias mais significativas, não só no quadro depressivo, mas também nos restantes parâmetros como, na ansiedade, insónias, controlo emocional entre outros. Foi concluído, então que a suplementação adjuvante da terapia com antidepressivo demonstrou melhorias significativas em todos estes parâmetros ^[66].

Com as conclusões dos estudos é possível levantar uma questão porque não a utilização de suplementação com PUFA num processo de desmame de antidepressivos?

O processo de desmame de um antidepressivo como referido anteriormente é por si só um processo stressante, que provoca ansiedade e muitas vezes um sentimento de mal-estar no paciente devido à incerteza associada ao processo, isto não só derivado do fator psicológico do desmame, bem como da diminuição da dosagem e paragem da toma do antidepressivo que ajudava a estabilizar e melhorar o humor e bem-estar do paciente [52][53]. Para além disso, o processo de desmame pode levar ao desenvolvimento de sintomas de desmame que já foram mencionados, sendo que estes dificultam todo decurso do processo [52].

Tendo em conta a literatura e o facto de existir evidência científica que os PUFAs derivados do ómega-3 trazem benefícios para pessoas que se encontram diagnosticadas com estados depressivo, sendo estes benefícios notórios tanto de forma isolada, mas essencialmente em terapêutica combinada com antidepressivos, faz sentido relacionar que pacientes que se encontram a realizar um desmame de um antidepressivo em que toda a terapia foi realizada com o fármaco de forma isolada, vão beneficiar da inclusão da suplementação com PUFAs como o EPA e DHA durante o processo, uma vez que os PUFAs por si só tem funções a nível do sistema nervoso central e em certos processos fisiológicos como na redução da neuroinflamação^[61], ou controlo do stress oxidativo^{[44][62]}, que têm influência a nível dos sintomas da depressão, mas é essencialmente as evidências demonstradas na terapêutica combinada^{[60][68]}, que fazem com que a inclusão dos PUFAs no processo de desmame seja uma mais-valia, uma vez que com a redução gradual da dose do fármaco a introdução da suplementação vai fazer com que ocorra uma otimização da menor dosagem, tornando assim possível que os efeitos antidepressivos se mantenham ou não diminuam de forma repentina apesar da menor dosagem de antidepressivo.

A dosagem diária de PUFAs, segundo a literatura e ensaios clínicos desenvolvidos, que apresenta maior probabilidade de levar a este efeito antidepressivo e para melhoria e otimização dos efeitos da menor dose de antidepressivo deve-se enquadrar entre os 500mg e 2000mg^{[35][69]}, sendo que de preferência uma razão de percentagem entre a constituição de EPA e DHA de 60/30^[41]. Estes valores de dosagem encontram-se em muitos suplementos alimentares a base de PUFAs comercializados e disponíveis, encontrando-se dentro das dosagens seguras pela “European Food Safety Authority” (EFSA)^[70].

Para além que os PUFAs demonstraram ter efeitos a nível do organismos como controlo de ansiedade, regularização do estado emocional, ajustes dos padrões de sono^[67], tudo isto são sintomas de desmame e por essa razão estaria a contribuir diretamente para diminuição dos mesmos, uma vez que a utilização dos suplementos apresenta também uma grande vantagem a nível da relação risco-benefício, pois não provocam habituação nem grandes preocupações a nível de toxicidade, sendo assim uma escolha segura.

1.9. O papel do farmacêutico no desmame:

O farmacêutico enquanto profissional de saúde tem a responsabilidade perante a sociedade de contribuir para o bem-estar e certificar-se da saúde dos utentes com os quais tem contacto, sendo por isso indispensável que o farmacêutico esteja atento a sinais e sintomas que o possam alertar que certo utente necessita de ajuda ou de aconselhamento^[71].

No caso da depressão e em específico no desmame esta responsabilidade ética do profissional farmacêutico adquire ainda outra dimensão, sendo que em muitos casos é o farmacêutico o primeiro e o único contacto com profissionais de saúde que os utentes dispõem durante meses, colocando então a responsabilidade no farmacêutico de garantir nos casos de desmame que o mesmo decorra sem grandes problemas e sinais de alerta, uma vez que é uma situação delicada em termos de saúde mental [72]. O farmacêutico pode e deve servir como ouvinte das queixas e problemas do utente, bem como deve aconselhar consoante o seu conhecimento o melhor para o mesmo, daí a importância da constante atualização das capacidades e de adquirir novos conhecimentos numa área em constante evolução [71][72].

Em casos de desmame e com base no conhecimento e evidências científicas apresentadas anteriormente, o farmacêutico pode aconselhar os suplementos alimentares a base de PUFA's com o objetivo de auxiliar no processo de desmame, de forma a diminuir os efeitos negativos sentidos pelo utente que diminuem a sua qualidade de vida e bem-estar num momento difícil e de superação para o mesmo. O farmacêutico apresenta assim um papel essencial no “outcome” do processo de desmame de um paciente com terapêutica antidepressiva.

1.10. Conclusão

Os ácidos gordos polinsaturados do ómega-3 há muito que se revelam fundamentais nos processos cognitivos e na manutenção da boa função cerebral, podem ser obtidos de forma natural, através da alimentação, contudo raramente nas doses necessárias até para um bom funcionamento cerebral, muito menos para que apresente efeitos antidepressivos.

Com base nas evidências científicas produzidas pela comunidade científica em busca do conhecimento e das provas que demonstram que efetivamente os PUFA's apresentam efeitos antidepressivos e podem inclusive auxiliar no processo de desmame, a suplementação dos mesmos demonstra-se como uma ajuda preciosa e útil em momentos em que o utente mais precisa de apoio, sendo uma alternativa completamente segura nas doses demonstradas eficazes para o efeito.

Assim, é possível concluir que a suplementação com PUFA's é algo que pode ser aconselhado pelos farmacêuticos com o objetivo de melhorar a qualidade de vida dos utentes e facilitar o processo de desmame de antidepressivos em pacientes com esta terapêutica.

Tema 2 – Tadalafil na população feminina diabética no tratamento da síndrome de bexiga hiperativa.

Contextualização

No decorrer do meu estágio em farmácia comunitária, deparei com um atendimento em que uma paciente do sexo feminino trazia uma receita médica destinada a mesma que continha tadalafil, surgiu a curiosidade do porque que o médico teria prescrito para a utente este medicamento que é por norma utilizado para o tratamento da disfunção erétil em homens e que no próprio RCM do fármaco está explícito que o mesmo não se encontra indicado para a utilização em mulheres ^[73].

Reparei que a utente apresentava na mesma receita fármacos para o tratamento e controlo da diabetes, por essa mesma razão, após um período de pesquisa encontrei que o tadalafil trazia benefícios no controlo da síndrome de bexiga hiperativa, sendo a população diabética uma das mais atingidas por este problema decidi então explorar este tema.

2.1. Introdução

A síndrome de bexiga hiperativa (SBH) é uma perturbação neuromuscular que provoca a contração do músculo da bexiga durante o processo de armazenamento de urina, ou seja, na SBH são enviados sinais do sistema nervoso para os músculos da bexiga responsáveis pela micção, mesmo quando a bexiga não se encontra preenchida, o que leva a contrações da bexiga e urgência miccional ^{[74][75][76]}.

A SBH não é em si uma doença, corresponde sim a um conjunto de sintomas urinários tais como urgência miccional, incontinência e noctúria, isto sem outro quadro clínico que possa explicar estes sintomas. É possível fazer uma classificação de SBH de duas formas, quando esta é “dry”, ou seja, quando existe vontade miccional, mas não ocorre libertação de urina, a pessoa ainda tem algum controlo e SBH “wet”, isto é, quando ocorre incontinência urinária juntamente com os restantes sintomas ^{[74][77]}.

Estima-se que cerca de 12% da população mundial sofre de SBH ^[75], existindo evidências que esta é mais prevalente no sexo feminino em comparação com o sexo masculino ^[77], a SBH diminui e de forma acentuada a qualidade de vida, sendo reportado também que aumenta o risco de depressão devido a fatores como, o sentimento de culpa e vergonha pelo facto de não conseguir controlar a vontade miccional em diversas alturas tais como, no trabalho, no lazer impactando até a vida sexual das pessoas que sofrem da síndrome ^{[74][76][78]}.

São diversos os fatores que podem contribuir para o desenvolvimento de bexiga hiperativa, o aumento da idade, doenças que afetam o cérebro e o sistema nervoso como esclerose múltipla, doença de Parkinson, eventos como AVC também pode desencadear SBH ^{[74][76]}, bem como diabetes mellitus que aumenta de forma considerável a possibilidade de desenvolver SBH ^{[74][78]}.

Condições físicas como hiperplasia benigna da próstata, infecções recorrentes do trato urinário, cirurgia pélvica e prolapso de órgãos pélvicos a nível do sexo feminino são fatores que apresentam igualmente um papel preponderante no desenvolvimento de SBH [74] [77].

2.2. Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico da SBH é realizado integrando vários processos, desde diálogo com um médico especialista, para que assim seja possível compreender o histórico pessoal, quais os sintomas e a duração dos mesmos, bem como o impacto do problema no cotidiano do paciente, tendo assim em conta todos os fatores para alcançar um diagnóstico mais preciso. O processo seguinte passa pela realização de exames físicos a nível abdominal, do reto e dos órgãos localizados na região pélvica, exames neurológicos também podem ser realizados se o médico tiver suspeitas que alguma perturbação neurológica se encontra na origem do problema, exames a urina e exame de ultrassom na bexiga podem ser também realizados como testes suplementares para aumentar a precisão do diagnóstico [74][77][78].

O médico pode solicitar uma avaliação mais prolongada, através de um registo da frequência urinária por parte do utente durante algumas semanas, com isto conseguir informação relevante para realizar a fase posterior que é o tratamento.

Após o diagnóstico segue-se então o tratamento, este que pode englobar tanto mudanças no estilo de vida, como a utilização de medicação ou procedimentos cirúrgicos.

Ao nível de alterações do estilo de vida são necessárias mudanças de hábitos alimentares, retirando alimentos que provocam alterações ao nível vesical como o chá, café, álcool e picantes, as alterações podem passar também por treino vesical, com exercícios que contribuem para relaxar a musculatura, bem como exercícios e hábitos para tentar controlar a urgência miccional, como atrasar os períodos de micção, manter uma rotina miccional entre outros [74][76].

Existem certos procedimentos que contribuem para o tratamento de SBH, procedimentos neuromodeladores, como aplicação de estímulos elétricos a nível nervoso na comunicação que é realizada entre o cérebro e a bexiga, melhorando a comunicação nervosa para o bom funcionamento vesical, para além deste procedimento existe também a utilização de injeções de toxina botulínica ou botox, que tem uma ação relaxante a nível da musculatura vesical [76].

A nível farmacológico são diversos os fármacos com a capacidade de relaxar o músculo da bexiga tais como, fármacos anti-muscarínicos e beta-3 agonistas, como o mirabegron [76][77].

Fármacos antagonistas dos recetores muscarínicos, como é o caso darifenancina, atuam impedindo que a acetilcolina, que é responsável pela contração do músculo detrusor vesical, se ligue aos recetores muscarínicos presentes no mesmo, no caso da darifenancina o recetor M3 que é o subtipo que maior controlo apresenta sobre o músculo [77][79]. Este grupo terapêutico é constituído essencialmente por amins terciárias, exemplo da darifenancina e quaternárias como o tróspio, sendo que ambas apresentam vantagens e desvantagens, as amins terciárias como apresentam maior lipofilia, menor carga e menor tamanho têm facilidade de atravessar a barreira hematoencefálica, permitindo uma maior eficácia com menores doses. Já as amins quaternárias, como apresentam menor lipofilia e maior massa molecular, têm maior dificuldade em

atravessar a barreira hematoencefálica, contudo isto minimiza a quantidade e severidade dos efeitos secundários [77][79].

Fármacos B3-agonistas como o mirabegron, promovem o relaxamento do músculo vesical através da sua atividade seletiva nos recetores Beta-3 adrenérgicos, isto através do aumento da adenosina monofosfato cíclica (AMPC) que vai ter o efeito relaxante da musculatura, permitindo assim que a fase de armazenamento da urina ocorra sem problemas [77][80].

2.3. Ciclo de micção e hipóteses de SBH

O ciclo normal de micção é compreendido em 2 fases, a fase de armazenamento e a fase de micção propriamente dita [81]. A fase de armazenamento é controlada através do sistema nervoso simpático, este que promove o relaxamento do músculo detrusor vesical que faz parte da musculatura lisa através da adenilil ciclase-AMPC nos recetores beta-3 [81]. Para ocorrer a micção após o enchimento da bexiga é necessário a contração do músculo detrusor vesical que é desencadeada pela libertação acetilcolina através do sistema nervoso parassimpático, que ativa os recetores muscarínicos como o M2 e M3 presentes no detrusor [81][82].

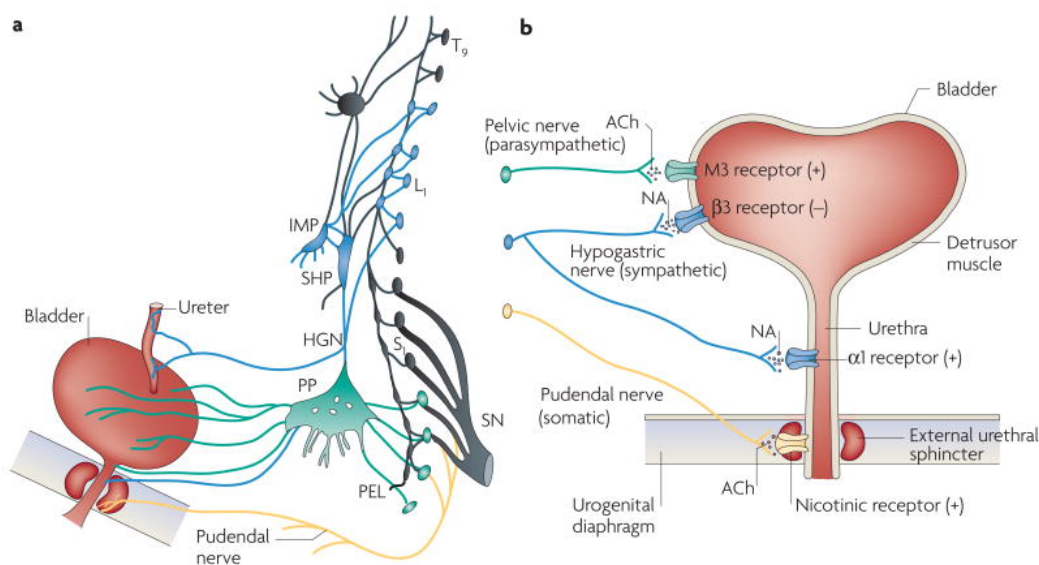


Figura 4 – Constituição das vias eferentes do trato urinário [83]

A nível da SBH existem diversos fatores que influenciam e podem levar ao desenvolvimento da mesma. Contudo, falando do ponto de vista fisiopatológico, existe a hipótese de uma teoria neurogénica que se encontra relacionada com a diminuição de impulsos nervosos inibitórios e o aumento dos impulsos excitatórios dos neurónios aferentes presentes na bexiga. O que provoca este desequilíbrio ainda não é totalmente compreendido, contudo o lado multifatorial do desenvolvimento de SBH poderá ser a razão, uma vez que o organismo apresenta grande plasticidade neuronal para se adaptar a diversas situações. Por isso fatores como doenças, lesões, fatores ambientais e condições como isquemia periódica na bexiga podem

desencadear estas alterações do impulso nervoso que acabam por levar a uma hiperatividade do músculo detrusor vesical e à vontade miccional como resultado^{[82][84]}.

A teoria miogénica apresenta a possibilidade para a hiperatividade do músculo detrusor vesical devendo-se a este se tornar mais suscetível à estimulação colinérgica, resultando na hiperatividade ^[84], isto pode ocorrer através de um mau funcionamento intrínseco do músculo detrusor, uma vez que situações de contração acontecem de forma espontânea através da atividade normal de um indivíduo perante a força aplicada pela parede abdominal ^[85]. Outra possibilidade da teoria são as alterações da contratilidade da musculatura vesical por doença ou outros fatores que afetam as concentrações de Ca^{2+} , uma vez que ele está presente na atividade contrátil, sendo importante no acoplamento da acetilcolina nos recetores muscarínicos e portanto alterações do nível de Ca^{2+} pode tornar o músculo mais sensível a estimulação colinérgica, levando a hiperatividade do músculo e desenvolvimento de SBH ^{[85][86]}.

2.4. Diabetes mellitus e bexiga hiperativa

A doença de diabetes mellitus é um fator de risco independente para o desenvolvimento de SBH ^{[87][88]}, estimando-se que a prevalência de bexiga hiperativa na população diabética seja o dobro da prevalência do resto da população ^[89]. Entre os pacientes diabéticos são os pacientes com diabetes mellitus tipo 2 que mais sofrem com complicações a nível vesical ^{[88][89]}.

Problemas como inflamação sistémica, neuropatia diabética, síndrome metabólica, e quadros de isquemia estão na origem do desenvolvimento deste problema em doentes diabéticos levando a desregulações do sistema nervoso, que como vimos tem impacto ao nível do controlo do relaxamento do músculo vesical, sendo assim possível afirmar que a fisiopatologia da SBH em doentes diabéticos é multifatorial ^{[87][88][90][91][92][93]}.

A inflamação sistémica sendo no caso de pacientes com diabetes mellitus muitas vezes crónica ^[87], assume um papel importante no desenvolvimento de SBH, pois num quadro de diabetes mellitus tipo 2, sendo este o mais afetado pela SBH, existem diversos mecanismos possíveis de explicar a resistência à insulina e consequente síndrome metabólico ^[92], como o stress oxidativo, toxicidade lipídica e stress a nível do retículo endoplasmático, como algumas das explicações. Estas levam ao desenvolvimento de um quadro inflamatório com aumento de citocinas pró-inflamatórias como IL1 e IL6 e até mesmo de TNF- α e proteína C reativa ^[92], sendo este mecanismo responsável por diversas patologias associadas aos diabetes, entre elas a SBH, devido a todo o processo inflamatório que origina morte de tecidos ^[87], remodelação de matriz extracelular acabando por levar a uma alteração do funcionamento vesical com hiperatividade do músculo detrusor ^{[88][90][92]}.

A resistência à insulina apresenta-se também como um problema, uma vez que evidências demonstram que esta ostenta um grande papel naquilo que é a regulação da musculatura lisa, através da via IRS/PI3K/AKT/eNOS que consequentemente tem efeitos a nível das concentrações NO/GMPc, que estão diretamente ligados ao relaxamento muscular, expondo assim um dos diversos fatores para a maior prevalência desta patologia em doentes diabéticos ^{[94][95]}.

A neuropatia apresenta igualmente um papel importante no desenvolvimento de SBH em doentes com diabetes, visto que estudos demonstram uma relação direta entre a presença de neuropatia em doentes diabéticos com o desenvolvimento de SBH ^[91]. O quadro de neuropatia diabética origina a disfunção da própria bexiga através de mecanismos como, diminuição da síntese do fator de crescimento nervoso ^[15], sendo este fundamental para o bom funcionamento neuronal, bem como danos neuronais que são potenciados ainda pelo quadro de isquemia crónica vesical, que se verifica em casos de neuropatia diabética ^{[90][92]}.

Com um quadro de neuropatia existe um deficiente transporte de impulsos nervosos devido a danos presentes nos axónios dos neurónios caracterizados por desmielinização dos mesmos ^{[96] [97]}, através de distúrbios metabólicos associados a presença e aumento de radicais livres que ativam a proteína quinase C, este aumento e ativação é provocado pelo excesso de açúcares como o sorbitol e frutose ^{[88][96]}. Ao nível das células Schwann ocorrem também distúrbios metabólicos que juntamente com os restantes mecanismos potenciam o stress oxidativo e todos os seus efeitos nefastos para o organismo ^[93].

Concluindo a neuropatia diabética, através de diversos mecanismos como stress oxidativo, isquemia e danos neuronais, é uma hipótese para o detrusor do músculo vesical apresentar elevada atividade levando assim a SBH em utentes diabéticos ^{[88][91][93]}.

2.5. Tadalafil

O tadalafil é um fármaco cuja utilização que consta no RCM é para o tratamento da patologia de disfunção erétil no sexo masculino, ele é um inibidor seletivo e reversível da fosfodiesterase tipo 5 que é a enzima responsável pela degradação da guanosina monofosfato cíclico ou GMPc ^[73].

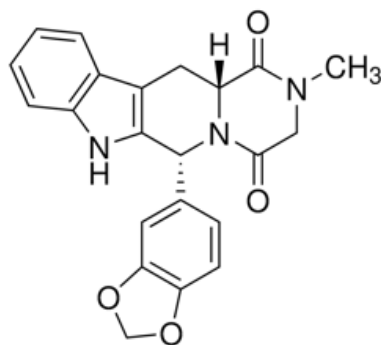


Figura 5- Estrutura química do Tadalafil ^[100]

O fármaco tem o efeito pretendido, pois durante a atividade sexual ocorre a libertação de óxido nítrico (NO) através das células endotélio do corpo cavernoso, o NO vai promover a formação de GMPc através da ativação da guanilato ciclase que transforma trifosfato de guanosina em GMPc, aumentando a sua concentração que leva ao relaxamento da musculatura lisa do corpo cavernoso, que aumenta o fluxo sanguíneo para o pénis promovendo a ereção ^{[73][98]}.

A fosfodiesterase tipo 5 (PDE5) encontra-se em maior concentração no corpo cavernoso, e como referido anteriormente esta enzima degrada GMPc, por isso ao ocorrer esta degradação impede-se toda a

cascata de eventos que promove o aumento do fluxo sanguíneo [98]. Por essa razão, a utilização de tadalafil e dos fármacos inibidores de PDE5 que apresentam estrutura semelhante ao GMPc vão competir com este para se ligar de forma competitiva a PDE5 impedindo assim a degradação do GMPc levando ao resultado terapêutico pretendido [98][99].

2.6. Tadalafil na síndrome de bexiga hiperativa

A utilização de tadalafil consta nas guidelines da European Association of Urology (EAU) para o tratamento de disfunções do trato urinário inferior em homens [101], e a sua utilização consta como terapia emergente no tratamento da SBH por parte da EAU [102][103][104]. A utilização de tadalafil na SBH pode ser recomendada em situações que os pacientes não responderam de forma positiva aos tratamentos mais tradicionais para a patologia, sejam eles tratamentos comportamentais, de alterações de estilo de vida como tratamentos medicamentosos, nestas situações avalia-se se a utilização de tadalafil para o tratamento da patologia não seria benéfico ao utente, considerando-se as vantagens e as desvantagens da utilização deste fármaco na SBH e a respetiva relação risco-benefício [104].

Através da utilização do tadalafil para o seu propósito inicial foi possível verificar que este apresentava outros efeitos principalmente a nível do sistema urinário, como tratamento de disfunções a nível do mesmo [105], diversos estudos realizados demonstraram esses efeitos do tadalafil no trato urinário inferior [99][106], muito devido ao facto da elevada expressão de fosfodiesterases do tipo 5 presentes no trato urinário regulando funções ao nível da musculatura lisa na bexiga e uretra [84][99][106]. Assim, perante as evidências o uso de tadalafil e dos inibidores de PDE5 para o tratamento de patologias do sistema urinário, apresenta-se como uma forte possibilidade utilizando o seu mecanismo de regulação do ciclo do NO e GMPc para melhorar sintomas de patologias urinárias entre elas a SBH.

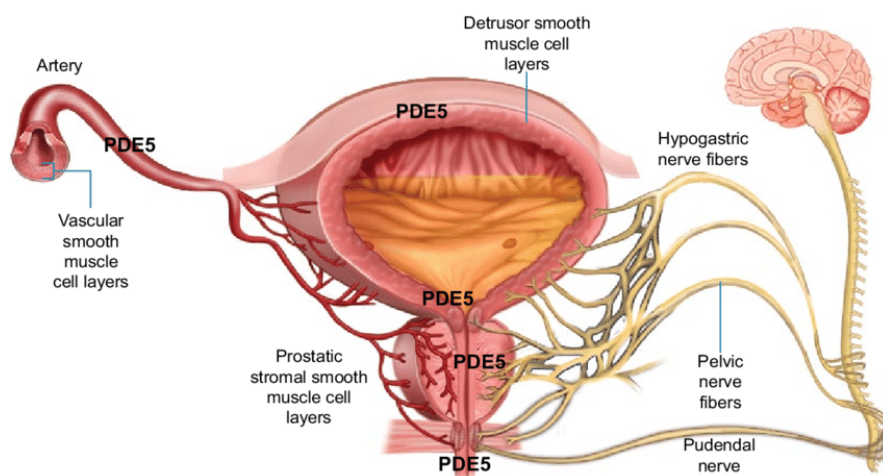


Figura 5 – Presença de PDE5 no músculo liso vesical [107]

Tendo estas evidências em mente foram realizados diversos ensaios clínicos para verificar a eficácia do tratamento de SBH com inibidores de PDE5, sendo confirmado que esta classe tem efeitos positivos a nível do

tratamento de patologias do trato urinário inferior, com e sem disfunção erétil e após lesão tecidual, bem como em patologias como a hiperplasia benigna da próstata [106][108][109].

Um estudo realizado por L'Dell Atti 2015 [110] que comparou o uso de tadalafil para o tratamento de SBH com a fesoterodina, que é um fármaco aprovado para o tratamento de SBH. Para isso, foram incluídos 108 pacientes diagnosticados com SBH que foram divididos em 2 grupos: grupo 1 com 56 pacientes tratados com 5 mg de tadalafil uma vez por dia; grupo 2 com 52 pacientes tratados com fesoterodina 8mg uma vez ao dia.

Ambos os grupos foram acompanhados por um período de 12 semanas, sendo que teriam que manter um diário miccional que apresentariam em cada uma das visitas programadas às 4 e 12 semanas. O tadalafil apresentou melhores resultados e eficácia no tratamento da patologia em comparação com fesoterodina, bem como melhorou outros parâmetros como a qualidade de vida [110].

Pensado na SBH e quais os fatores do risco para SBH rapidamente chegamos a duas condições que aumentam a probabilidade e a prevalência desta síndrome, uma é a presença de diabetes mellitus, como foi referido anteriormente principalmente com o tipo 2 a assumir um grande risco, e outro fator é o gênero sendo que as mulheres apresentam uma maior probabilidade de desenvolver SBH em comparação com os homens. Por isso, tendo em conta a melhoria dos sintomas de SBH em homens que apresentavam disfunções do trato urinário inferior, com a utilização de tadalafil, estudos foram realizados com o objetivo de verificar se a utilização de inibidores de PDE5 contribuía para tratar a SBH em doentes com diabetes, mulheres e até mesmo mulheres com o diagnósticos de diabetes [74][77][89].

2.7. Tadalafil em mulheres

No RCM do tadalafil consta que a sua utilização não é recomendada em mulheres, ensaios clínicos para averiguar os efeitos do tadalafil e dos inibidores PDE5 no sexo feminino foram executados demonstrando que estes exercem diversos efeitos positivos nas mulheres [73][106].

A utilização desta família de medicamentos e em especial o tadalafil evidenciou efeitos positivos no tratamento de problemas relacionados com disfunção sexual em mulheres, problemas no sistema reprodutor feminino, como por exemplo a nível de isquemia e reperfusão dos ovários, a nível cardiovascular e pulmonar, bem como em diversos problemas associados ao trato urinário como cistite intersticial e o mais importante a SBH [111][112].

Um estudo realizado na China por Hongde et al em 2017 reuniu um total de 96 pacientes do sexo feminino que apresentava SBH dividindo as mesmas por 2 grupos de 48 pacientes de forma aleatória, a um dos grupos era administrado 5mg de tadalafil diariamente e ao outro grupo era utilizado placebo pelo um período de duração de 3 meses [106].

Durante a realização do estudo um conjunto de dados era reunido utilizando para isso o score de sintomas de bexiga hiperativa, um diário miccional de frequência de episódios de urgência e incontinência e testes para medir parâmetros urodinâmicos, como o volume residual após micção e capacidade total da bexiga [106].

Os resultados obtidos demonstraram que o grupo tratado com tadalafil apresentava melhorias como diminuição no score de SBH, sendo que segundo o score de SBH ao fim dos 3 meses de tratamento a eficácia com tadalafil foi de 52,1 %. Verificou-se ainda melhorias a nível de frequência, urgência e incontinência urinária em comparação com o grupo placebo ao fim da 4 semana de tratamento, sendo assim possível afirmar que uma dose de 5mg de tadalafil é segura e apresenta eficácia no tratamento de SBH em mulheres [106].

Pensando em como o tadalafil atua de forma a conseguir resolver o problema presente na SBH que é hiperatividade do músculo liso detrusor vesical, como já foi referido anteriormente [82][83], evidências demonstram uma elevada concentração de PDE5 em toda a musculatura lisa vesical e em particular no músculo detrusor. Por essa razão, através do mecanismo de NO/ GMPc, que vai resultar na libertação de NO com consequente relaxamento da musculatura lisa vesical acabando por ter o efeito pretendido de relaxar o músculo detrusor vesical [99][106].

Foi possível também verificar que o tadalafil atua através do mecanismo relacionado com via de sinalização de RhoA/Rho-kinase, via que está ligada às concentrações de iões Ca^{2+} , isto pode explicar igualmente o efeito do fármaco, sendo que esta via participa na regulação da musculatura lisa, mediando o acoplamento da acetilcolina nos recetores muscarínicos em especial o M3 [113][114]. Em casos de SBH existe uma alteração a nível da sensibilidade das proteínas responsáveis pela regulação da atividade contrátil da musculatura lisa às variações das concentrações de iões Ca^{2+} intracelular, sendo que o tadalafil consegue contrariar este efeito uma vez que esta via de sinalização é também dependente de GMPc [94][113][115].

O tadalafil apresentou efeitos também ao nível da resolução da isquemia, que como mencionado anteriormente tem um papel fundamental no desenvolvimento de SBH, isto através do aumento da microcirculação sanguínea, levando por sua vez à saturação de oxigénio nos tecidos, combatendo assim também o desenvolvimento de stress oxidativo derivado do quadro de isquemia [93][116][117].

A terapêutica com tadalafil apresenta assim evidências que suportam o seu uso em mulheres como sendo uma alternativa que se apresenta completa e com diversos mecanismos que podem ajudar no tratamento desta patologia.

2.8. Tadalafil em pacientes com diabetes e com SBH

O tadalafil já demonstrou efeitos a nível metabólico tanto em homens como em mulheres e acredita-se que este tem a capacidade de neutralizar até certo ponto a resistência à insulina existente em diabetes tipo 2 [118][119]. O estudo de Min-Kyung Lee et al 2022 tinha o objetivo de verificar se a utilização de tadalafil em pacientes com diabetes que apresentavam disfunção erétil demonstrava algum efeito positivo no controlo dos níveis de glucose, sendo que após este foi possível afirmar que efetivamente o tadalafil apresentava esse efeito regulador dos níveis de glucose, efeito bastante positivo para controlo da síndrome metabólica e dos efeitos da diabetes mellitus [94] [120].

A resistência a insulina que está presente na diabetes tipo 2 é muitas vezes atribuída à disfunção do desenvolvimento endotelial, bem como à menor disponibilidade de NO. O NO é importante ao nível do mecanismo e funcionamento da insulina, uma vez que este se encontra envolvido em efeitos que são provocados pela insulina, através de uma enzima, que já vimos anteriormente, está intimamente ligada com o

NO que é a GMPc [95]. A insulina induz e regula o transporte de glucose através do mecanismo presente nas células endoteliais de NO/GMPc, por essa razão uma menor quantidade de NO, que é uma das consequências da síndrome metabólica e da resistência a insulina, contribui para uma menor ação da insulina em pacientes com diabetes tipo 2 [95][118][121]. Diversos estudos realizados demonstram os efeitos benéficos do tadalafil nos mecanismos de diabetes e controlo da glucose, estudos que evidenciaram um aumento da secreção basal e da sensibilidade a insulina com a utilização de tadalafil, bem como o uso do fármaco demonstrou melhorias a nível da captação de glucose [121][95].

Estudos demonstram também que a via IRS/PI3K/AKT/eNOS tem a capacidade de relaxar o músculo detrusor, sendo dependente da insulina [94]. Esta via é responsável pela mediação das ações da insulina e em casos de síndrome metabólica onde ocorre um estado de resistência a insulina sucede uma inibição desta via, devido aos elevados níveis de glucose e ácidos gordos resultando na hiperatividade da musculatura lisa. O tadalafil demonstrou ter a capacidade de restaurar o relaxamento do músculo detrusor vesical apartir desta via, aumentando a sensibilidade à insulina através da restauração da fosforilação da serina, atuando nos substratos de recetores de insulina IRS1/IRS2 que se encontram disfuncionais. Evidências demonstram esta disfunção dos substratos como sendo um dos mecanismos pelo qual o organismo desenvolve resistência à insulina [123]. Assim, ao diminuir a resistência todo o processo acaba por se desenrolar, uma vez que a sinalização da insulina e o seu mecanismo decorre de forma normal, o que culmina com a produção de NO e GMPc que origina o relaxamento do músculo [94][123][124].

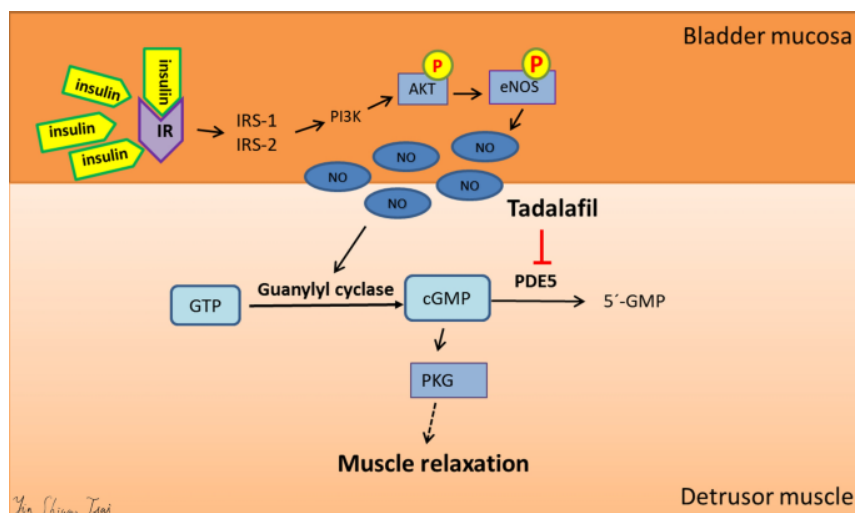


Figura 6 – Esquema representativo da via IRS/PI3K/AKT/eNOS [94]

2.9. Tadalafil em mulheres diabéticas com SBH

Estudos apresentam os benefícios da utilização do tadalafil nas patologias da diabetes com controlo da glicemia, diminuição do stress oxidativo provocado pela síndrome metabólica entre tantos outros benefícios,

relatados anteriormente ^{[93][118][119]}, bem como melhoria de sintomas de SBH através de diversos mecanismos até mesmo em mecanismos que se encontram debilitados devido a patologia de diabetes.

A utilização de tadalafil encontra-se segura em mulheres desde idade fértil e período pós-menopausa ^{[106][123]}, não apresentando efeitos negativos a nível de fertilidade e com efeitos secundários como cefaleias, artralgia e dispepsia ^[123]. Um estudo desenvolvido por Forgue *et al* ^[125], tinha como principal objetivo verificar os efeitos, segurança e tolerabilidade do tadalafil em diversos parâmetros como género, idade e diabetes mellitus, os pacientes foram divididos em diferentes grupos consoante os fatores de estudo e administrados com doses de 5, 10 ou 20 mg de tadalafil consoante os critérios do estudo.

Os investigadores concluíram que o género não apresentava impacto significativo na farmacocinética do tadalafil, sendo por isso considerado seguro em ambos. Já ao nível da diabetes, os pacientes com diabetes comparativamente a indivíduos saudáveis apresentaram uma exposição sistémica ligeiramente menor que os indivíduos saudáveis, mas nada de muito significativo, demonstrando também a segurança do tadalafil neste grupo ^[125].

Tendo em conta os pontos abordados anteriormente é possível verificar que a utilização de tadalafil em mulheres com diabetes que apresentam SBH é algo que apresenta inúmeros aspetos positivos no tratamento da SBH, mas também traz benefícios para o quadro associado à diabetes. Por essa razão, a utilização do tadalafil para o tratamento da patologia de SBH em doentes femininas com diabetes mellitus do tipo 2, acaba por ser uma utilização off-label do medicamento tendo em conta as diversas evidências científicas existentes na comunidade científica em relação há sua utilização com essa finalidade.

A aplicação tadalafil vai, não só melhorar a qualidade de vida das utentes ao nível de SBH diminuindo sintomas, problemas e probabilidade de desenvolvimento de outras patologias, bem como a sua aplicação contribui para melhorar de forma significativa o quadro de diabetes e patologias associadas ao mesmo, tendo a capacidade até certo alcance de aumentar a esperança média de vida do utente devido à melhoria do controlo glicémico.

Com estes dados torna-se possível afirmar que a utilização do tadalafil nesta população é algo que constitui uma mais-valia e adiciona mais uma opção terapêutica para um problema que atinge um elevado número de pessoas a nível mundial, sendo a prevalência da mesma nesta população ainda maior demonstrando assim todo o potencial desta hipótese terapêutica no futuro.

2.10. Papel do farmacêutico

O farmacêutico enquanto profissional de saúde tem a responsabilidade perante a sociedade de contribuir para o bem-estar e certificar-se da saúde dos utentes com os quais tem contacto, sendo por isso indispensável que o farmacêutico esteja atento a sinais e sintomas que o possam alertar que certo utente necessita de ajuda ou de aconselhamento. Sendo que no caso de SBH e diabetes o papel do farmacêutico assume-se ainda mais indispensável.

Na diabetes a capacidade que o farmacêutico tem de contribuir na monitorização dos diabetes e do controlo glicémico por parte do doente é enorme, devido ao contacto mais frequente com o mesmo, podendo assim certificar-se que o controlo existe, mas também o farmacêutico consegue estar presente em momentos

de necessidade onde consegue aconselhar com o seu conhecimento para determinados problemas que surgem na vida dos utentes.

Na SBH o farmacêutico através da relação de confiança que consegue construir com o utente obtém informações, para poder aconselhar sobre este problema que muitas vezes passa despercebido devido ao sentimento de vergonha sentido pelo utente, por sentir urgência miccional e não conseguir controlar o ato de urinar. O farmacêutico tem a capacidade de alterar o estado físico e mental do doente com SBH através do aconselhamento, numa primeira instância utilizando métodos não medicamentosos e numa segunda instância aconselhando o utente que o melhor é procurar ajuda médica para resolução do problema consoante a severidade do mesmo. Do ponto de vista mental o papel do farmacêutico é relevante uma vez que pode contribuir para diminuir o sentimento de vergonha e encorajar o utente a conversar sobre o seu problema, sem tabus e medos de ser mal visto e que existem soluções, resultando na melhoria da sua qualidade de vida.

No que consta da utilização de tadalafil na SBH, o farmacêutico pode atuar através do seu conhecimento na classe de fármacos e do seu respetivo mecanismo, o farmacêutico deve sempre manter-se informado sobre inovações no mundo científico, em específico farmacológico, podendo assim dissipar algumas dúvidas dos utentes se questionado sobre o uso “off-label” deste medicamento.

Concluindo, o farmacêutico assume-se mais uma vez como um profissional de saúde indispensável no processo de identificação e resolução de problemas de saúde, uma vez que este possui competências e capacidades que contribuem para o objetivo final que é o bem-estar da população.

2.11. Conclusão

O tadalafil é um fármaco que foi concebido com um objetivo, contudo o seu mecanismo de ação demonstra uma grande versatilidade, isto faz com que este fármaco demonstre efeitos positivos em diversas patologias para além do seu propósito inicial.

Os efeitos demonstrados pelo tadalafil tanto, no controlo glicémico, como no tratamento da síndrome de bexiga hiperativa, fazem com que ele possua valências que podem em muitos casos ser únicas e imprescindíveis para o tratamento de tal problema, trazendo benefícios significativos ao bem-estar da população que sofre destas patologias.

Assim, é possível afirmar que a utilização do tadalafil, numa das populações mais atingidas pela síndrome de bexiga hiperativa, sendo esta a população feminina que é diagnosticada com diabetes mellitus do tipo 2, é uma das alternativas terapêuticas que se demonstra bastante útil, cabendo ao médico responsável pelas utentes avaliar se utiliza ou não esta alternativa, ponderado todos os fatores, contudo ao farmacêutico cabe manter-se informado e quando deparado com esta situação saber como atuar com eventuais problemas.

Conclusão global

A conclusão do estágio curricular permite a realização de uma retrospectiva sobre os 6 meses de duração do mesmo, em que se revelaram completamente basilares para o desenvolvimento do meu futuro enquanto profissional farmacêutico. A realização do estágio permitiu, não só o primeiro contacto aprofundado com o mundo profissional, mas também uma melhor compreensão de tudo o que envolve a profissão de farmacêutico e de como foram fundamentais os 5 anos de preparação precedentes para fazer face aos desafios apresentados na realização do estágio.

A presença em diferentes componentes demonstrou-se de extrema importância para a complementação do meu estágio, dando-me a oportunidade de vivenciar a realidade de um profissional de saúde em diferentes contextos. A presença em farmácia hospitalar, ainda para mais em regime de Erasmus, permitiu-me alcançar uma realidade diferente da vivenciada em Portugal, sendo possível assim verificar a importância dos farmacêuticos neste mundo cada vez mais global, dando-me bases sobre o seu papel na organização, gestão e funcionamento a nível hospitalar, bem como da sua integração numa equipa multidisciplinar de diversos profissionais de saúde. A componente hospitalar permitiu ainda, o contacto com o lado mais científico e de investigação, demonstrando-me que a presença dos farmacêuticos é fundamental nas novidades a nível do medicamento, terapia e da saúde em geral.

A presença em farmácia comunitária permitiu o contacto com a essência da profissão na qual ocorreu todo o seu desenvolvimento até aos dias de hoje, concedeu-me imensas oportunidades, experiências e bases para conseguir expandir e melhorar o meu conhecimento em vários níveis, tanto na organização de BackOffice e de parte económica, bem como no aconselhamento que atualmente ainda é uma das valências mais importantes dos farmacêuticos e que realmente o torna um profissional diferenciado com capacidade de melhorar o dia a dia da população, população esta que ainda confia no farmacêutico e o vê regularmente como o primeiro contacto de saúde. Foi este contacto com o público que me fez crescer e melhorar as competências de comunicação e de relação interpessoal que são imprescindíveis para o desempenho da profissão.

Em suma, a realização deste estágio irá certamente me acompanhar no futuro devido a tudo o que contribuiu para a minha evolução, tanto profissional como pessoal. Termina esta etapa com o sentimento de concretização e com orgulho de poder daqui em diante representar uma profissão tão nobre e essencial quanto a do farmacêutico.

Bibliografia

- [1] - Informations de sécurité. (n.d.). Agence National De Sécurité Du Médicament Et Des Produits De Santé. Retrieved April 12, 2023, from <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/>.
- [2] - Stryker. (n.d.). Matériel ancillaire (genou) – Embase Tibiale d'essai restoris MCK Std RM/II – Stryker. ANSM. <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/materiel-ancillaire-genou-embase-tibiale-dessai-restoris-mck-std-rm-ii-stryker>
- [3]- Dgos. (2023, April 4). La conciliation médicamenteuse – Ministère de la Santé et de la Prévention. Ministère De La Santé Et De La Prévention. <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/qualite/article/la-conciliation-medicamenteuse>
- [4]- RCM Daratumumab - https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_pt.pdf
- [5] – RCM Dexametasona - https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/neofordex-epar-product-information_pt.pdf
- [6] – RCM Bendamustine - <https://www.medac.pt/wp-content/uploads/2016/10/RCM-Bendamustina-medac-2.pdf>
- [7] - Synapse. (n.d.). <https://app.synapse-medicine.com/prescription>
- [8] - Ruikar V. (2016). Interactive Voice/Web Response System in clinical research. Perspectives in clinical research, 7(1), 15–20. <https://doi.org/10.4103/2229-3485.173781>
- [9] - Óbitos por algumas causas de morte (%). (n.d.). Pordata. [https://www.pordata.pt/portugal/obitos+por+algumas+causas+de+morte+\(percentagem\)-758](https://www.pordata.pt/portugal/obitos+por+algumas+causas+de+morte+(percentagem)-758).
- [10] - Migliara, G., Baccolini, V., Rosso, A., D'Andrea, E., Massimi, A., Villari, P., & De Vito, C. (2017). Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review of Guidelines on Genetic Testing and Patient Management. *Frontiers in public health*, 5, 252. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00252>.
- [11]- About high cholesterol | cdc.gov. (2023, March 20). Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/cholesterol/about.htm>
- [12] - Hipertensão arterial. (n.d.). <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-do-coracao/hipertensao-arterial/#o-que-e-a-pressao-arterial>.
- [13] - Wang, H. H., Garruti, G., Liu, M., Portincasa, P., & Wang, D. Q. (2017). Cholesterol and Lipoprotein Metabolism and Atherosclerosis: Recent Advances In reverse Cholesterol Transport. *Annals of hepatology*, 16(Suppl. 1: s3-105.), s27–s42. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.5495>.
- [14]- Püschel, G. P., & Henkel, J. (2019). Dietary cholesterol does not break your heart but kills your liver. *Porto biomedical journal*, 3(1), e12. <https://doi.org/10.1016/j.pbj.0000000000000012>.
- [15] - Taleb, A., Ahmad, K. A., Ihsan, A. U., Qu, J., Lin, N., Hezam, K., Koju, N., Hui, L., & Qilong, D. (2018). Antioxidant effects and mechanism of silymarin in oxidative stress induced cardiovascular diseases. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 102, 689–698. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.03.140>.
- [16] - Krecman, V., Skottová, N., Walterová, D., Ulrichová, J., & Simánek, V. (1998). Silymarin inhibits the development of diet-induced hypercholesterolemia in rats. *Planta medica*, 64(2), 138–142. <https://doi.org/10.1055/s-2006-957391>.

- [17] - Cicero, A. F. G., Fogacci, F., & Banach, M. (2019). Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*, 15(3), 192–199. <https://doi.org/10.14797/mdcj-15-3-192>.
- [18] - UV radiation safety. (2023, July 3). Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/ncet/ncet/features/uv-radiation-safety/index.html>
- [19] - de Gruijl, F. R., & van der Leun, J. C. (2000). Environment and health: 3. Ozone depletion and ultraviolet radiation. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 163(7), 851–855.
- [20] - Sunscreens and photoprotection - statpearls - NCBI bookshelf. (n.d.). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537164/>
- [21] - O Cancro, L. P. C. (n.d.). Olha Pela Tua Pele : Liga Portuguesa Contra o Cancro. [ligacontracancro.pt. https://www.ligacontracancro.pt/olha-pela-tua-pele/](https://www.ligacontracancro.pt/olha-pela-tua-pele/)
- [22] – Geoffrey, K., Mwangi, A. N., & Maru, S. M. (2019). Sunscreen products: Rationale for use, formulation development and regulatory considerations. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, 27(7), 1009–1018. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2019.08.003>
- [23]- Norma Geral- Preparação Individualizada da Medicação (PIM). (2018, September). Ordem Dos Farmacêuticos. Retrieved September 8, 2023, from https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf
- [24] - Waszyk-Nowaczyk, M., Lawicki, S., Michalak, M., & Simon, M. (2014). Individual medication management system (IMMS) implementation in pharmacists' opinion. *Acta poloniae pharmaceutica*, 71(3), 509–514.
- [25] - Manuais MSD. (2023, February 1). Problemas relacionados a fármacos em idosos. Manuais MSD Edição Para Profissionais. <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/geriatria/terapia-medicamentosa-em-idosos/problemas-relacionados-a-f%C3%A1rmacos-em-idosos>.
- [26] Depressão. (n.d.). <https://www.sns24.gov.pt/tema/saude-mental/depressao/#qual-a-incidencia-da-depressao-na-uniao-europeia-e-em-portugal>
- [27] - Website, N. (2023, July 11). Symptoms - Depression in adults. *nhs.uk*. <https://www.nhs.uk/mental-health/conditions/depression-in-adults/symptoms/>
- [28] - World Health Organization: WHO & World Health Organization: WHO. (2023). Depressive disorder (depression). *www.who.int*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- [29] - Website, N. (2023a, July 11). Diagnosis - Depression in adults. *nhs.uk*. <https://www.nhs.uk/mental-health/conditions/depression-in-adults/diagnosis/>
- [30]- Daze, G. (2023). Minor Depression: a short definition. *BrainsWay*. <https://www.brainsway.com/knowledge-center/minor-depression-a-short-definition/>
- [31] - National Academies Press (US). (2009). *The Etiology of Depression. Depression in Parents, Parenting, and Children* - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK215119/>
- [32] - Jesulola, E., Micalos, P., & Baguley, I. J. (2018). Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model - are we there yet?. *Behavioural brain research*, 341, 79–90. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.12.025>

- [33] - Spellman, T., & Liston, C. (2020). Toward Circuit Mechanisms of Pathophysiology in Depression. *The American journal of psychiatry*, 177(5), 381–390. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20030280>
- [34] - Chandley, M. J. (2012). Noradrenergic dysfunction in depression and suicide. *The Neurobiological Basis of Suicide* - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107205/>
- [35] - Dunlop BW, Nemeroff CB. The Role of Dopamine in the Pathophysiology of Depression. *Arch Gen Psychiatry*.2007;64(3):327–337. doi:10.1001/archpsyc.64.3.327
- [36] - Moncrieff, J., Cooper, R.E., Stockmann, T. et al. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Mol Psychiatry* (2022). <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01661-0>
- [37] - Ortega, M. A., Fraile-Martínez, Ó., García-Montero, C., Alvarez-Mon, M. A., Lahera, G., Monserrat, J., Llaverro-Valero, M., Gutiérrez-Rojas, L., Molina, R., Rodríguez-Jimenez, R., Quintero, J., & De Mon, M. A. (2022). Biological Role of Nutrients, Food and Dietary Patterns in the Prevention and Clinical Management of Major Depressive Disorder. *Nutrients*, 14(15), 3099. <https://doi.org/10.3390/nu14153099>
- [38] - Liu, Y., Ho, R. C., & Mak, A. (2012). Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *Journal of affective disorders*, 139(3), 230–239. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.08.003>.
- [39] - Sikka, P., Behl, T., Sharma, S., Sehgal, A., Bhatia, S., Al-Harrasi, A., Singh, S., Sharma, N., & Aleya, L. (2021). Exploring the therapeutic potential of omega-3 fatty acids in depression. *Environmental science and pollution research international*, 28(32), 43021–43034. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-14884-5>
- [40]- Afridi, R., & Suk, K. (2021). Neuroinflammatory Basis of Depression: Learning From Experimental Models. *Frontiers in cellular neuroscience*, 15, 691067. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.691067>
- [41] - Chen, W. W., Zhang, X., & Huang, W. J. (2016). Role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases (Review). *Molecular medicine reports*, 13(4), 3391–3396. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.4948>
- [42] - Rein, T., Ambrée, O., Fries, G. R., Rappeneau, V., Schmidt, U., & Touma, C. (2019). The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Depression: molecular regulation, pathophysiological role, and translational implications. In Elsevier eBooks (pp. 89–96). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-813333-0.00009-3>
- [43] - Bajpai A, Verma AK, Srivastava M, Srivastava R. Oxidative stress and major depression. *J Clin Diagn Res*. 2014 Dec;8(12):CC04-7. doi: 10.7860/JCDR/2014/10258.5292. Epub 2014 Dec 5. PMID: 25653939; PMCID: PMC4316245.
- [44] - Bhatt, S., Nagappa, A. N., & Patil, C. R. (2020). Role of oxidative stress in depression. *Drug discovery today*, 25(7), 1270–1276. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.05.001>
- [45] - Website, N. (2023c, July 11). Treatment - Depression in adults. nhs.uk. <https://www.nhs.uk/mental-health/conditions/depression-in-adults/treatment/>
- [46] - Iniesta, R., Malki, K., Maier, W., Rietschel, M., Mors, O., Hauser, J., Henigsberg, N., Dernovsek, M. Z., Souery, D., Stahl, D., Dobson, R., Aitchison, K. J., Farmer, A., Lewis, C. M., McGuffin, P., & Uher, R. (2016). Combining clinical variables to optimize prediction of antidepressant treatment outcomes. *Journal of psychiatric research*, 78, 94–102. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.03.016>
- [47] - Cartwright C, Gibson K, Read J, Cowan O, Dehar T. Long-term antidepressant use: patient perspectives of benefits and adverse effects. *Patient Prefer Adherence*. 2016 Jul 28;10:1401-7. doi: 10.2147/PPA.S110632. PMID: 27528803; PMCID: PMC4970636.

- [48] - Chu, A. (2023, May 1). Selective serotonin reuptake inhibitors. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554406/>
- [49]- RCM Amitriptylina- Infomed ADT
- [50] - Fanelli D, Weller G, Liu H. New Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors and Their Anesthetic and Analgesic Considerations. *Neurol Int.* 2021 Oct 1;13(4):497-509. doi: 10.3390/neurolint13040049. PMID: 34698218; PMCID: PMC8544373.
- [51] - Laban, T. S. (2023, July 17). Monoamine oxidase inhibitors (MAOI). StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539848/>
- [52] - Stopping antidepressants | Royal College of Psychiatrists. (n.d.). [www.rcpsych.ac.uk. https://www.rcpsych.ac.uk/mental-health/treatments-and-wellbeing/stopping-antidepressants](https://www.rcpsych.ac.uk/mental-health/treatments-and-wellbeing/stopping-antidepressants)
- [53] - Bschor, T., Bonnet, U., Pitzer, M., Baethge, C., Lieb, K., Gertz, H. J., & Müller-Oerlinghausen, B. (2022). Absetzen von Antidepressiva – Absetzsymptome und Rebound-Effekte : Übersicht und praktische Empfehlungen [Stopping antidepressants: withdrawal symptoms and rebound effects : Review and practical recommendations]. *Der Nervenarzt*, 93(1), 93–101. <https://doi.org/10.1007/s00115-021-01243-5>
- [54] - Gabriel M, Sharma V. Antidepressant discontinuation syndrome. *CMAJ.* 2017 May 29;189(21):E747. doi: 10.1503/cmaj.160991. PMID: 28554948; PMCID: PMC5449237.
- [55] - Thurfah, J. N., Christine, Bagaskhara, P. P., Alfian, S. D., & Puspitasari, I. M. (2022). Dietary Supplementations and Depression. *Journal of multidisciplinary healthcare*, 15, 1121–1141. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S360029>
- [56] - Zhou L, Xiong JY, Chai YQ, Huang L, Tang ZY, Zhang XF, Liu B, Zhang JT. Possible antidepressant mechanisms of omega-3 polyunsaturated fatty acids acting on the central nervous system. *Front Psychiatry.* 2022 Aug 31;13:933704. doi: 10.3389/fpsyt.2022.933704. PMID: 36117650; PMCID: PMC9473681.
- [57] - Wani AL, Bhat SA, Ara A. Omega-3 fatty acids and the treatment of depression: a review of scientific evidence. *Integr Med Res.* 2015 Sep;4(3):132-141. doi: 10.1016/j.imr.2015.07.003. Epub 2015 Jul 15. PMID: 28664119; PMCID: PMC5481805.
- [58] - Wysoczański, T., Sokoła-Wysoczańska, E., Pękala, J., Lochyński, S., Czyż, K., Bodkowski, R., Herbingier, G., Patkowska-Sokoła, B., & Librowski, T. (2016). Omega-3 Fatty Acids and their Role in Central Nervous System - A Review. *Current medicinal chemistry*, 23(8), 816–831. <https://doi.org/10.2174/0929867323666160122114439>
- [59] - Liao, Y., Xie, B., Zhang, H., He, Q., Guo, L., Subramanieapillai, M., Fan, B., Lu, C., & McIntyre, R. S. (2019). Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: A meta-analysis. *Translational psychiatry*, 9(1), 190. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0515-5>
- [60]- Mehdi S, Manohar K, Shariff A, Kinattungal N, Wani SUD, Alshehri S, Imam MT, Shakeel F, Krishna KL. Omega-3 Fatty Acids Supplementation in the Treatment of Depression: An Observational Study. *J Pers Med.* 2023 Jan 27;13(2):224. doi: 10.3390/jpm13020224. PMID: 36836458; PMCID: PMC9962071.
- [61] - Joffre C, Rey C, Layé S. N-3 Polyunsaturated Fatty Acids and the Resolution of Neuroinflammation. *Front Pharmacol.* 2019 Sep 13;10:1022. doi: 10.3389/fphar.2019.01022. PMID: 31607902; PMCID: PMC6755339.

- [62] - Sullivan EM, Pennington ER, Green WD, Beck MA, Brown DA, Shaikh SR. Mechanisms by Which Dietary Fatty Acids Regulate Mitochondrial Structure-Function in Health and Disease. *Adv Nutr*. 2018 May 1;9(3):247-262. doi: 10.1093/advances/nmy007. PMID: 29767698; PMCID: PMC5952932.
- [63] - Wani AL, Bhat SA, Ara A. Omega-3 fatty acids and the treatment of depression: a review of scientific evidence. *Integr Med Res*. 2015 Sep;4(3):132-141. doi: 10.1016/j.imr.2015.07.003. Epub 2015 Jul 15. PMID: 28664119; PMCID: PMC5481805.
- [64] - Pusceddu MM, Kelly P, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. N-3 Polyunsaturated Fatty Acids through the Lifespan: Implication for Psychopathology. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016 Dec 30;19(12):pyw078. doi: 10.1093/ijnp/pyw078. PMID: 27608809; PMCID: PMC5203760.
- [65] - Hamilton, M. (1960). Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). <https://dcf.psychiatry.ufl.edu/files/2011/05/HAMILTON-DEPRESSION.pdf>
- [66] - Jahangard, L., Sadeghi, A., Ahmadpanah, M., Holsboer-Trachsler, E., Sadeghi Bahmani, D., Haghghi, M., & Brand, S. (2018). Influence of adjuvant omega-3-polyunsaturated fatty acids on depression, sleep, and emotion regulation among outpatients with major depressive disorders - Results from a double-blind, randomized and placebo-controlled clinical trial. *Journal of psychiatric research*, 107, 48–56. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.09.016>
- [67] - Quilty, L. C., Robinson, J. J., Rolland, J. P., Fruyt, F. D., Rouillon, F., & Bagby, R. M. (2013). The structure of the Montgomery-Åsberg depression rating scale over the course of treatment for depression. *International journal of methods in psychiatric research*, 22(3), 175–184. <https://doi.org/10.1002/mpr.1388>
- [68] - Laino, C. H., Garcia, P., Podestá, M. F., Höcht, C., Slobodianik, N., & Reinés, A. (2014). Fluoxetine potentiation of omega-3 fatty acid antidepressant effect: evaluating pharmacokinetic and brain fatty acid-related aspects in rodents. *Journal of pharmaceutical sciences*, 103(10), 3316–3325. <https://doi.org/10.1002/jps.24123>.
- [69] - Liao, Y., Xie, B., Zhang, H., He, Q., Guo, L., Subramanieapillai, M., Fan, B., Lu, C., & McIntyre, R. S. (2019). Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: A meta-analysis. *Translational psychiatry*, 9(1), 190. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0515-5>
- [70] - Products, E. P. O. D. (2012). Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). *EFSA Journal*, 10(7). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2815>.
- [71] - Kennie-Kaulbach, N., Farrell, B., Ward, N. et al. Pharmacist provision of primary health care: a modified Delphi validation of pharmacists' competencies. *BMC Fam Pract* **13**, 27 (2012). <https://doi.org/10.1186/1471-2296-13-27>
- [72] - Kamusheva M, Ignatova D, Golda A, Skowron A. The Potential Role of the Pharmacist in Supporting Patients with Depression - A Literature-Based Point of View. *Integr Pharm Res Pract*. 2020 Feb 26;9:49-63. doi: 10.2147/IPRP.S239672. PMID: 32161716; PMCID: PMC7049755.
- [73] - RCM Tadalafil- https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cialis-epar-product-information_pt.pdf
- [74] - Overactive Bladder (OAB): Symptoms, Diagnosis & treatment - Urology Care Foundation. (n.d.). [https://www.urologyhealth.org/urology-a-z/o/overactive-bladder-\(oab\)](https://www.urologyhealth.org/urology-a-z/o/overactive-bladder-(oab))

- [75] - Overactive Bladder - University Hospitals Sussex NHS Foundation Trust. (2022,December 20). University Hospitals Sussex NHS Foundation Trust. <https://www.uhsussex.nhs.uk/resources/overactive-bladder/>
- [76] - Overactive bladder syndrome. (n.d.). Australian Journal of General Practice. <https://www1.racgp.org.au/ajgp/2020/september/overactive-bladder-syndrome>
- [77] - Kreydin, E. I., Gomes, C. M., & Cruz, F. (2021). Current pharmacotherapy of overactive bladder. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology*, 47(6), 1091–1107. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2021.99.12>
- [78] - Bexiga hiperativa | CUF. (n.d.). <https://www.cuf.pt/saude-a-z/bexiga-hiperativa>
- [79] - RCM Darifenancina- https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/emselex-epar-product-information_pt.pdf
- [80] - RCM Mirabegron - https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betmiga-epar-product-information_pt.pdf
- [81] - Sam, P. (2023, August 8). Anatomy, abdomen and pelvis: bladder detrusor muscle. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482181/>
- [82] - Tyagi P. (2011). Pathophysiology of the urothelium and detrusor. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*, 5(5 Suppl 2), S128–S130. <https://doi.org/10.5489/cuaj.11181>
- [83] - Fowler, C. J., Griffiths, D., & de Groat, W. C. (2008). The neural control of micturition. *Nature reviews. Neuroscience*, 9(6), 453–466. <https://doi.org/10.1038/nrn2401>
- [84] - Leron, E., Weintraub, A. Y., Mastrolia, S. A., & Schwarzman, P. (2018). Overactive Bladder Syndrome: Evaluation and Management. *Current urology*, 11(3), 117–125. <https://doi.org/10.1159/00044720>.
- [85] - Brading A. F. (2006). Spontaneous activity of lower urinary tract smooth muscles: correlation between ion channels and tissue function. *The Journal of physiology*, 570(Pt 1), 13–22. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.097311>
- [86] - Michel, M. C., & Chapple, C. R. (2009). Basic mechanisms of urgency: roles and benefits of pharmacotherapy. *World journal of urology*, 27(6), 705–709. <https://doi.org/10.1007/s00345-009-0446-5>.
- [87] - Wang, C. C., Jiang, Y. H., & Kuo, H. C. (2020). The Pharmacological Mechanism of Diabetes Mellitus-Associated Overactive Bladder and Its Treatment with Botulinum Toxin A. *Toxins*, 12(3), 186. <https://doi.org/10.3390/toxins12030186>
- [88] - Golbidi, S., & Laher, I. (2010). Bladder dysfunction in diabetes mellitus. *Frontiers in pharmacology*, 1, 136. <https://doi.org/10.3389/fphar.2010.00136>.
- [89] - Narayanamurthy, V., Slopnick, E.A., Sheyn, D.D. et al. Overactive Bladder in Diabetes Mellitus. *Curr Bladder Dysfunct Rep* 14, 324–330 (2019). <https://doi.org/10.1007/s11884-019-00532-9>.
- [90] - Zhu, Y., Zhu, Z., & Chen, J. (2019). Risk factors associated with the progression of overactive bladder among patients with type 2 diabetes. *International journal of clinical practice*, 73(11), e13395. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13395>.

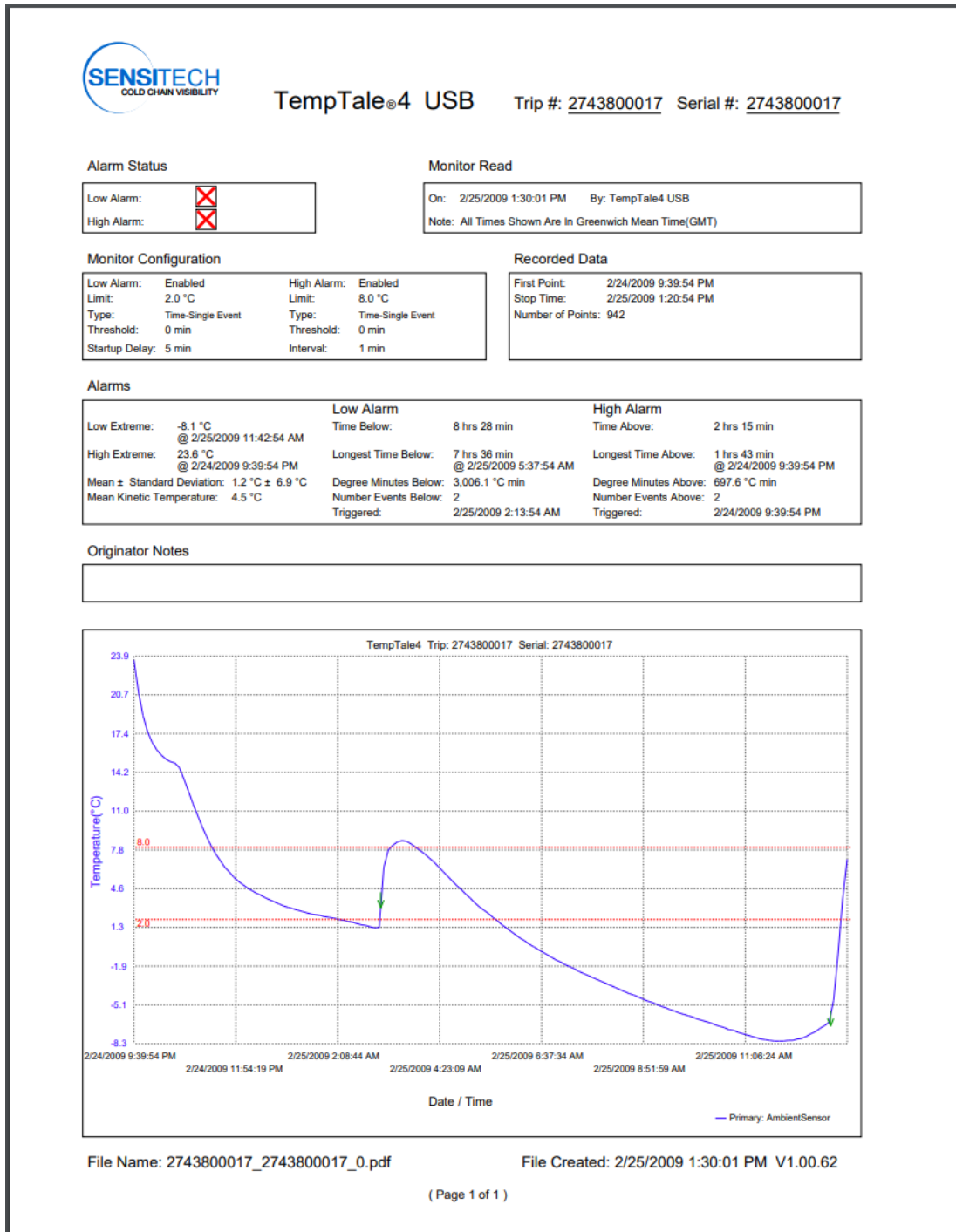
- [91] - Tanik, N., Tanik, S., Albayrak, S., Zengin, K., Inan, L. E., Caglayan, E. K., Celikbilek, A., Kirboga, K., & Gurdal, M. (2016). Association Between Overactive Bladder and Polyneuropathy in Diabetic Patients. *International neurourology journal*, 20(3), 232–239. <https://doi.org/10.5213/inj.1632508.254>.
- [92] - Hsu L-N, Hu J-C, Chen P-Y, Lee W-C, Chuang Y-C. Metabolic Syndrome and Overactive Bladder Syndrome May Share Common Pathophysiologies. *Biomedicines*. 2022; 10(8):1957. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081957>.
- [93]- Yamaguchi, O., Nomiya, M. and Andersson, K.-E. (2014), Functional consequences of chronic bladder ischemia. *Neurourol. Urodynam.*, 33: 54-58. <https://doi.org/10.1002/nau.22517>
- [94] -Lee, W. C., Leu, S., Wu, K. L. H., Tain, Y. L., Chuang, Y. C., & Chan, J. Y. H. (2021). Tadalafil ameliorates bladder overactivity by restoring insulin-activated detrusor relaxation via the bladder mucosal IRS/PI3K/AKT/eNOS pathway in fructose-fed rats. *Scientific reports*, 11(1), 8202. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87505-3>.
- [95]- Lee, W. C., Wu, K. L. H., Tain, Y. L., Leu, S., Cheng, Y. T., & Chan, J. Y. H. (2023). Impaired insulin signaling at the bladder mucosa facilitates metabolic syndrome-associated bladder overactivity in rats with maternal and post-weaning fructose exposure. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, 122(3), 258–266. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2022.09.013>.
- [96]-Rashid, S., Babur, M. N., Khan, R. R., Khalid, M. U., Mansha, H., & Riaz, S. (2021). Prevalence and associated risk factors among patients with overactive bladder syndrome in Pakistan. *Pakistan journal of medical sciences*, 37(4), 1185–1189. <https://doi.org/10.12669/pjms.37.4.4262>.
- [97] Wright, H.C., Brown, E.T. Shared Pathophysiology of Detrusor Overactivity and Detrusor Underactivity. *Curr Bladder Dysfunct Rep* 13, 267–273 (2018). <https://doi.org/10.1007/s11884-018-0490-3>
- [98]- Huang, S. A., & Lie, J. D. (2013). Phosphodiesterase-5 (PDE5) Inhibitors In the Management of Erectile Dysfunction. *P & T: a peer-reviewed journal for formulary management*, 38(7), 407–419.
- [99] - Govorov, A., Kasyan, G., Priymak, D., Pushkar, D., & Sorsaburu, S. (2014). Tadalafil in the management of lower urinary tract symptoms: a review of the literature and current practices in Russia. *Central European journal of urology*, 67(2), 167–177. <https://doi.org/10.5173/ceju.2014.02.art10>
- [100] - <https://www.sigmaaldrich.com/PT/en/product/sigma/sml1877>
- [101]- EAU Guidelines on the Management of Non-Neurogenic Male LUTS - DISEASE MANAGEMENT - Uroweb. (n.d.). Uroweb - European Association of Urology. <https://uroweb.org/guidelines/management-of-non-neurogenic-male-luts/chapter/disease-management>
- [102] - Fontaine, C., Papworth, E., Pascoe, J., & Hashim, H. (2021). Update on the management of overactive bladder. *Therapeutic advances in urology*, 13, 17562872211039034. <https://doi.org/10.1177/17562872211039034>
- [103] - HE GUIDELINE - Uroweb. (n.d.). Uroweb - European Association of Urology. <https://uroweb.org/guidelines/neuro-urology/chapter/the-guideline>.
- [104] - Gravas, S., Gacci, M., Gratzke, C., Herrmann, T. R. W., Karavitakis, M., Kyriazis, I., Malde, S., Mamoulakis, C., Rieken, M., Sakalis, V. I., Schouten, N., Speakman, M. J., Tikkinen, K. A. O., & Cornu, J. N. (2023). Summary Paper on the 2023 European Association of Urology Guidelines on the Management of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms. *European urology*, 84(2), 207–222. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.04.008>
- [105] - Erdogan, B.R., Liu, G., Arioglu-Inan, E. et al. Established and emerging treatments for diabetes-associated lower urinary tract dysfunction. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 395, 887–906 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00210-022-02249-9>.
- [106] - Chen, H., Wang, F., Yu, Z., Zhang, Y., Liu, C., Dai, S., Chen, B., & Lv, J. (2017). Efficacy of Daily Low-dose Tadalafil for Treating Overactive Bladder: Results of a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Urology*, 100, 59–64. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.11.008>

- [107]- Yokoyama O, Igawa Y, Takeda M, Yamaguchi T, Murakami M, Viktrup L. Tadalafil for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a review of clinical data in Asian men and an update on the mechanism of action. *Therapeutic Advances in Urology*. 2015;7(5):249-264. doi:[10.1177/1756287215589238](https://doi.org/10.1177/1756287215589238)
- [108] - Samidurai, A., Xi, L., Das, A., & Kukreja, R. C. (2023). Beyond Erectile Dysfunction: cGMP-Specific Phosphodiesterase 5 Inhibitors for Other Clinical Disorders. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 63, 585–615. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-040122-034745>.
- [109]- Yokoyama, O., Igawa, Y., Takeda, M., Yamaguchi, T., Murakami, M., & Viktrup, L. (2015). Tadalafil for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a review of clinical data in Asian men and an update on the mechanism of action. *Therapeutic advances in urology*, 7(5), 249–264. <https://doi.org/10.1177/1756287215589238>.
- [110]- Dell'Atti L. Efficacy of Tadalafil once daily versus Fesoterodine in the treatment of overactive bladder in older patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(9):1559-63. PMID: 26004592.
- [111] - Mostafa, T. (2018). PDE -5 inhibitors' implications in women: Are they of help?. *Human Andrology*, 8(4), 91-104. doi: 10.21608/ha.2019.11345.1040
- [112]- Mendes PA, Dias N, Simaes J, Dinis P, Cruz F, Pinto R. Daily low dose of tadalafil improves pain and frequency in bladder pain syndrome/interstitial cystitis patients. *Turk J Urol*. 2022 Jan;48(1):82-87. doi: 10.5152/tud.2022.21292. PMID: 35118993; PMCID: PMC9612742.
- [113]- Nunes, K. P., Rigsby, C. S., & Webb, R. C. (2010). RhoA/Rho-kinase and vascular diseases: what is the link?. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 67(22), 3823–3836. <https://doi.org/10.1007/s00018-010-0460-1>
- [114]- Phelps, C., Chess-Williams, R., & Moro, C. (2023). The role of intracellular calcium and Rho kinase pathways in G protein-coupled receptor-mediated contractions of urinary bladder urothelium and lamina propria. *American journal of physiology. Cell physiology*, 324(3), C787–C797. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00441.2022>
- [115]- Montagnani, M., Chen, H., Barr, V. A., & Quon, M. J. (2001). Insulin-stimulated activation of eNOS is independent of Ca²⁺ but requires phosphorylation by Akt at Ser(1179). *The Journal of biological chemistry*, 276(32), 30392–30398. <https://doi.org/10.1074/jbc.M103702200>
- [116]- Wu, Y. H., Chueh, K. S., Chuang, S. M., Long, C. Y., Lu, J. H., & Juan, Y. S. (2021). Bladder Hyperactivity Induced by Oxidative Stress and Bladder Ischemia: A Review of Treatment Strategies with Antioxidants. *International journal of molecular sciences*, 22(11), 6014. <https://doi.org/10.3390/ijms22116014>
- [117]- Gotoh, D., Torimoto, K., Tatsumi, Y., Hori, S., Yamada, A., Miyake, M., Morizawa, Y., Aoki, K., Tanaka, N., Hirayama, A., & Fujimoto, K. (2018). Tadalafil, a phosphodiesterase type 5 inhibitor, improves bladder blood supply and restores the initial phase of lower urinary tract dysfunction in diabetic rats. *Neurourology and urodynamics*, 37(2), 666–672. <https://doi.org/10.1002/nau.23372>
- [118]- Lee, MK., Lee, JH., Sohn, SY. et al. Effect of low-dose tadalafil once daily on glycemic control in patients with type 2 diabetes and erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Diabetol Metab Syndr* 14, 56 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00825-w>
- [119]- Fryk, E., Rodrigues Silva, V. R., Bauzá-Thorbrügge, M., Schmelz, M., Gan, L. M., Strindberg, L., & Jansson, P. A. (2023). Feasibility of high-dose tadalafil and effects on insulin resistance in well-controlled patients with type 2 diabetes (MAKROTAD): a single-centre, double-blind, randomised, placebo-controlled, cross-over phase 2 trial. *EClinicalMedicine*, 59, 101985. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101985>

- [120] - Samidurai A, Xi L, Das A, Kukreja RC. Beyond Erectile Dysfunction: cGMP-Specific Phosphodiesterase 5 Inhibitors for Other Clinical Disorders. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2023 Jan 20;63:585-615. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-040122-034745. Epub 2022 Oct 7. PMID: 36206989.
- [121] - Hsu L-N, Hu J-C, Chen P-Y, Lee W-C, Chuang Y-C. Metabolic Syndrome and Overactive Bladder Syndrome May Share Common Pathophysiologies. *Biomedicines*. 2022; 10(8):1957. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081957>
- [122] - Claudia E. Ramirez, Hui Nian, Chang Yu, Jorge L. Gamboa, James M. Luther, Nancy J. Brown, Cyndya A. Shibao, Treatment with Sildenafil Improves Insulin Sensitivity in Prediabetes: A Randomized, Controlled Trial, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 100, Issue 12, 1 December 2015, Pages 4533–4540, <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3415>
- [123]- Maeno, Y., Li, Q., Park, K., Rask-Madsen, C., Gao, B., Matsumoto, M., Liu, Y., Wu, I. H., White, M. F., Feener, E. P., & King, G. L. (2012). Inhibition of insulin signaling in endothelial cells by protein kinase C-induced phosphorylation of p85 subunit of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K). *The Journal of biological chemistry*, 287(7), 4518–4530. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.286591>.
- [124]- Low dose Tadalafil for treatment of female OAB syndrome: Short term follow up. - Full text view - ClinicalTrials.gov. (n.d.). <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04500860>
- [125] - Forgue, S. T., Phillips, D. L., Bedding, A. W., Payne, C. D., Jewell, H., Patterson, B. E., Wrishko, R. E., & Mitchell, M. I. (2007). Effects of gender, age, diabetes mellitus and renal and hepatic impairment on tadalafil pharmacokinetics. *British journal of clinical pharmacology*, 63(1), 24–35. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02726.x>

Anexos

Anexo 1/ Attachmnet1. – Example of a TempTale temperature graph with temperature error.



Anexo 2. /Attachment 2. – Example of a quarantine form.

	FICHE DE MISE ET DE LEVEE DE QUARANTAINE DES PRODUITS EXPERIMENTAUX	Codification : DE-EC-04-08 (ex 6043) Date de création : 01/10/2012 Date de modification : 31/01/2019 Version : 5 Page 1 sur 1
---	--	--

MISE EN QUARANTAINE

Date	:	Numéro d'ordre:	/
Nom de l'étude	:		

Localisation (TA = température ambiante/ CF = chambre froide)
☐ TA étagère N° ☐ TA -Coffre stupéfiant N°
☐ CF N° étagère ☐ CG N° ☐ Autre

Motif de la mise en quarantaine
☐ Produits périmés ☐ Ecart de température au cours du transport
☐ Ecart de température au cours du stockage à la pharmacie ☐ Etude terminée
☐ Autre :

Produits en quarantaine
☐ UT placées dans un carton/ sachet scellé, étiqueté « quarantaine »
☐ Mise en quarantaine notifiée au niveau de la fiche de stock (sortie de produit) en apposant la mention « MQ »

Nom	N° de traitement	N° de lot	Date péremption	Quantité

Quarantaine IXRS ☐ N/A
☐ Produits placés en quarantaine dans le système électronique (IXRS)

Archivage de la fiche
☐ Copie agrafée au carton/ sachet contenant les produits mis en quarantaine
☐ Original rangé dans le classeur de l'étude

Nom du pharmacien	:	Signature :	
Date	:		

LEVÉE DE QUARANTAINE

☐ Décision écrite du promoteur rangée dans le dossier « courrier promoteur »
☐ UT extraites de leur carton/ sachet et remises « physiquement » en stock
☐ Carton/ sachet, photocopie de la fiche mise en quarantaine agrafée, étiquette « quarantaine » éliminés
☐ UT remises « électroniquement » en stock ☐ N/A
☐ Levée de quarantaine notifiée au niveau de la fiche de stock (entrée de produit) en apposant la mention « LQ »
☐ Original de la fiche rangée dans le classeur de l'étude

Nom du pharmacien	:	Signature :	
Date	:		

Anexo 3. / Attachment 3. – ANSM's alert on Stryker prostheses.

Stryker France SAS
ZAC – Avenue de Satolas Green 69330 Pusignan - France



NOTIFICATION URGENTE DE SECURITE – RAPPEL DE DISPOSITIFS MEDICAUX : RA2023-3194049

Embase tibiale d'essai Restoris MultiCompartmental Knee (MCK) Mise à jour

A l'attention du correspondant de matériovigilance et du directeur de l'établissement

Avril 2023

Identification FSCA : RA2023-3194049

Type d'action : Notification Urgente de Sécurité – Rappel Produit

Référence	Description du produit	Numéro de lot	Code GTIN
170615	Embase tibiale d'essai Restoris MCK STD RM/LL Taille 5	26270421	00848486003746
170616	Embase tibiale d'essai Restoris MCK STD RM/LL Taille 6	26250421	00848486003753

Madame, Monsieur,

Le 10 mars 2023, Stryker a lancé un rappel volontaire de certains lots d'embase tibiales d'essai Restoris MultiCompartmental Knee (MCK) mentionnées ci-dessus. Cette mise à jour vise à fournir des informations supplémentaires concernant les recommandations pour les patients ayant déjà été traités avec un dispositif concerné.

Problème relatif au produit

Stryker a découvert que certains lots d'embase tibiales d'essai Restoris MultiCompartmental Knee (MCK) contiennent des produits pour lesquels le marquage laser de la taille est incorrect. La référence 170615, lot 26270421, Taille 5 peut avoir été marquée par erreur comme étant la référence 170616, lot 26250421, Taille 6 et inversement. L'étendue du problème est limitée à la référence 170615, lot 26270421 et à la référence 170616, lot 26250421.

Risques potentiels

Si l'embase tibiale d'essai Restoris MultiCompartmental Knee (MCK) est marquée au laser de façon incorrecte (taille 5 ou taille 6), les risques potentiels suivants ont été identifiés :

- Informations erronées – marquage des pièces
- Préparation osseuse incorrecte
- Contrainte excessive sur les os
- Échec de l'assemblage
- Contrainte excessive sur les tissus mous
- Évaluation de l'implant d'essai incorrecte
- Implant mal positionné

Dangers potentiels

Les risques potentiels indiqués ci-dessus pourraient entraîner les dangers suivants :

- Mauvaise fixation de l'implant
- Fracture du tibia
- Interférence des tissus mous à l'extérieur du tibia

RA2023-3194049-MAJ-FSN-FR

Page 1 sur 3

Anexo 3. /Attachment 3. – ANSM's alert on Stryker prostheses.

Stryker France SAS
ZAC – Avenue de Satolas Green 69330 Pusignan - France



Mesures de limitation des risques

Les risques peuvent être atténués dans les cas suivants :

- Avant toute utilisation chirurgicale, l'utilisateur identifie au cours du processus de mise en kit qu'une embase d'essai non conforme peut générer un mauvais positionnement entre l'implant d'essai et son emplacement dans le plateau.
- Le chirurgien ou le personnel chirurgical détecte la différence, par le biais d'une plus grande quantité d'os exposé ou d'un débord sur le tibia préparé, entre le plan pré-opératoire et une embase tibiale d'essai non conforme utilisée pendant l'intervention chirurgicale.
- Le chirurgien ou le personnel chirurgical identifie que l'insert d'essai spécifique à la taille est trop lâche ou ne s'insère pas dans l'empreinte d'une embase d'essai non conforme.

Recommandations pour les patients ayant déjà été traités avec un dispositif concerné :

Les patients traités à l'aide d'un produit concerné doivent poursuivre leur suivi conformément au protocole normal établi par leur(s) chirurgien(s). Aucune modification de la fréquence de suivi établie dans le protocole de soins standard n'est recommandée.

Mesures à prendre par le client / l'utilisateur :

Nos dossiers indiquent que vous avez reçu au moins un des dispositifs cités en objet. Vous êtes donc concerné par cette action.

Nous vous invitons à lire attentivement le présent avis et à prendre les mesures décrites ci-après.

1. Diffusez le présent avis à toutes les personnes concernées au sein de votre établissement.
2. Vérifiez immédiatement votre stock.
3. Placez en quarantaine tout dispositif faisant l'objet du présent rappel de produit avant de le retourner à Stryker.
4. Restez vigilants en interne par rapport à cet avis jusqu'à ce que toutes les mesures requises soient prises au sein de votre établissement.
5. Informez Stryker si l'un des dispositifs concernés a été distribué à d'autres organisations.
 - a. Veuillez nous indiquer les coordonnées de façon à ce que Stryker puisse contacter directement les utilisateurs.
 - b. Si vous êtes un distributeur, notez que la responsabilité d'avertir vos clients concernés vous incombe.
6. Informez Stryker en cas d'effet indésirable observé en lien avec l'article et le lot concerné. Nous vous rappelons la nécessité de signaler tout effet indésirable observé avec ces dispositifs à Stryker par mail à FranceRappel@stryker.com ou par fax au 04.72.45.36.65 et à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé – direction de la surveillance – par mail à l'adresse materiovigilance@ansm.sante.fr ou par fax : 01.55.87.37.02.
7. Remplissez le formulaire de réponse ci-joint. Il est possible que vous n'ayez plus de stock physique pour ces dispositifs au sein de votre établissement. Nous vous invitons à compléter le formulaire de réponse client même si vous ne disposez plus de stock pour ces dispositifs dans votre établissement. Votre réponse nous permettra de mettre à jour nos dossiers et d'éviter toute relance inutile à ce sujet.
8. Veuillez renvoyer le formulaire rempli par mail à FranceRappel@stryker.com ou par Fax au 04 72 45 36 65.

Je serai votre interlocutrice pour cette action. Si vous avez des questions à ce sujet, n'hésitez pas à me contacter directement.

Nous vous demandons de bien vouloir répondre à cet avis dans les 7 jours suivant sa date de réception.

Anexo 4. /Attachment 4. – Pharmaceutical reconciliation guide.

 Hôpital Pitié-Salpêtrière AP-HP	 Hôpital Charles-Foix AP-HP	Pharmacie à Usage Intérieur	Date de version : NOVEMBRE 2022
---	--	-----------------------------	---------------------------------

Conciliation médicamenteuse : textes type

Entretien avec le patient

Se présenter : « Bonjour, je suis [Prénom, NOM], externe en pharmacie. Je suis là pour faire un point sur les médicaments que vous prenez, j'aurais donc besoin de quelques renseignements sur votre traitement habituel. Avez-vous du temps à m'accorder ? / Puis-je vous poser quelques questions ? Cela ne devrait pas prendre plus de 30 minutes. »

Traitement habituel :

- Avez-vous apporté vos ordonnances habituelles ?
- Avez-vous apporté vos médicaments avec vous ?
- NB : si le patient vous indique qu'il a donné ses traitements à l'IDE à l'admission : Avez-vous gardé certains d'entre eux avec vous ?

Automédication :

- Prenez-vous des médicaments qui ne sont pas prescrits par le médecin en plus de votre traitement habituel ?
- Prenez-vous des vitamines, des produits à base de plantes ?
- Prenez-vous des gouttes pour les yeux, les oreilles, le nez, des pommades ?
- Que faites-vous en cas de douleurs, d'insomnie, de problèmes digestifs ?

Pharmacie habituelle : nom et localisation. « Avez-vous une pharmacie habituelle ? [Réponse du patient]. Si vous êtes d'accord, je vais les contacter afin de m'assurer que nous n'avons rien oublié. Pouvez-vous svp m'indiquer le nom et l'adresse de la pharmacie ? »

Médecin traitant ou spécialiste : nom et localisation. « Avez-vous un médecin traitant ? [Réponse du patient]. Si vous êtes d'accord, je vais le contacter afin de m'assurer que nous n'avons rien oublié. Pouvez-vous svp m'indiquer son nom et l'adresse de son cabinet ? »

Entretien avec les professionnels de santé (pharmacie d'officine, médecin traitant)

Auprès de la pharmacie : se présenter et demander les ordonnances du patient. « Bonjour, je suis [Prénom, NOM], je suis externe en pharmacie à l'hôpital Pitié-Salpêtrière / Charles-Foix. Monsieur / Madame [Prénom, NOM] est hospitalisé dans le service de [xxxx], j'ai échangé avec lui/elle afin de faire un point sur ses traitements, c'est ainsi qu'il m'a donné votre contact. Nous souhaiterions récupérer la liste des médicaments pris par ce patient avant l'hospitalisation. Pourriez-vous svp me faire parvenir les dernières ordonnances que vous lui avez délivrées ? ».

Auprès du médecin traitant / spécialiste : se présenter et demander les ordonnances du patient ou bien des précisions sur le traitement. **Voir avec le service si le médecin a déjà été appelé durant l'hospitalisation.** « Bonjour, je suis [Prénom, NOM], je suis externe en pharmacie à l'hôpital PSL/CFX. Monsieur / Madame [Prénom, NOM] est hospitalisé dans le service de [xxxx], j'ai échangé avec lui/elle afin de faire un point sur ses traitements, c'est ainsi qu'il m'a donné votre contact. Nous souhaiterions récupérer la liste des médicaments pris par ce patient avant l'hospitalisation. Pourriez-vous svp me faire parvenir la liste des médicaments prescrits à ce patient ou bien sa dernière ordonnance ? ».

Fax : 01 42 16 20 10 ou mail d'une messagerie sécurisée (voir avec votre encadrant).

Anexo 5. /Attachment 5. – Pharmaceutical reconciliation form.



icamentouse à l'entrée – Service de Pharmacie, Hôpital Pitié-Salpêtrière

Etiquette :
Patient :

Service/salle :

Motif d'hospitalisation :

Date d'entrée :

Date de conciliation :

BM (Bilan Médicamenteux)		Sources d'Information (☒ cocher les sources)					Conciliation			Suivi
Médicaments (libellé, dosage, forme)	Posologie (dose et rythme d'administration)	Entretien patient ou aidant	Ordonnances apportées par le patient	Pharmacie d'officine	Médecin (traitant, spécialiste) ou correspondant paramédical ou institutionnel (EHPAD, SSR)	Autres : (CRH) compte-rendu valide d'une précédente hospitalisation / (DP) dossier pharmaceutique / (B) boîtes de médicaments rapportées par le patient	Divergences - intentionnelle (DI) ou pas de divergence (NC)	Type de divergence (Omission, Ajout, Dose, Rythme, Forme)		
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										

Anexo 6. /Attachment 6. – Medical prescription of a clinical trial.



ORDONNANCE SPECIFIQUE POUR LA RECHERCHE

PROTOCOLE :

EudraCT :

Promoteur :

Investigateur : N° de centre :

Service :

PATIENT

Initiales : ____/____ Sexe : M ☐ F ☐

Date de naissance : ____/____/____ N° randomisation :

N° patient : Poids : kg

Etiquette ORBIS

PRESCRIPTION

Date de la visite : ____/____/____

☐ Visite (week ...)
 ☐ Visite (week ...)
 ☐ Visite (week ...)
 ☐ Visite (week ...)

☐ Visite (week ...)
 ☐ Visite (week ...)
 ☐ Visite (week ...)
 ☐ Visite (week ...)

Traitement expérimental prescrit :

Posologie et voie d'administration :

Nom de l'investigateur : Date : ____/____/____ Signature :

Joindre le document d'attribution de traitements IXRS à l'ordonnance (si applicable)

DISPENSATION (cadre réservé à la pharmacie)

Traitement	Nb kits	Numéro de kit	N° de lot	Date de péremption	N° ordonnancier REQP Pharm (+préparatoire si applicable)

Matériel(s) associé(s) :

Dispensé par : Date : ____/____/____ Signature :
 Contrôlé par : Date : ____/____/____ Signature :
 Transport & conservation :

Les kits, utilisés ou non, doivent être retournés à chaque nouvelle visite

Récupéré par : Date : ____/____/____ Signature :

Anexo 7. /Attachment 7. – Clinical trials patient file.

	FICHE D'IDENTIFICATION PATIENT	Codification : DE-EC-04-14
		Date de création : 09/12/2018
		Date de modification : 29/11/2022
		Version : 2
		Page 1 sur 1

ETUDE :

N° d'ordre :

PROMOTEUR :

Investigateur :

Service :

Numéro du centre :

Réapprovisionnement Pharmacie : ☐ OUI ☐ NON

PATIENT

Initiales : _ _ _ / _ _

Date de naissance : _ _ / _ _ / _ _ _ _

N° de randomisation : _____

1^{ère} dispensation le : _ _ / _ _ / _ _ _ _

Page/.....

**ASSISTANCE HÔPITALIERE
PUBLIQUE DE PARIS**
HÔPITALS UNIVERSITAIRES
PNEUMOLOGIE - CHOLÉRA POUR
L'ÉVALUATION

REPHARM

**PHARMACIE
A USAGE INTERHÔPITAL**

Disponibilité de médicaments
à statut particuliers

RECHERCHE CLINIQUE

FICHE DE STOCK PRODUIT (numéroté)

PROMOTEUR :

INVESTIGATEUR :

N° ordre :

[illegible]

Anexo 10. Folheto de sensibilização de tensão arterial/dislipidemias/glicemia.





Como está a sua saúde?

Quando foi a última vez que avaliou a sua saúde?
A pressão arterial?
A glicemia?
O colesterol?
Os triglicéridos?

Um check up pode fazer a diferença!



Tensão arterial

A pressão arterial ou tensão arterial é a força que o sangue exerce ao nos vasos sanguíneos.

A pressão arterial é avaliada:

- A pressão sistólica/máxima.
- A pressão diastólica/mínima.

Pressão Arterial	Máxima Sistólica mmHg	Mínima Diastólica mmHg
Ótima	<120	<80
Normal	120-139	80-89
HTA	>140	>90

- Hipertensão Arterial- HTA

Aspetos que influenciam o desenvolvimento de HTA:

- Idade superior ou igual a 65 anos;
- Histórico familiar de HTA .

Prevenção

A HTA é uma doença silenciosa, cujo os sintomas na maior parte das vezes são desvalorizados: dor de cabeça/peito e sensação de falta de ar.

A HTA ao longo do tempo danificar órgãos como o coração, o cérebro por isso o melhor remédio é mesmo a prevenção.

Podemos prevenir a HTA através de:

- Mudanças alimentares, como no sal;
- Prática de atividade física regular;
- Moderar o consumo de café e bebidas alcoólicas;
- Tabaco, se fuma procure deixar de fumar.



Dislipidemias

Dislipidemias são silenciosas e aumentam o risco de doença cardiovascular. Os principais lípidos que contribuem para o risco de doença cardiovascular colesterol e os triglicéridos.

No caso do colesterol temos dois tipos:

- LDL- "mau colesterol" acumula-se na parede das artérias provocando a obstrução.
- HDL - "bom colesterol" é transportado para o fígado para ser eliminado

Os valores recomendados são:

Colesterol total	<190mg/dL
Colesterol HDL	>40mg/dL H >45mg/dL M
Colesterol LDL	<115mg/dL
Triglicéridos	<150mg/dL

• H-Homem
• M-Muher

Prevenção

A acumulação de lípidos nas artérias c pode levar a uma obstrução total ou parcial desencadeando um AVC ou um enfarte do miocárdio.

Como se pode prevenir:

- Reduzir no consumo de carnes vermelhas, dar preferência a carnes brancas, exemplo: frango e peixe;
- Reduzir nos alimentos fritos e charcutaria;
- Escolher alimentos ricos em ómega-3, exemplos: Sardinha, salmão;
- Dar preferência a frutas, legumes, pois ajudam a eliminar o colesterol;
- Prática de exercício físico ;
- Tabaco, se fuma procure deixar de fumar.



Glicemia

O controlo da glicemia ou do açúcar no sangue é muito importante, pois em concentrações elevadas pode levar ao desenvolvimento de uma doença grave - a diabetes, uma doença de elevado risco e perigosidade.

Os valores de referência de glicemia:

Glicemia em jejum	<110mg/dL
-------------------	-----------

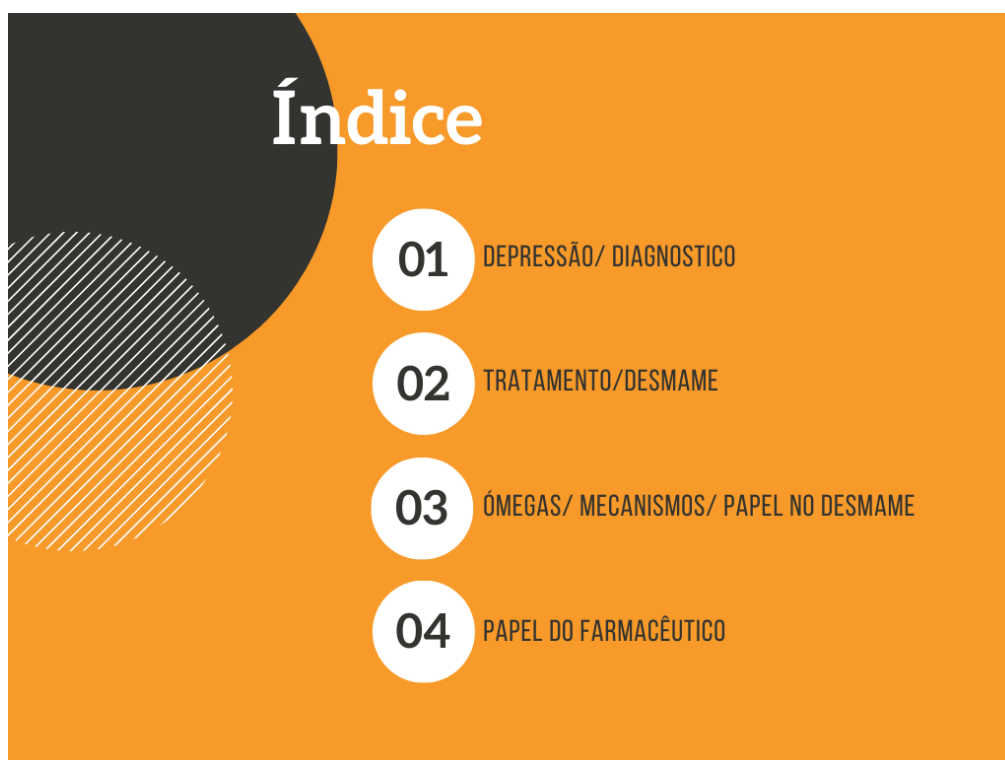
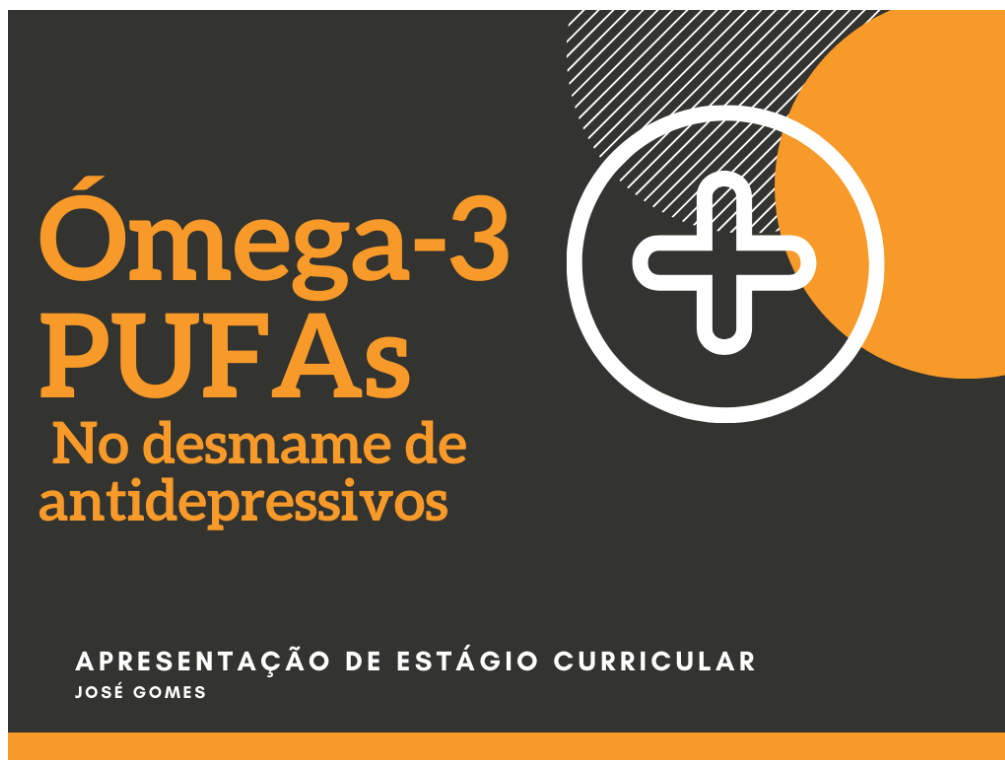
De realçar:
Para mais informações sobre glicemia contacte o seu médico ou farmacêutico, pois doença como a diabetes requer monitorização constante.

Então como está a sua saúde?

Se após a leitura ainda tiver dúvidas não hesite em nos contactar estamos cá para o ajudar!

Farmácia Oliveira- Largo de São Bento São João de ver
Telefone: 256 363 697
Made by: José Gomes

Anexo 11. Formação Interna – Ómega-3 Pufas no desmame de antidepressivos.



Depressão

DOENÇA DO FÓRUM PSICOLÓGICO



TRISTEZA
MELANCOLIA
BAIXA AUTOESTIMA
IRRITABILIDADE E APATIA
TENDENCIAS SUICIDAS

Depressão

ESTATÍSTICAS



5% DA POPULAÇÃO ADULTA A NÍVEL MUNDIAL
SOFRE DE DEPRESSÃO



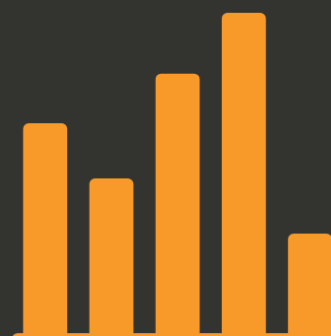
EM PORTUGAL 8% ADULTA SOFRE DE
DEPRESSÃO



50% MAIS PROVÁVEL DE AFETAR PESSOAS DO
SEXO FEMININO



DAS PRINCIPAIS CAUSAS DE MORTE ENTRE
JOVENS 15-29 ANOS



Diagnóstico



DESENVOLVIMENTO DE DEPRESSÃO É MULTIFATORIAL

MINOR

MAJOR

DURAÇÃO E INTENSIDADE DOS SINTOMAS

Fisiopatologia

AUMENTO DE MEDIADORES INFLAMATORIOS
(IL1, IL6, TNF- α)

REDUÇÃO DA ATIVIDADE DE RECEPTORES DE
SEROTONINA

DIMINUIÇÃO DE LIGAÇÃO DE
TRANSPORTADORES DE DOPAMINA

DEPRESSÃO

STRESS; ABUSO FÍSICO; PROBLEMAS MÉDICOS;
DROGAS

FATORES GENÉTICOS; AMBIENTAIS;
EXPERIÊNCIAS TRAUMÁTICAS

BAIXOS NÍVEIS DE VIT.B, MÁ NUTRIÇÃO E
EXCESSO DE RADICAIS LIVRES

Tratamento

INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE
SEROTONINA - SSRIS

ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS

INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA-
NORADRENALINA - SNRIS

INIBIDORES DA MONOAMINA OXIDASE - IMAO



Desmame

RETIRADA GRADUAL DA MEDICAÇÃO
ANTIDEPRESSIVA

RELAÇÃO RISCO BENEFÍCIO
REALIZAÇÃO DE NOVA TERAPEUTICA
UTENTE SAUDÁVEL



Sintomas

20% DOS PACIENTES QUE REALIZAM DESMAME SOFREM
DE SINTOMAS DO MESMO

FÍSICOS	SONO	EMOCIONAIS
NÁUSEAS	INSÔNIAS	ANSIEDADE
CEFALEIAS	SONHOS VIVOS	DEPRESSÃO
TONTURAS	PESADELOS	PÂNICO
TREMORES	AUMENTO DE SONHOS	IRRITABILIDADE



Ômegas

ÁCIDOS GORDOS POLINSATURADOS - PUFA

DHA

EPA

ESSÊNCIAS PARA O DESENVOLVIMENTO CEREBRAL

MELHORIAS NO DESEMPENHO COGNITIVO





Anexo 12. Certificado de formação assistida.

 **Pierrelé F. Ribeiro**
Dermatologista

CERTIFICADO DE FORMAÇÃO

Certifica-se que

José Oliveira Gomes

participou na formação **Uma tarde com Klorane**, no dia
21/06/2023 com a duração de 4h.





Lisboa, 20/06/2023

Certificado Nº F649639/2016

 **A formadora:**
Ana Santos
Ana Santos

Pierrelé F. Ribeiro Dermatologista Portugal, Lda - Rua Rodrigo da Fonseca nº 178 3º 1070-243 Lisboa Portugal - Telef: 21 381 5320



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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