

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Ana Filipa Nascimento Fernandes

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Ana Filipa Nascimento Fernandes

Hôpital de la Pitié-Salpêtrière

fevereiro de 2023 a junho de 2023

Farmácia Central de Castelo de Paiva

julho de 2023 a setembro de 2023

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

Orientador: Professora Doutora Lúcia Saraiva

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr. Dominique Combeau, Dr. Aude Desnoyer

Monitor Farmácia Comunitária: Dr^a. Helena Martins

outubro de 2023

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 22 de outubro de 2023

Ana Filipa Nascimento Fernandes

Resumo

Neste relatório constam as diferentes atividades e temas por mim desenvolvidos no âmbito do estágio curricular, quer no contexto hospitalar, quer no de farmácia comunitária.

A 6 de fevereiro de 2023 iniciei esta que seria a minha última unidade curricular, no *Hôpital de la Pitié-Salpêtrière*, em Paris. Apesar de estarem previstos apenas 3 meses de estágio hospitalar, este foi alvo de uma extensão, tendo terminado a 30 de junho de 2023. A 3 de julho comecei o meu percurso em farmácia comunitária, na Farmácia Central de Castelo de Paiva. Esta segunda componente estendeu-se até 29 de setembro de 2023.

O presente documento encontra-se dividido em 2 partes: uma primeira em que exploro algumas das atividades que realizei no contexto hospitalar- secção A- e no de farmácia comunitária- secção B- e uma segunda em que desenvolvo, em maior detalhe, 2 temas que mostraram a sua pertinência ao longo do meu estágio na Farmácia Central.

A parte 1, onde estão incluídas as secções A e B inclui, para cada uma delas: uma contextualização sobre o local de estágio, a equipa envolvente, os serviços disponibilizados e um cronograma com a respetiva explicação. Para além disso, encerra 7 atividades que resultaram do contacto com o exercício farmacêutico e do aprofundar de conhecimentos via pesquisa científica.

Por outro lado, a segunda parte compreende o desenvolvimento de 2 temas que, ao longo do meu estágio comunitário, se destacaram e me despertaram o interesse. O primeiro, sobre a agomelatina- um novo antidepressivo com indicação para a depressão *major* em adultos e com um mecanismo de ação diferenciador-, que surgiu da dispensa da mesma e da curiosidade em conhecer esta nova molécula. O segundo- “Insulinoterapia: evolução e contribuição do farmacêutico nas suas segurança e eficácia”- adveio da recorrência das questões, por parte de diabéticos (e inclusive por meio telefónico), sobre os vários tipos de insulinas disponíveis no mercado. Junto dos colegas, apercebi-me da pertinência de apresentar este segundo tema no âmbito de uma formação interna, de forma deixar a equipa mais confortável e confiante nas dispensa e resposta a questões relativas à terapêutica com insulina.

Desta forma, este documento discrimina alguns dos desafios com que me deparei neste meu último semestre enquanto estudante do MICF (e resultantes do primeiro contacto com a prática farmacêutica), bem como alguns dos conhecimentos por mim adquiridos aquando da pesquisa para dar resposta aos mesmos.

Agradecimentos

Acredito que todas as pessoas que comigo se cruzaram (faculdade e pré-faculdade) me trouxeram aqui, a este momento. Na impossibilidade de agradecer, individualmente, a cada uma delas, cinjo-me a agradecer àqueles que, de uma forma mais direta, tomaram parte neste que foi o meu percurso académico. Assim, não posso deixar de agradecer:

- ao meu pai, por me fazer acreditar que, querendo, sou capaz de conquistar o mundo.
- à minha mãe, que está sempre lá para mim quando o mundo não é fácil de conquistar.
- ao António, pelos desabafos e gargalhadas fora de horas. Que levemos a vida sempre assim: a procurar a graça na desgraça e a torná-la engraçada outra vez. *May the best win* (e que ajude o outro a chegar lá, também).
- aos meus avós e tios, pelos amor e orgulho com que me banham a cada vez que me vêem-pessoalmente ou de lá de cima.
- às minhas primas, Sara, Carolina e Mariana que, apesar de família, se destacam pela amizade e cumplicidade (e pela prestação de conselhos sábios de muita sabedoria, em momentos de aflição muito aflitiva).
- aos tios e primas do coração com que a vida me presenteou. Moldaram-me, com a vossa bondade, na menina que sou hoje a levo-vos para sempre comigo, como família que são.
- ao Tawny, o acaso mais acertado desta vida e o suporte emocional mais abusadamente fofo e imperfeitamente perfeito. Um miau para ti, minha fera- este relatório (e curso) é tanto meu quanto teu.
- à Júlia e a Kika, que vêm dos tempos da torradeira fantástica e que se habilitam a ter de levar comigo para a vida. Kika, fizeste do 2º DF (mesmo em frente ao caixote do lixo!!) casa (ainda que uma de donas de casa desesperadas- rindo de nervoso). Júlia, apesar de longe, tens sido (e de tão perto) um ombro amigo. Espero, ansiosamente, as conquistas e aventuras que esta vida nos reserva.
- aos 3 que foi a conta Deus fez, aos Touramisú(s) e aos 'Strala, pelos momentos (que contados ninguém acredita) que me proporcionaram. Fizeram da faculdade uma experiência mais bonita.
- à casa de farmácia e a todos os que alberga. Funcionários, colegas, docentes (e, por vezes, pavões e gaivotas).
- à minha orientadora de estágio, Professora Doutora Lúcia Saraiva pela contribuição na redação do presente documento.
- à Antiga, Mui Nobre, Sempre Leal e Invicta Cidade do Porto, por ser casa e por partilhar, comigo, segredos que levo para a vida.
- Sabrina, Leïla, Stéphanie et Thomas, pour avoir été famille quand la mienne était loin. Je vous garde dans un coin très spécial de mon petit cœur. *We'll always have Paris* (mais, s'il vous plaît, venez à Porto pour découvrir ce qu'est réellement un Pastel de Nata tout juste sorti du four!).
- Aude, Lamia, Mélanie, Anne, Marion, Dominique, les préparateurs et toute l'équipe de l'UPCO, pour tout le soutien, les sourires et pour ce qui ont été les mois les plus stimulants et gratifiants de ma vie.

-à Drª. Helena, por todos os ensinamentos- profissionais e não profissionais-, apoio e carinho. É-me uma inspiração e foi um privilégio ter partilhado os primeiros meses da profissão consigo.

- ao Dr. Miguel, à Filipa, à Joana, à Catarina, à Beatriz, ao Pedro, à Liliana e à Juliana, pela contribuição para o meu crescimento profissional.

- à Leonor e à Rita pela cumplicidade, apoio e pela bonita amizade que nasceu não sei bem como nem de onde. Chegaram na reta final mas estou certa de que este é apenas o início da história das 3 malucas que partilhavam, só e apenas, 1 neurónio.

- (e, por fim mas não menos importante) a mim mesma que, ainda que por meios que me transcendem, consegui trazer este percurso a bom porto e cumprir com aquilo a que me propus.

A nós, o meu mais sincero obrigado.

A vocês, o abraço mais sentido.

- a Ana quis, a Ana sonhou e a obra nasceu (vol. 1) -

*“Parto rumo à maravilha
Rumo à dor que houver pra vir
Se eu encontrar uma ilha
Pra pra sentir
E dar sentido à viagem
Pra sentir que eu sou capaz
Se o meu peito diz coragem
Volto a partir em paz”*

Capitão Romance, Ornatos Violeta

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo.....	iv
Agradecimentos.....	v
Índice geral	vii
Índice de Figuras	viii
Índice de Tabelas	viii
Índice de Anexos.....	viii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	ix
PARTIE 1. Activités développées au cours du stage dans le cadre du cursus universitaire	1
SECTION A – Pharmacie hospitalière	1
1- Contextualisation du stage hospitalier	1
2- Calendrier et explications	2
3- Activités développées.....	4
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária	11
1-Contextualização do estágio curricular	11
2-Cronograma e sua explicação	12
3-Atividades desenvolvidas	14
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento	20
Tema 1 – Agomelatina: uma alternativa valiosa no tratamento da depressão major.....	20
Enquadramento e pertinência em farmácia comunitária	20
A depressão	20
Arsenal terapêutico disponível para o tratamento da depressão	22
Agomelatina.....	25
Considerações finais e conclusão.....	29
Tema 2 – Insulinoterapia: evolução e contribuição do farmacêutico nas suas segurança e eficácia.....	30
Enquadramento e pertinência do tema em farmácia comunitária	30
A Insulina	31
Insulinoterapia - evolução cronológica	32
Terapêutica de reposição insulínica disponível	34
Considerações finais e conclusão.....	38
Conclusão global.....	40
Bibliografia	41
Anexos.....	46

Índice de Figuras

Figura 1- Estrutura da agomelatina.....	25
Figura 2- Estrutura da melatonina.....	25
Figura 3- Estrutura da insulina humana.....	31
Figura 4- Estrutura tridimensional dos monómero, dímero e hexâmero de insulina.....	31
Figura 5- Papel dos hexâmeros de insulina na sua farmacocinética	32
Figura 6- Injeção de insulina exógena no espaço SC.....	32

Índice de Tabelas

Tableau 1- Organisation chronologique des activités développées à l'hôpital PSL.....	2
Tabela 2- Organização cronológica das atividades desenvolvidas na FCCP.....	12
Tabela 3- Classificação da pressão arterial e definições do grau de hipertensão.....	15
Tabela 4- Arsenal terapêutico disponível para o tratamento da depressão (e particularidades).....	23

Índice de Anexos

Annexe 1. Modele excel créé et utilisé afin d'optimiser le calcul des indicateurs de LEAN Management.....	46
Annexe 2. Fiche de recueil des informations par source pour concilier.....	46
Annexe 3. <i>Abstrast</i> soumis au congrès de la SFPO.....	47
Anexo 4. Ficha de registo da medicação habitual.....	48
Anexo 5. Ficha de registo de consultas/exames.....	49
Anexo 6. Tabela-resumo das formações realizadas durante o estágio curricular.....	50
Anexo 7. Panfleto sobre a Hipertensão, no âmbito de uma ação de sensibilização a idosos.....	51
Anexo 8. Panfleto sobre a Higiene Oral no Idoso, no âmbito de uma ação de sensibilização a idosos.....	52
Anexo 9. Apresentação sobre a Insulinoterapia, no âmbito de uma formação interna.....	54

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

5-HT - serotonina

AA - aminoácido(s)

ADN – ácido desoxirribonucleico

AVC- acidente vascular cerebral

BAB - Babanski

DA – dopamina

FC - farmacocinética

FD - farmacodinâmica

FSCP - Farmácia Central de Castelo de Paiva

GC - Gaston Cordier

GCSH - greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques

GI - gastro-intestinal(ais)

GVHa- maladie du greffon contre l'hôte aiguë

IgE- imunoglobulina E

IMAOs - inibidor(es) da monoamina oxidase

LAM – leucémie aiguë myéloïde

MAO - monoamina oxidase

MDD - transtorno depressivo maior

MDS - syndrome myélodysplasique

NRIs ou NERIs - inibidores da recaptção de noradrenalina

NaSSA - antidepressivos noradrenérgicos e específicos para serotonina

NE - noradrenalina

NPH - neutra protamina de Hagedorn

NRDIs - inibidores da recaptção de noradrenalina e dopamina

NT(s) - neurotransmissor(es)

PSL - Pitié-Salpêtrière

SARI - antagonistas e inibidores da recaptção da serotonina

SC- subcutâneo(a)

SIADH - síndrome de secreção inadequada da hormona antidiurética

SNRIs - inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina

SSRE - potenciador seletivo da recaptção de serotonina

SSRIs - inibidores seletivos da recaptção de serotonina

STE - Stérilisation

TCA - antidepressivo tricíclico

UPCO - Unité de Pharmacie Clinique en Onco-hématologie

ZAC - zone atmosphère contrôlée

PARTIE 1. Activités développées au cours du stage dans le cadre du cursus universitaire

SECTION A – Pharmacie hospitalière

1- Contextualisation du stage hospitalier

Du 6 février au 30 juin 2023, j'ai effectué un stage dans un grand groupe hospitalo-universitaire français, l'Hôpital de La Pitié-Salpêtrière (PSL), situé dans le 13^{ème} arrondissement de Paris. Celui-ci appartient à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), qui regroupe au total 38 groupes hospitaliers, dont La Pitié-Salpêtrière-Charles Foix. Il fait également partie du groupe Sorbonne Université, un groupe hospitalo-universitaire qui compte 7 hôpitaux.

Cet hôpital s'étale sur 33 hectares et compte 82 services (dans lesquels sont rassemblées toutes les disciplines médicales), dont la **PUI** (Pharmacie à Usage Intérieur). Ce service accueille des pharmaciens, internes et externes en pharmacie, des préparateurs, des agents et des cadres en pharmacie et regroupe plusieurs Unités Fonctionnelles (UF). C'est le cas de l'UF Production, qui inclut des secteurs tels que l'Unité de Pharmacie Clinique en Onco-hématologie (**UPCO**) et la stérilisation (**STÉ**), où j'ai eu l'opportunité de faire mon stage.

La PUI assure la réponse aux besoins pharmaceutiques de 2 hôpitaux: PSL et Charles-Foix (CFX), en assurant des activités tels que: l' approvisionnement et la distribution des produits de santé (et bon usage associé); la formation et l'information, tant pour les professionnels que pour les patients; la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse ainsi que la qualité des soins (via les activités de pharmacie clinique). De plus, le secteur de la rétrocession permet aux patients ambulatoire d'avoir accès à certains médicaments réservés à l'usage hospitalier; la stérilisation du matériel médico-chirurgical; la gestion et dispensation des produits de santé utilisés dans le cadre de recherche médicale et la radiopharmacie.

Le secteur UPCO a pour but de garantir la gestion, l'approvisionnement, la préparation selon la prescription, la dispensation et *in fine* l'acheminement des préparations d'anticancéreux et cytotoxiques non anticancéreux injectables prêtes à être administrées.

Le secteur de la STÉ quant à lui, s'occupe de la préparation des dispositifs médicaux (DM) stériles pour PSL. Cette unité compte deux sites : Gaston Cordier (GC) et Babinski (BAB) qui prennent en charge les DM des blocs opératoires (des services de soins ou des consultations). Il s'agit du site qui produit le plus d'unités d'œuvres stérilisées de toute l'AP-HP.

Concernant l'équipe encadrante du stage, j'ai été supervisée par la Dr. Amélie Liou. Au sein des secteurs dans lesquels j'ai effectué mon stage, j'ai été sous la responsabilité du Dr. Dominique Combeau (responsable UF Production), Dr. Aude Desnoyer (Pilote secteur UPCO/UPM), Dr. Mélanie Brun (Pharmacienne Assistante Spécialiste) et Dr. Anne Maurin-Cabanes (Pilote secteur STÉ).

2- Calendrier et explications

Tableau 1- Organisation chronologique des activités développées à l'hôpital PSL.

Activités développées /mois	Février	Mars	Avril	Mai	Juin
Libération pharmaceutique en ZAC (UPCO)	formation	x	x	x	x
Indicateurs LEAN management (STE)	formation	x	x	x	x
Conciliation Médicamenteuse (Hématologie et Oncologie)	x	x	x	-	-
Étude Busulfan/Treosulfan (UPCO)	-	-	-	x	x
Formation continue	Staff Phare (tous les vendredis + 1 mercredi par mois)				
	x	x	x	x	x

Au cours de mes 5 mois de stage hospitalier, j'ai pu développer des activités variées, tant dans le secteur de l'UPCO que dans celui de la STÉ, qui sont présentées dans le tableau 1.

Afin d'assurer la préparation des médicaments anticancéreux injectables (qu'ils soient cytotoxiques ou biothérapies), de produits à risque ou, encore, de préparations injectables à des fins de recherche biomédicale, l'UPCO dispose de locaux, d'équipements et de personnels spécialisés. Depuis janvier 2020, l'UPCO est certifié ISO 9001, gage de l'assurance qualité au sein du secteur.

Ainsi, combinant des actions décentralisées (prescription par les médecins au sein de chaque service via le logiciel CHIMIO®) et centralisées (préparation), l'unité permet de réaliser chaque préparation individuellement pour chaque patient, selon des protocoles et une stratégie thérapeutique établie dans le cadre d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (5).

De cette façon, l'UPCO répond à plusieurs services cliniques: 16 services au sein de l'hôpital La Pitié-Salpêtrière et 3 unités de l'hôpital Charles Foix.

En ce qui concerne le secteur de la STÉ, elle comporte plusieurs étapes afin de garantir la stérilité des dispositifs médicaux de l'hôpital, notamment: la réception, le tri, le lavage, la recombinaison, le conditionnement, la stérilisation proprement dite, le contrôle des différentes étapes, le stockage et la mise à disposition.

Cette unité dispose, aussi, d'une certification ISO 9001 depuis janvier 2015 et applique, depuis 2017, la technique du LEAN Management regroupant un ensemble de principes, de techniques et d'outils qui visent à gérer une production/service afin de minimiser les étapes inutiles.

En février, dès mon arrivée à l'hôpital, j'ai suivi deux formations: une dans le cadre de la libération pharmaceutique, relevant du secteur UPCO et une autre dans la réalisation du calcul des indicateurs de gestion LEAN (dans le secteur STÉ et pour les bâtiments GC et BAB). Par conséquent, à partir de mars (et jusqu'à la fin de mon stage), j'ai pu réaliser les deux activités de manière autonome.

Le processus de libération pharmaceutique repose sur des contrôles successifs et exhaustifs des différentes préparations, avant leur dispensation dans les différents services de l'hôpital. Ainsi, ce processus garantit à la fois la qualité et la sécurité des médicaments injectables.

D'autre part, le calcul des indicateurs LEAN permet:

- d'assurer une cadence de production soutenue, en réduisant les pertes (étapes inutiles)
- d'assurer la meilleure qualité possible
- d'améliorer la réactivité face aux problèmes identifiés
- d'augmenter l'efficacité de la chaîne de production

Bien que dans un contexte plus observationnel, pendant les trois premiers mois de mon stage j'ai eu, aussi, l'opportunité d'accompagner mes co-externes lors de la réalisation de la conciliation médicamenteuse, au sein des services d'hématologie et d'oncologie. Cette activité comprend plusieurs étapes de collecte de données (à travers différentes sources), visant à établir la liste exhaustive des traitements reçus par les patients avant leur hospitalisation afin de sécuriser leur prise en charge médicamenteuse à l'hôpital.

En tant qu'externe dans ces services, j'ai également participé au calcul et au suivi des indicateurs qualité (tant journaliers que mensuels) et des non-conformités, ainsi qu'aux réunions qualité mensuelles pour chacun des services.

Les externes de La Pitié-Salpêtrière font également l'objet d'une formation continue, à travers le Staff Phare. Il s'agit d'une présentation, par des internes ou des médecins, de cas cliniques, d'analyses d'études ou encore d'articles d'intérêt scientifique actuel. Ces derniers permettent d'actualiser les connaissances autour d'un sujet précis. Ils ont lieu un mercredi par mois et tous les vendredis.

A partir de mai, j'ai été impliquée dans un projet de recherche clinique translationnelle visant à évaluer en vie réelle l'efficacité et la tolérance du Tréosulfan par rapport au Busulfan en association avec la Fludarabine comme traitement de conditionnement pour la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) ou de syndrome myélodysplasique (MDS).

3- Activités développées

Activité 1: Libération pharmaceutique en Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC)

Contextualisation: Au sein de l'UPCO, j'ai été formé pendant environ 3 semaines à la libération pharmaceutique des préparations injectables d'anticancéreux et autres cytotoxiques. J'ai, par la suite, été habilitéée par une pharmacienne hospitalière qualifiée, pour pouvoir entreprendre la libération de ces préparations en toute autonomie.

Cette activité consiste à contrôler les préparations magistrales avant qu'elles soient libérées et dispensées dans les différents services de l'hôpital. La première étape du processus de libération consiste en contrôle visuel. La seconde étape est le contrôle gravimétrique. Enfin, afin de sécuriser la libération, les préparations sont également contrôlées de manière analytique par le laboratoire de contrôle ou bien par vidéo-assistance via Drug-Cam®. Cette dernière est une intelligence artificielle permettant de vérifier chaque étape de la préparation d'un cytotoxique sous la supervision et responsabilité d'un pharmacien ou d'un interne en pharmacie qualifié.

Une fois tous les contrôles réalisés, la préparation peut être dispensée et remise aux agents de livraisons (AL). A noter, qu'il convient de prendre en compte le conditionnement et la stabilité des chimiothérapies. Les préparations sont donc rangées dans des bacs différents en fonction du jour d'administration, du service, et des conditions de conservation (ex: conservation au froid et/ou à l'abri de la lumière).

Tout ce qui doit être administré le jour même part directement de l'UPCO vers le service prévu, en étant emballé dans un sac zippé et thermosoudé. Cependant, certains médicaments cytotoxiques stables sont également préparés à l'avance pour les jours suivants (24 à 48h à l'avance). Ils doivent être conservés selon les conditions requises jusqu'au moment du transfert vers l'AL. Ce processus consiste à transférer l'ensemble des préparations dispensées qui seront administrées le lendemain. Il se déroule tous les jours aux alentours de 15h30.

En plus des étapes décrites ci-dessus, cette activité comprend également des étapes spécifiques et supplémentaires, comme le contrôle des doses standards. Ce sont des préparations qui sont faites à l'avance et sans patient assigné pour garantir une réserve des cytotoxiques les plus prescrits, garantissant une réponse plus rapide en cas de besoin. Celles-ci sont ensuite attribuées à un patient. Si pour une quelconque raison, les préparations provenant des différents services ne sont pas administrées au patient, celles-ci sont récupérées et peuvent éventuellement être réattribuées à d'autres patients si les conditions de conservations, de stabilité et de sécurité le permettent.

Développement/intervention: Lors du processus de libération (et pour chaque médicament- qui peut être sous forme de poche, seringue ou diffuseur) on commence toujours par le contrôle visuel, dans lequel on vérifie la conformité de divers aspects, tels que :

- numéro d'ordonnancier identique sur conditionnements et emballages
- solvant et volume conformes aux indications de l'étiquette
- présence de tubulure +/- à filtre, purgée, clampée et fermée avec un bouchon rouge
- la nécessité (ou non) d'un sac opaque (opabag) pour garder la préparation à l'abri de la lumière
- intégrité du contenu et du contenant: limpidité et absence de corps étrangers, absence de fuites ou de gouttes
- préparation rangée dans un sac thermosoudé [1]

L'étape du contrôle visuel peut également faire l'objet de vérifications supplémentaires dans des cas particuliers:

- si la poche est destinée au bloc opératoire, elle doit obligatoirement être emballée dans un second sachet afin de garantir la stérilité
- si le volume de la poche est supérieur ou égal à 1000 mL : un second emballage est obligatoire afin de réduire le risque d'exposition aux cytotoxiques en cas de rupture du premier emballage
- s'il s'agit de doses standards, elles ne doivent pas être thermosoudées
- dans le cas des préparations destinées à des services manipulant peu fréquemment des molécules cytotoxiques, il est nécessaire d'ajouter en plus: un arbre à chimiothérapie à l'intérieur même du sachet, une notice d'utilisation et un plan d'administration infirmier
- lorsqu'il n'est pas possible de contrôler la préparation via le laboratoire ou la Drug-Cam®, un second contrôle visuel est nécessaire [1]

Par ailleurs, dans le cadre du contrôle gravimétrique : chaque préparation en poche ou diffuseur est pesée individuellement (les seringues passent directement du contrôle visuel à l'étape de dispensation) et on vérifie, à l'aide du logiciel associé à la balance, si le poids entre dans les normes définies (écart accepté de 3%) [1].

Après les contrôles visuel et gravimétrique, la vérification du contrôle analytique par le laboratoire de contrôle (High Performance Liquid Chromatography - HPLC) ou par le pharmacien en charge de la validation (via Drug-Cam®) et effectuée sur le logiciel Chimio®, assurant ainsi un double contrôle avant chaque dispensation [1].

Une fois tous les contrôles réalisés, on procède à l'impression du bon de dispensation et au stockage correct des préparations, en tenant compte des conditions de conservation spécifiques: en ambiant ou à 4°C et/ou à l'abri de la lumière [1].

Conclusion: Participer au processus de libération pharmaceutique m'a permis de mieux percevoir la responsabilité et le rôle du pharmacien dans le contrôle de la qualité du médicament et dans la sécurité de la prise en charge médicamenteuse du patient. Cette expérience a enrichi mes connaissances en ce qui concerne les chimiothérapies.

Activité 2 : Calcul des indicateurs LEAN Management

Contextualisation: Au sein du secteur de la stérilisation, appartenant à UF Production, j'ai été formée pendant environ 3 semaines afin de pouvoir effectuer le calcul des indicateurs de LEAN Management de manière autonome. Le LEAN Management consiste en un système qui vise à gérer une production/service afin de minimiser les étapes inutiles. Cela s'applique à l'ensemble de l'organisation et des processus et garantit le respect des règles préalablement établies par l'équipe.

En effet, le processus de production (stérilisation ou préparation de dispositifs médicaux stériles) se développe parallèlement au processus de management. Ce dernier comprenant des processus de surveillance et de mesure [2].

Ainsi, le processus de management requiert :

- des ressources humaines pharmaceutiques et administratives
- l'extraction de données via le logiciel OPTIM®
- des rapports d'audits
- le suivi des plans d'action [2]

Ce système est donc soutenu par les indicateurs de suivi, comme c'est le cas pour les indicateurs de LEAN. Ceux-ci sont calculés et reportés par l'équipe pharmaceutique pour tous les jours de la semaine.

Après avoir été calculés, les résultats sont inscrits sur le tableau de suivi qui est analysé chaque jour lors des rituels (moment de partage entre l'équipe concernant l'activité de la veille). Ceux-ci sont également insérés dans un fichier excel qui permet de les suivre et de les traiter, par exemple, dans le cadre du calcul des indicateurs mensuels de qualité et d'activité.

Les résultats sont également envoyés par email (diffusion) aux cadres, pharmaciens et responsables de production des 2 sites, sous forme de tableau.

Développement/intervention: De mars à juin 2023, j'ai calculé, via un tableau excel croisé dynamique et à l'aide du logiciel OPTIM® (pour l'extraction de données), quotidiennement et pour les deux sites -GC et BAB-, des indicateurs tels que :

-Temps de passage moyen - Temps moyen de traitement entre lavage et fin déchargement stérilisateur [2].

Temps de passage moyen (h) = nombre de compositions stérilisées/nombre des différents services/60(min)

En sachant que pour le site GC, le temps de passage ne doit pas dépasser 12 heures et, dans le cas du site BAB, 11 heures [2,3].

-Quantité Fabrication - nombre de compositions stérilisées et validées. Pour cet indicateur, à la fois le type de composition (conteneurs- "C"- ou sachets- "S") et l'auteur de cette même stérilisation sont pris en compte séparément- les compositions reconditionnées par les IBODES (infirmier de bloc opératoire) doivent être soustraites du total avant le traitement des données [2,3].

Q = nb total de compositions stérilisées et validées - nb compositions reconditionnées par les IBODES

-Nombre d'agent en ETP (Equivalent Temps Plein) - nombre de personnes (Agent(s) de Stérilisation-AS) présentes. Cette donnée est extraite directement du cahier d'émergence [2,3].

-Traçabilité Bionettoyage - rapport entre le nombre d'étapes de bionettoyage réalisées par rapport à celles prévues, soit par les équipes du matin (« AM »), de l'après-midi (« PM ») et de la nuit (« N »), soit par les prestataires (« PREST ») [2].

Il y a aussi des étapes spécifiques pour le week-end (pour le site GC, ouvert 24h/24 et 7j/7) et pour le lundi (pour le site BAB- qui ferme à 21h tous les jours et n'ouvre pas le dimanche) qu'il faut prendre en compte. Celle-ci est exprimée en pourcentage [2,3].

De plus, toutes les étapes non réalisées doivent être détaillées dans l'e-mail de diffusion (pour être rattrapées).

-Activité (IP%) - exprimée en pourcentage (idéalement, elle devrait correspondre à 100%). Cette dernière relie le nombre de compositions stérilisées et validées au nombre d'heures d'ETP présentes [2].

IP % = nb de compositions stérilisées/nombre d'heures d'ETP présentes

Afin d'optimiser le calcul de ces indicateurs, j'ai créé et utilisé, systématiquement, le modèle visible dans l'annexe 1.

Conclusion: Cette activité m'a permis de mieux comprendre l'importance du pharmacien hospitalier, non seulement pour garantir la stérilité des dispositifs médicaux réutilisables, mais aussi pour gérer et optimiser l'ensemble du processus environnant.

Activité 3: Conciliation Médicamenteuse (Pharmacie Clinique en Hématologie et Oncologie)

Contextualisation: Durant mes 3 premiers mois de stage (février-avril), j'ai eu l'opportunité d'accompagner mes co-externes dans les services d'hématologie et d'oncologie pour réaliser la conciliation médicamenteuse.

La conciliation médicamenteuse est un processus formalisé qui prend en compte lors d'une nouvelle prescription tous les médicaments pris et à prendre par le patient. Elle permet:

- une sécurisation du parcours de soin afin de faciliter la transmission entre la ville et l'hôpital
- une prévention ou une correction des erreurs médicamenteuses
- une transmission d'informations complètes et exactes entre professionnels de santé aux points de transition
- une adhésion du patient, en le rendant acteur de sa maladie et de sa prise en charge médicamenteuse

Ainsi, ce processus comporte plusieurs étapes et repose sur la collecte de données à travers trois sources: une visite/entretien avec le patient (ou aidant), l'analyse des Compte Rendu d'Hospitalisation (CRH) précédents et le contact avec sa pharmacie d'officine habituelle.

Développement/intervention: Dans une première phase, le patient est interrogé. Après une courte présentation et contextualisation, l'intervenant pose des questions-ciblées telles que: «pouvez-vous lister les différents médicaments (et doses/posologies respectives) que vous prenez habituellement, hors contexte d'hospitalisation?», «ressentez-vous des effets indésirables lorsque vous prenez un médicament?», «prenez-vous des suppléments à base de plantes ou appliquez-vous régulièrement des collyres/crèmes?», «pratiquez-vous l'automédication?», «êtes-vous allergique à un médicament?», «serait-il possible de nous fournir le contact de votre pharmacie habituelle?». Les données recueillies lors de l'entretien sont consignées sur la fiche figurant en annexe 2.

Après obtention de ces informations, elles sont additionnées aux données obtenues par l'analyse des prescriptions/CRH antérieures.

Pour compléter les sources d'information, un contact est pris avec la pharmacie d'officine du patient afin de recueillir l'ensemble des prescriptions délivrées au cours des 3 derniers mois.

Une fois le bilan médicamenteux (BM) réalisé (issu de 3 sources différentes), une comparaison entre le BM et la prescription hospitalière en cours est effectuée. Elle consiste à vérifier que tous les médicaments nécessaires ont été administrés au patient, l'absence d'erreurs de dosage/posologie ou l'ajout de médicaments obsolètes. La conciliation est ensuite validée par un pharmacien hospitalier.

Conclusion: Cette activité m'a permis d'appliquer les connaissances théoriques acquises tout au long de mon cursus universitaire dans la pratique hospitalière. Enfin, au travers de la conciliation j'ai pu observer le rôle fondamental du pharmacien hospitalier dans la sécurisation de la prise en charge.

Activité 4: Évaluation de la réponse et de la tolérance en vie réelle du Treosulfan versus le Busulfan en association avec la fludarabine dans le conditionnement de greffes de cellules souches hématopoïétiques allogéniques, chez des adultes atteints de pathologies malignes

Contextualisation: Au cours des deux derniers mois de mon stage hospitalier, j'ai eu l'opportunité de participer à un projet de recherche clinique dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance en vie réelle d'un conditionnement à base de treosulfan et fludarabine, par rapport à un conditionnement à intensité réduite à base de busulfan, plus fludarabine, avant une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) ou de syndrome myélodysplasique (MDS).

Développement/intervention: Pour de nombreux patients adultes atteints de LAM ou de MDS, la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques est la seule option de traitement curatif. Cela est particulièrement vrai chez les patients âgés- > 60 ans-, où l'on observe une prévalence accrue de la maladie et où les traitements conventionnels présentent des pronostics moins favorables [4,5].

Les régimes de conditionnement myéloablatifs (MAC) sont principalement indiqués chez des patients jeunes et avec un minimum de comorbidité, ceci est dû notamment à une augmentation importante du risque de toxicités et de mortalité liées à ce type de traitements lors de l'utilisation chez des patients âgés et comorbides. Ainsi, le développement de régimes de conditionnement à intensité réduite (RIC) a permis une application plus large de la GCSH allogénique chez ces patients, réduisant considérablement les toxicités liées à ces traitements. Cependant, la meilleure tolérance aux RIC est compensée par un risque accru de récurrence de la maladie après la transplantation [4].

Le treosulfan et le busulfan sont tous les deux des agents alkylants indiqués dans le protocole de conditionnement avant une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Le busulfan interagit directement avec l'ADN, provoquant des dommages et induisant la mort cellulaire, alors que le treosulfan est un promédicament. Ce dernier doit être converti dans l'organisme en son métabolite actif - un époxyde - pour pouvoir exercer son action. Les deux composés détruisent les cellules présentes dans la moelle osseuse du patient, créant de l'espace pour les nouvelles cellules du donneur [6,7].

Le busulfan est utilisé comme traitement de référence dans le conditionnement avant une greffe de cellules souches depuis plusieurs années. Cependant depuis juillet 2020, le treosulfan est également remboursé en France en association avec la fludarabine comme traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques chez les patients. C'est pourquoi il a été décidé de mener une étude en vie réelle rétrospective, monocentrique et observationnelle - dont le résumé est joint en annexe [annexe 3], afin d'évaluer la réponse et la tolérance chez des patients recevant l'un de ces conditionnements, et également de les comparer à l'étude pivot (cette étude a permis l'obtention du remboursement en France).

Ainsi, j'ai participé activement à la collecte de données telles que: les caractéristiques, la réponse des patients, les effets indésirables et la maladie du greffon contre l'hôte aiguë (GVHa). Ces données ont été

recueillies à partir des dossiers médicaux informatisés des patients et en suivant le modèle de l'étude pivot MCFIudT14/L-Partie 2.

Conclusion: La participation à cette étude m'a offert l'opportunité d'approfondir mes connaissances relatives aux maladies hématologiques et aux greffes de cellules souches hématopoïétiques, ainsi que de me familiariser avec les différentes options de traitement disponibles. Grâce à cette étude, j'ai pu appréhender une des facettes du métier de pharmacien hospitalier, en comprenant son rôle dans la prise en charge médicamenteuse des patients, notamment avec l'arrivée de nouvelles molécules et de leurs toxicités.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

A 3 de julho de 2023 iniciei a segunda e última componente do meu estágio, agora num contexto de farmácia comunitária. Este tomou lugar na Farmácia Central de Castelo de Paiva (FCCP), sob orientação da Dr.^a Helena Martins e estendeu-se até 29 de setembro de 2023.

A FCCP situa-se no coração da vila de Castelo de Paiva que se estende por, aproximadamente, 109 km² e que incorpora uma população que ronda os 17 000 habitantes. A Farmácia Central encontra-se aberta todos os dias úteis das 9h às 20h. Em articulação com outra farmácia próxima estende, ainda, atividade até às 21h em 2/3 úteis por semana e está aberta todo o fim de semana (das 9h às 21h), a cada 2 semanas. Nos fins de semana em que não está de serviço, encontra-se aberta apenas aos sábados, das 9h às 13h.

Dado o meio em que se encontra inserida, a FCCP serve, maioritariamente, locais e habitantes dos concelhos limítrofes mas, também (e em períodos de maior fluxo turístico), utentes esporádicos. No decorrer do estágio ganhei, também, a percepção de que a faixa etária que recorria, com maior frequência, a esta farmácia era a dos idosos. Tal acabou por se refletir na natureza dos atendimentos e da dispensa de medicamentos. De facto, o tipo de atendimento mais frequente consistia na dispensa de medicamentos a idosos- munidos de prescrições médicas- com doenças crónicas e/ou polimedicados e com uma literacia em saúde limitada. Assim e de forma a atender às necessidades da população que serve, a FCCP dispõe de vários serviços, dos quais destaco:

- medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos
- administração de vacinas e injetáveis
- aconselhamento farmacêutico
- aconselhamento dermocosmético
- consultas de podologia (1 vez por mês)
- consultas de nutrição (2 a 3 dias úteis por mês e aos sábados, 1 vez por mês)
- ecografias emocionais 4D com a BebéCord®
- colheita de resíduos e medicamentos fora de uso e/ou do prazo de validade para que estes sejam, posteriormente, recolhidos pela VALORMED®

No que concerne aos recursos humanos, a equipa conta com 6 farmacêuticos no total (de entre os quais a diretora técnica e proprietária- Dr.^a Helena Martins- e o farmacêutico adjunto- Dr. Miguel Ribeiro) e 3 técnicos de farmácia. Estes contribuem e asseguram, diariamente, a qualidade e excelência do serviço prestado.

Relativamente ao sistema informático, a FCCP faz uso do módulo de atendimento do SIFARMA®, bem como do SIFARMA 2000® para a execução das diferentes atividades inerentes ao normal funcionamento de uma farmácia.

2-Cronograma e sua explicação

Tabela 2- Organização cronológica das atividades desenvolvidas na FCCP.

Atividades desenvolvidas/mês		Julho	Agosto	Setembro
Receção de Encomendas		x	x	x
Armazenamento de Medicamentos (e de outros produtos)		x	x	x
Controlos dos Prazos de Validade e do Stock		x	x	x
Gestão de Devoluções		x	x	x
Conferência dos receituário e faturação		x	x	x
Medição de Parâmetros Bioquímicos e Fisiológicos		x	x	x
Atendimento	(Observação)	x		
	Supervisionado		x	
	Autónomo		x	x
Desenvolvimento das	Atividade 1	x		
	Atividade 2		x	
	Atividade 3		x	
Desenvolvimento dos	Tema 1		x	x
	Tema 2		x	x
Formações		x	x	x

Como consta na tabela 2, numa fase inicial do estágio e de forma a poder familiarizar-me com os diferentes medicamentos e respetivos locais de armazenamento, bem como com o sistema informático em uso, estive, maioritariamente *no back office*. Desta forma, contribuía ativamente na receção de encomendas, assim como no armazenamento dos medicamentos e produtos de saúde a elas inerentes. Simultaneamente à receção de encomendas fazia, também, gestão de validades, stocks e devoluções. Posteriormente e de acordo com o modelo *first-expired, first-out* (FEFO)- ficando os produtos com menor validade à frente-,

procedia ao armazenamento dos diferentes medicamentos e produtos de saúde. Os medicamentos com um stock superior àquele compatível com a capacidade das gavetas eram armazenados nos diferentes armazéns (de medicamentos de marca, de medicamentos genéricos e de outros produtos) com essa finalidade- sempre por ordem alfabética e respeitando o modelo FEFO. Relativamente aos produtos que requerem conservação a frio, estes eram os primeiros a serem inseridos no sistema sendo, imediatamente após, armazenados no frigorífico. Após ter dado entrada dos medicamentos e produtos no sistema procedia à conferência e validação das respetivas faturas, à definição dos Preço(s) de Venda ao Público (PVP(s)) dos medicamentos sem preço previamente definido e à separação das reservas faturadas e não faturadas. Estas atividades foram particularmente úteis para a otimização dos atendimentos, pois já sabia funcionar com o sistema informático e onde encontrar os diferentes medicamentos e produtos de que podia precisar. Outra atividade que realizei durante os 3 meses foi a medição da pressão arterial e dos parâmetros bioquímicos (glicemia e colesterol).

A FCCP faz 2 encomendas diárias, uma ao final da manhã e outra ao final do dia. Para a reposição de stock conta, ainda, com o serviço extra de apoio à gestão de encomendas disponibilizado pela OCP®: *best-order*, que encomenda automaticamente os produtos de que foi dada saída na véspera. Por outro lado, emite, mensalmente, 1 listagem de validades (que abrange os 3 meses seguintes): os produtos cuja validade termina no próprio mês são devolvidos ou entram para quebras e os restantes são assinalados para que a equipa tenha a perceção da prioridade da sua venda. No último dia de serviço do mês procede-se à conferência dos receituário e faturação- atividade na qual tive, também, oportunidade de participar.

No que concerne ao atendimento e à dispensa de medicamentos- quer sujeitos a receita médica (MSRM), quer não sujeitos a receita médica (MNSRM)- e de outros produtos de saúde, comecei por observar atendimentos realizados pelos colegas e, quando me senti um pouco mais confiante, comecei a realizá-los com supervisão. A pouco mais de um mês do término do estágio comecei a efetuar os mesmos de forma autónoma recorrendo ao apoio, sempre que necessário e aquando da mínima dúvida, aos outros membros da equipa- o que se verificava sobretudo, no contexto do aconselhamento farmacêutico.

Ao longo do estágio tive, também, a oportunidade de participar em várias ações de sensibilização a idosos isolados. Nesse sentido, alguns membros da equipa da FCCP (onde estava incluída), em colaboração com a Associação ADRIMAG e no contexto do Projeto VIDA, deslocaram-se às aldeias de Guirela, Midões e Gaído. Nestas ações abordamos várias temáticas relativas aos cuidados de saúde, fizemos medições da pressão arterial, glicemia e colesterol e prestamos auxílio aos idosos na gestão das suas medicação e consultas/exames futuros- através do preenchimento das fichas que se encontram nos anexos 4 e 5, respetivamente. Para podermos proceder ao preenchimento as mesmas aquando das ações, pedimos à associação para entrar em contacto com os idosos que iriam participar de forma a preveni-los para que viessem munidos da lista e/ou caixas da sua medicação habitual. No âmbito destas ações, explorei e abordei dois temas que se encontram detalhados nas Atividades 1 e 3.

No decorrer dos 3 meses realizei, também, diversas formações [anexo 6] tanto presenciais como online, que se revelaram da maior utilidade e pertinência pois trouxeram-me valências e conhecimentos que pude ir aplicando nos atendimentos.

3-Atividades desenvolvidas

Atividade 1: Hipertensão Arterial

Contextualização: Após a realização de uma primeira ação de sensibilização sobre cuidados básicos de saúde a idosos de uma aldeia isolada - Midões- e, em colaboração com a Associação ADRIMAG, apercebi-me da pertinência de abordar, nas ações futuras e em maior detalhe, alguns temas- como é o caso do da hipertensão arterial, tão frequente nesta população e, nem sempre, por ela conhecida.

Desenvolvimento/Intervenção: Neste sentido- e de forma a garantir o sucesso na transmissão da informação que, quando exposta exclusivamente via oral à população idosa, pode não ser eficaz-, elaborei um panfleto [anexo 7], com figuras e linguagem acessíveis e onde explorei várias ideias-chave, nomeadamente: “pressão/tensão arterial...o que é?”; “quando devo preocupar-me?”; fatores de risco, sintomas e consequências associados, como prevenir; dicas para uma alimentação cuidada (relativas à hipertensão); “como posso monitorizar a minha pressão arterial de forma autónoma?”; “como posso interpretar os valores?” (com a indicação de consultar, sempre que necessário o médico ou farmacêutico). No panfleto incluí, ainda, uma tabela para registo dos valores obtidos nas medições.

A **pressão arterial (PA)** corresponde à pressão que o sangue imprime sobre as artérias, quando este circula. Esta exprime-se em milímetros de mercúrio (mmHg) e por meio de 2 medidas:

- Pressão Arterial Sistólica (PAS) ou “máxima” – pressão com que o coração se contrai e expulsa o sangue
- Pressão Arterial Diastólica (PAD) ou “mínima” - pressão aquando do relaxamento do coração entre cada batimento [8]

Dentro dos valores normais, a PA permite a distribuição do sangue por todo o organismo. O seu valor varia ao longo do dia e aumenta mediante situações de esforço (físico e/ou emocional), tendendo sempre a retornar aos seus valores normais, uma vez estas terminadas. Com o avançar da idade assiste-se, também, ao envelhecimento arterial e aumento gradual da PAS- o que se pode traduzir numa hipertensão sistólica isolada (2/3 dos idosos hipertensos) [8,9,10].

A pressão arterial torna-se prejudicial quando se encontra cronicamente aumentada ou quando sofre aumentos significativos de forma súbita. Nesta situação, encontramos-nos perante um caso de **hipertensão arterial**. Esta pode ser identificada por medições repetidas acima dos 140 mmHg (no caso da PAS) e/ou dos 90 mmHg (para a PAD) [8,11].

Alguns fatores de risco associados a esta patologia são: histórico familiar de hipertensão, doenças cardiovasculares, Acidente Vascular Cerebral (AVC) ou doença renal; historial de disfunção erétil ou de apneia do sono; stress; obesidade; consumo excessivo de álcool, sal e/ou açúcar; tabagismo e sedentarismo [8,11].

Embora se trate, maioritariamente, de uma doença silenciosa, quando crónica, causa danos precoces nos vasos sanguíneos e em diferentes órgãos. Estes danos traduzem-se, muitas vezes, em sintomas, como: dor de cabeça, tonturas, zumbidos, aumento dos batimentos cardíacos, dor no peito e falta de ar [8].

A longo prazo, a grande consequência da hipertensão arterial prende-se com o risco acrescido do desenvolvimento de: AVC, enfarte agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca e/ou doença renal crónica, perda gradual da visão, disfunção erétil e doença arterial periférica [8].

Por outro lado, esta patologia é passível de prevenção, nomeadamente por meio de melhorias no estilo de vida, como, por exemplo: a cessação tabágica, uma alimentação cuidada, a prática regular de exercício, o controlo do peso, a limitação do consumo de álcool [8].

O doente hipertenso (ou com tensão normal-alta) deve privilegiar uma alimentação pobre em sal e açúcar. Para o efeito, este pode: diminuir o consumo de refeições pré-confecionadas, não ultrapassar os 5 g de sal por dia e dar preferência a temperos alternativos (por exemplo: ervas aromáticas, especiarias, marinadas, sumo de limão, vinho e vinagre) [12].

No que diz respeito à monitorização da pressão arterial e antes de cada medição: deve ser evitado o consumo de café e/ou tabaco e a pessoa deve repousar, sentada, durante, pelo menos, 5 minutos. Já aquando da medição, o indivíduo não deve falar, cruzar as pernas ou mexer-se [8,13].

Para um resultado fiável, devem ser efetuadas 3 medições, com 1 a 2 minutos de intervalo entre elas. O valor a considerar resulta da média das 2 últimas medições [8,13].

Segundo as guidelines de 2023 da *European Society of Hipertension*, é possível- de forma responsável e consultando, sempre que necessário, o médico ou farmacêutico- a interpretação dos valores das medições da pressão arterial, de acordo com a seguinte tabela [11]:

Tabela 3- Classificação da pressão arterial e definições do grau de hipertensão. Baseada em [11].

	PAS		PAD
Ideal	< 120 mmHg	e	< 80 mmHg
Normal	120-129 mmHg	e	80-84 mmHg
Alta-normal	130-139 mmHg	e/ou	85-89 mmHg
Hipertensão de grau 1	140-159 mmHg	e/ou	90-99 mmHg
Hipertensão de grau 2	160-179 mmHg	e/ou	100-109 mmHg
Hipertensão de grau 3	≥ 180 mmHg	e/ou	≥ 110 mmHg
Hipertensão sistólica isolada	≥ 140 mmHg	e	< 90 mmHg
Hipertensão diastólica isolada	<140 mmHg	e	≥ 90 mmHg

Conclusão: Esta atividade trouxe-me uma oportunidade de aplicar as guidelines atuais referentes à gestão da hipertensão arterial, bem como a tomada de consciência do papel do farmacêutico na educação para a saúde, da importância da adequação da linguagem e da adaptação da mensagem a cada utente. Proporcionou-me, ainda, a experiência da confiança e proximidade que os doentes depositam na profissão e a responsabilidade acrescida que tal acarreta.

Atividade 2: Picada de mosquito (prevenção, fisiopatologia e tratamento)

Contextualização: O meu estágio estendeu-se do início de julho ao final de setembro, abrangendo os meses de maior calor e mais associados à época de férias. Tal acabou por se refletir, muitas vezes, no motivo da deslocação dos utentes à farmácia, bem como na natureza dos atendimentos.

Efetivamente, nas alturas de maior calor, a pele tende a estar mais exposta e há uma maior propensão para a picada de mosquito.

Dada a frequência com que esta situação surgia na farmácia- e de forma a aprimorar o aconselhamento em atendimentos desta natureza-, decidi aproveitá-la como oportunidade para aprofundar os meus conhecimentos relativos à picada de mosquito e respetivas fisiopatologia, tratamento (medidas farmacológicas e não farmacológicas) e prevenção.

Desenvolvimento/Intervenção: Os mosquitos são ubíquos e responsáveis por grande parte das picadas de inseto a nível mundial. Estes, podem ser encontrados em todos os continentes (excepto na Antártida), verificando-se uma maior prevalência nas regiões tropicais húmidas. Com o aquecimento global, espera-se um crescimento mais extenso desta população e, conseqüentemente, uma maior incidência das picadas de mosquito [14].

São conhecidas mais de 3.500 espécies e subespécies de mosquitos distribuídas por 42 géneros, sendo que apenas três desses géneros- *Anopheles*, *Culex* e *Aedes*- são responsáveis por picadas em seres humanos. Curiosamente, apenas os mosquitos fêmea picam seres humanos, uma vez que encontram, no seu sangue, os nutrientes necessários à produção de ovos [14,15].

Estes insetos desempenham um papel crucial na propagação de diversas doenças: malária (*Anopheles*), vírus do Nilo Ocidental (*Culex*), Chikungunya, febre amarela, dengue e Zika (*Aedes*). Estas infeções têm um impacto substancial na saúde pública, causando, anualmente, milhões de mortes [14].

Apesar de inicialmente guiados pela cor para encontrar os seus hospedeiros, à medida que se aproximam destes, progressivamente, privilegiam a estímulos térmicos e olfativos. A predisposição genética pode explicar a maior suscetibilidade de certos indivíduos às picadas. Por outro lado, indivíduos com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), cancro do foro hematológico ou outras comorbidades são mais suscetíveis a sofrer reações mais exacerbadas [14,15,16,17].

As picadas de mosquito podem resultar em diferentes reações: desde pequenas lesões com comichão localizada até reações sistémicas raras- ou, até mesmo, ao choque anafilático, em populações específicas [14].

A reação cutânea leva, muitas vezes, a um estado de comichão aguda e às conseqüências que esta acarreta: cicatrizes, hiperpigmentação e superinfeção. De facto, para algumas populações, a reação cutânea local pode ser exagerada e debilitante- o que dificulta o curso clínico e diminui a qualidade de vida (especialmente no caso das picadas serem recorrentes) [14].

Apesar da fisiopatologia exata não estar estabelecida, pensa-se que a maioria dos casos envolvem a secreção de histamina- ou diretamente pela saliva do mosquito ou através de reações de hipersensibilidade

mediadas por IgEs. Existem, também, vias independentes das IgEs associadas a reações mais tardias. No entanto, outras proteínas presentes na saliva do mosquito- como leucotrienos, proteases e citocinas do tipo 2- podem estar envolvidas no aparecimento de comichão [14].

Tendo em conta a sua distribuição e impacto globais e significativos, é fundamental que os profissionais de saúde possuam e transmitam conhecimentos de como prevenir e tratar as picadas de mosquito [14].

Assim, a prevenção pode ser feita por meio da aplicação, na pele ou vestuário, de **repelentes**- químicos ou orgânicos- ou através de **barreiras físicas** (privilegiar os espaços interiores, redes mosquiteiras e vestuário de maior cobertura). Exemplos de alguns repelentes químicos são: a N,N-dietil-3-metil-benzamida-DEET-, que se mostrou segura e eficaz na redução do número de picadas; o IR3535 (ou butilacetilaminopropionato de etilo- EBAAP) e a icaridina. Já o óleo essencial de eucalipto-citrinado, conhecido como p-mentano-3,8-diol (PMD), e a citronela são exemplos de repelentes orgânicos [14,18,19].

Por outro lado, quando a picada é inevitável, a profilaxia com **anti-histamínicos de segunda geração** pode ser feita, de forma a reduzir as reações cutâneas locais- um estudo sugeriu que isto se verifica, em especial, para indivíduos que apresentam hipersensibilidade [14,20].

Regimes com doses diárias e orais de levocetirizina (5 mg), cetirizina (10 mg) ou rupatadina (10 mg) mostram-se eficazes na redução do tamanho das pápulas e do prurido cutâneo em adultos. Na população pediátrica, a loratadina (0,3 mg/kg) revela-se, igualmente, eficaz. Estes regimes permitem um alívio dos sintomas alérgicos não só imediatos, como tardios [14].

O tratamento tem como principal objetivo aliviar a comichão. Tal pode ser feito via aplicação tópica de medicamentos ou de alternativas medicamentosas, bem como através da toma de anti-histamínicos orais (como referido anteriormente). Os tratamentos tópicos atuam ou através da inibição dos mecanismos que despoletam a comichão ou proporcionando alívio através da anestesia local. Alguns exemplos deste tipo de tratamento incluem: associações de mentol e cânfora, anestésicos locais, anti-histamínicos e corticosteróides. Outras possibilidades de tratamento tópico (com menor evidência para o alívio específico de sintomas associados à picada de mosquito) incluem a aplicação de glucocorticóides, loção de calamina, pramoxina ou lidocaína [14].

Assim, o tratamento passa, geralmente, pelo uso de anti-histamínicos de segunda geração e corticosteroides tópicos. No entanto, podem, ainda, ser recomendadas, pelo farmacêutico, medidas não farmacológicas como: a desinfecção e a aplicação de gelo (não diretamente) na área afetada, o evitar do coçar ou a utilização (apenas na pele não agredida) de canetas térmicas apropriadas para o alívio do desconforto. No caso de haver dor associada à picada pode, ainda (e apenas nos casos em que não se verifique nenhuma contraindicação), ser associado um analgésico, como o paracetamol, para o controlo da dor [14,21].

Conclusão: O desenvolvimento desta atividade trouxe-me uma melhor compreensão e um enriquecimento de conhecimentos relativos à picada de mosquito, ao seu impacto a nível global e às suas prevenção, tratamento e fisiopatologia. Para além disso, revelou-se, também, da maior utilidade aquando dos atendimentos nos meses de verão.

Atividade 3: Higiene Oral no Idoso

Contextualização: A saúde oral é, muitas vezes, negligenciada na população idosa, tendo em conta que esta padece, frequentemente, de múltiplas comorbilidades (nomeadamente do foro cardiovascular e neoplásico). No entanto, esta impacta não só a saúde global como, também, o estado psicológico do idoso- o que acarreta, inevitavelmente, repercussões na sua qualidade de vida [22].

Assim, informação relativa à saúde oral (higiene e cuidados a ter) e a sua importância devem ser transmitidas quer ao idoso, quer ao(s) seu(s) cuidador(es), de forma a prevenir, detetar e tratar, adequadamente, as possíveis patologias associadas [22].

Desenvolvimento/Intervenção: Em colaboração com a Associação ADRIMAG e no âmbito do Projeto VIDA, tive a oportunidade de levar este tema aos idosos da aldeia isolada de Gaído e, de forma a otimizar a transmissão da informação, elaborei o panfleto que pode ser encontrado no anexo 8.

Mesmo que escove os dentes e utilize o fio dentário regularmente, a população envelhecida poderá deparar-se com alguns problemas de saúde oral, nomeadamente:

- a maior predisposição à recessão gengival- que aumenta o risco de cáries, bem como de uma maior sensibilidade dentária (ao frio, quente, ácido e doce)
- a doença periodontal- cuja incidência aumenta mediante a exposição a fatores de risco como: alimentação descuidada, higiene oral desapropriada, doenças sistémicas (como a diabetes, doenças cardíacas ou cancro), fatores ambientais (ex: stress e tabaco) e alguns fármacos
- o edentulismo (ou perda de dentes)- por vezes, associado à alteração da oclusão/mordida-, bem como o desgaste dentário
- as cáries dentárias, principalmente as cáries radiculares- assiste-se, também, a um risco acrescido de recidiva de cáries em torno de restaurações antigas
- as alterações funcionais da cavidade oral (mastigação), que podem ter como causa o afrouxamento da dimensão vertical derivado da idade, o bruxismo ou outras parafunções orais
- a dor crânio-facial
- próteses dentárias gastas e/ou desadaptadas
- o aparecimento de mucosas sensíveis e finas (e lesões consequentes), alteração na cor dos dentes (para uma coloração mais amarelada/acastanhada) e diminuição da perceção de certos sabores
- a xerostomia (ou sensação de boca seca)- que pode ser acompanhada de hipossalivação (comum em doentes que fazem tratamento para a hipertensão ou dislipidemia por longos períodos de tempo), que aumenta significativamente o risco de desenvolvimento de cáries e de infeções da mucosa [22,23,24]

Por outro lado, algumas medidas preventivas podem ser aplicadas e devem ser transmitidas ao idoso/cuidador, de forma a preservar a saúde oral. São exemplo:

- escovar os dentes, diariamente e, pelo menos, 2 vezes por dia (uma delas, obrigatoriamente, antes do deitar), durante 2 minutos e com uma escova de dureza média ou macia. A escova deve ser trocada, no máximo, de 3 em 3 meses, sempre que as cerdas se encontrem desalinhadas e após gripes, constipações ou outras doenças infecciosas
- utilizar um dentífrico com flúor e bochechar com um colutório adequado, de forma a diminuir o risco de: cáries, perda de dentes e afeções da boca- o idoso deve procurar aconselhar-se junto do seu médico dentista ou farmacêutico
- utilizar fio dentário ou escovilhões interdentários (para uma higienização dos espaços entre os dentes mais eficaz)
- higienizar a língua com um raspador próprio
- beber pequenas quantidades de água (regularmente, durante o dia), fazer uma alimentação cuidada, limitar o consumo de álcool e de açúcar e cessar o de tabaco
- consultar o médico dentista, no mínimo, 2 vezes por ano [23,25,26,27]

O cuidador pode, adicionalmente, prestar assistência aquando da escovagem dos dentes e verificar se o idoso não apresenta feridas ou lesões na sua cavidade oral (caso estas se verifiquem e se permanecerem por mais que uma semana, deve ser agendada uma consulta com o médico dentista o mais brevemente possível) [27].

Relativamente às próteses dentárias, estas requerem alguns cuidados específicos:

- higienizar a mesma (e os dentes naturais, caso existam), após as refeições, com:
 - escova e produto de higienização específicos
 - passagem por água corrente até à remoção total do produto de lavagem
- antes do deitar e diariamente: remover a prótese (para assegurar o descanso das mucosas) e conservá-la ou a seco (após lavagem adequada) ou em água (mas sempre associada a pastilhas desinfetantes)
- antes da sua recolocação: passar a prótese por água
- em caso de dúvidas, desconforto ou alterações, consultar o médico dentista [23,25]

Conclusão: A preparação desta ação de sensibilização proporcionou-me a consciencialização da importância da higiene e saúde oral na saúde global e na qualidade de vida do idoso, aprofundar e somar conhecimentos na área e confrontar-me, mais uma vez, com o papel preponderante do farmacêutico na promoção e educação da e para a saúde.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Agomelatina: uma alternativa valiosa no tratamento da depressão major

Enquadramento e pertinência em farmácia comunitária

A depressão manifesta-se em cerca de 3,8% da população. De facto, cerca de 5% dos adultos são afetados por esta doença e, no caso dos adultos > 60 anos, 5,7%. Esta doença mental revela-se mais comum (em 50%) na população feminina do que na masculina e estima-se que mais de 10% das mulheres grávidas ou recém-mães padecem de depressão. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a depressão é o problema de saúde mais prevalente na União Europeia e Portugal é o quinto país com mais casos (cerca de 8% dos portugueses diagnosticados) [28,29].

Na prática e aquando da realização de atendimentos no âmbito do meu estágio em Farmácia Comunitária, deparei-me com a realidade comum que é a dispensa de fármacos antidepressivos. O farmacêutico, enquanto profissional de saúde, tem um compromisso quer com a saúde, quer com o bem-estar da população. Por outro lado, a proximidade que proporciona à comunidade, dita o seu papel preponderante na promoção da saúde e no acesso a tratamentos seguros e eficazes. Este pode atuar, nomeadamente, na promoção da saúde mental (através de, por exemplo, campanhas de consciencialização), na identificação precoce da depressão (e respetivo encaminhamento para um psiquiatra ou psicólogo, de forma a garantir avaliação e tratamento adequados) e apoiando os doentes que sofrem desta condição (promoção da adesão à terapêutica, prestação de um aconselhamento para uma melhor gestão da doença e esclarecimento de possíveis dúvidas relacionadas com o tratamento farmacológico. O farmacêutico pode, ainda, enfatizar a importância da existência e manutenção de um seguimento profissional, bem como de uma rede de suporte [30].

Com esta perceção em mente, procurei aprofundar os meus conhecimentos relativos à depressão e respetiva terapêutica antidepressiva- em particular, da terapêutica com a agomelatina, um antidepressivo com ações farmacológicas únicas. Comercializada sob o nome comercial Valdoxan® pelos *Laboratoires Servier*, a agomelatina está indicada para o tratamento de episódios de depressão major em adultos e foi introduzida, pela primeira vez, no mercado em 2009 [31,32].

A depressão

Etiologia

Se, por um lado, esta doença é passível de se manifestar em qualquer indivíduo, por outro, pessoas que tenham vivenciado situações adversas (situações de abuso ou traumáticas, desemprego, perdas severas ou momentos de grande *stress*), estão mais predispostas a desenvolver um estado depressivo. Por outro lado, esta condição está relacionada e é afetada pela saúde física: o sedentarismo ou consumo abusivo de álcool são, não só, fatores de risco para doenças como diabetes, doenças cardiovasculares ou respiratórias e cancros mas, também, fatores que influenciam a depressão. Em contrapartida, indivíduos que padecem destas doenças podem desenvolver depressão como consequência das logísticas e dificuldade associadas à gestão da

sua condição- a depressão deriva de interações complexas entre fatores sociais, psicológicos e biológicos e pode agravar o stress, disfunção e, até, a própria depressão do indivíduo afetado [28].

Sintomas e diagnóstico

Flutuações de humor regulares e episódios depressivos podem ser, por vezes, confundidos. No entanto, um episódio depressivo persiste grande parte do dia (e praticamente todos os dias) durante, no mínimo, 2 semanas. Aquando destes episódios, o indivíduo afetado pode experienciar tristeza, irritabilidade e um sentimento de vazio, bem como a perda de prazer ou de interesse na realização de atividades habituais. Porém, sintomas como dificuldades de concentração, perturbações do sono, sentimentos de culpa extremos, baixa autoestima, alterações do peso ou apetite, cansaço extremo, falta de esperança relativamente ao futuro ou pensamentos suicidas podem, também, verificar-se. Assim, para que seja feito um diagnóstico de depressão, os sintomas devem persistir durante, pelo menos, 2 semanas [28,33].

Diferentes apresentações

A depressão pode ser categorizada de acordo com o número, intensidade e duração dos sintomas, bem como com o impacto no funcionamento normal do indivíduo. Deste modo, esta pode ser classificada em vários tipos, nomeadamente: depressão major, transtorno depressivo persistente ou distímia, depressão perinatal, depressão afetiva sazonal, depressão psíquica e transtorno bipolar [33].

A depressão major pode ser caracterizada pela presença de sintomas de humor deprimido ou de perda de interesse, a maior parte do tempo por, no mínimo, 2 semanas. Por outro lado, a distímia (ou o transtorno depressivo persistente) distingue-se por apresentar sintomas depressivos mais moderados mas durante mais tempo (tipicamente, por mais de 2 anos). A depressão perinatal pode ocorrer durante (depressão pré-natal) ou depois da gravidez (depressão pós-parto). Já a depressão afetiva sazonal está intimamente relacionada com a mudança de estações começando, tipicamente, no final do outono/início do inverno e atenuando com o chegar da primavera/verão. Por outro lado, a depressão psíquica consiste numa forma mais grave e exacerbada da doença, em que o indivíduo pode manifestar sintomas de psicose, nomeadamente alucinações e delírios. Por fim, o transtorno bipolar pode ser reconhecido pela alternância entre episódios depressivos e maníacos [33].

Fisiopatologia e hipótese das monoaminas

Apesar dos esforços contínuos na área da neurofisiologia e neuropsiquiatria, que têm contribuído para o avanço da compreensão da fisiopatologia da depressão, o mecanismo exato envolvido no desenvolver desta condição ainda não está estabelecido- a heterogeneidade clínica e etiológica tem constituído uma barreira neste sentido. As teorias neurobiológicas atuais de base empírica mais válida e de maior relevância clínica incluem: vulnerabilidade genética, atividade alterada do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HPA), deficiência de monoaminas, disfunção de regiões cerebrais específicas, processos neurotóxicos e neurotrópicos, atividade do ácido gama-aminobutírico reduzida, desregulação do sistema do glutamato e ritmos circadianos comprometidos [34,35].

A **hipótese das monoaminas** provou ser a teoria neurobiológica mais relevante. Esta defende que a base fisiopatológica da depressão passa pela depleção, no sistema nervoso central, de neurotransmissores (NTs) de serotonina (5-HT), noradrenalina (NE) ou de dopamina (DA). A grande maioria dos neurónios serotoninérgicos, noradrenérgicos e dopaminérgicos podem ser encontrados no mesencéfalo e nos núcleos

do tronco encefálico, projetando-se para todo o cérebro. Esta distribuição anatômica reforça a hipótese do envolvimento dos sistemas monoaminérgicos na regulação de várias funções cerebrais, de entre as quais: o processamento de recompensas, o humor, a atenção, o sono, a cognição e o apetite. Desta forma, esta hipótese propõe que uma menor disponibilidade destes NTs se traduz numa menor neurotransmissão e num comprometimento da *performance* cognitiva- os quais podem resultar na depressão. Por outro lado, a deficiência monoaminérgica típica da doença depressiva pode, também, surgir como resultado de alterações nas proteínas transportadoras ou nos recetores das monoaminas [34,35].

Segundo esta hipótese, a depleção funcional dos NTs monoaminérgicos deriva da ação de degradação da monoamina oxidase (MAO), na fenda sináptica. A ação contínua desta enzima tem, como consequência, uma diminuição significativa da disponibilidade das aminas biogénicas, o que se traduz numa capacidade de neurotransmissão reduzida. Tal é suportado não só pelo aumento da atividade destas enzimas observado em indivíduos deprimidos mas, também, pela utilização de inibidores da MAO no tratamento da depressão. Por outro lado, a diminuição da função das proteínas transportadoras também pode levar a uma depleção dos níveis de NTs monoaminérgicos. As proteínas transportadoras atuam facilitando a recaptação pré-sináptica dos NTs, mantendo-os sempre disponíveis de forma a garantir uma neurotransmissão contínua. Assim, estas proteínas reduzem a quantidade de NTs passíveis de serem degradados pela MAO na fenda sináptica. Ora, uma vez esta função comprometida, menos NTs serão recaptados e uma maior percentagem será degradada- fenómeno compatível com o desenvolvimento de sintomas depressivos. Por último, alterações funcionais dos recetores podem estar associadas a anormalidades na função dos NTs- seja por comprometimento do acoplamento NT-recetor (resultante da diminuição da afinidade do NT para o recetor ou da diminuição do número de recetores), seja por alterações, a jusante, na cascata de transdução de sinal, que se traduz numa transmissão ineficaz ou anómala [34].

Estudos realizados post-mortem revelaram níveis mais baixos de 5-HT nos cérebros de indivíduos deprimidos em comparação com indivíduos sem depressão. A serotonina é, sem dúvida, o NT mais estudado na depressão e a diminuição dos seus níveis está intimamente relacionada com alterações comportamentais e de funções somáticas observadas nos episódios depressivos. Para além disso, alterações nos número e afinidade dos recetores 5-HT1 e 5HT2 foram observadas em cérebros de indivíduos com depressão. Apesar das teorias clássicas da neurobiologia da depressão se debruçarem, principalmente, na 5-HT e na NE, a DA tem sido alvo de um interesse crescente- inibidores da recaptação deste NT, bem como agonistas do mesmo têm vindo a mostrar-se eficazes enquanto antidepressivos em estudos controlados por placebo. Por outro lado, uma hipersensibilidade dos adrenorecetores α_2 pré-sinápticos- responsáveis pela modulação da libertação cerebral da NE- foi verificada em indivíduos deprimidos [34,35].

Arsenal terapêutico disponível para o tratamento da depressão

Embora existam tratamentos conhecidos e eficazes para as doenças mentais, mais de 75% da população em países de baixo e médio rendimento não são tratadas. As terapias psicológicas são a primeira linha de tratamento para a depressão- no caso de depressão moderada a grave, estas podem ser combinadas com antidepressivos. No entanto, estes fármacos não estão indicados para o tratamento da depressão ligeira

[28]. O arsenal terapêutico disponível, atualmente, para o tratamento da depressão (bem como os mecanismos de ação e efeitos secundários subjacentes) encontra-se sintetizado na tabela 4:

Tabela 4- Arsenal terapêutico disponível para o tratamento da depressão (e particularidades). Baseado em [36].

Classe	Subclasse	Mecanismo de Ação	Efeitos Secundários	Exemplos de fármacos
Inibidores da recaptção de monoaminas	TCAs e Tetracíclicos	Inibição da recaptção NE e 5-HT, aumentando a sua concentração nas sinapses e potencializando a neurotransmissão	Hipotensão ortostática, arritmia, taquicardia, sedação, ganho de peso e sintomas anticolinérgicos (boca e/ou olhos secos, visão turva, obstipação, confusão, sonolência, sedação, retenção urinária)	TCAs: Amitriptilina, Clomipramina, Desipramina, Dosulepina, Doxepina, Imipramina, Lofepamina, Nortriptilina, Protriptilina, Mianserina Tetracíclicos: Amoxapina, Maprotilina, Mianserina (1)*
	SSRIs	Inibição da recaptção de serotonina através da ligação específica aos recetores 5-HT nas sinapses	Sintomas GI (dor abdominal, obstipação, diarreia, dispepsia, náuseas, vômitos), disfunção sexual (anovulação, amenorréia, diminuição do desejo e/ou excitação sexual, galactorréia) e SIADH com hiponatremia (confusão, sonolência, tontura, convulsões)	Citalopram Escitalopram Fluoxetina Fluvoxamina Paroxetina Sertralina
	NRIs ou NERIs	Inibição da recaptção da NE e da adrenalina, através do bloqueio da ação do transportador de NE, o que resulta num aumento das concentrações extracelulares dos NTs	<u>Atomoxetina:</u> dor abdominal, anorexia, boca seca, dispepsia, obstipação, flatulência, náuseas, alterações no paladar, vômitos, aumento da pressão arterial, palpitações, taquicardia <u>Reboxetina:</u> obstipação, tonturas, boca seca, perturbações na adaptação visual, retenção urinária, taquicardia, hipotensão postural e vasodilatação	Atomoxetina (aprovada para o Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)- não é eficaz na depressão mais grave mas pode ajudar no desempenho cognitivo global e na sonolência diurna) Reboxetina
	NRDIs	Inibição da recaptção da NE e da DA, através do bloqueio dos respetivos recetores	Agitação, ansiedade, tonturas, boca seca, distúrbios GI, insónias, suores, alterações no paladar e tremores	Bupropiona (2)*
	SNRIs	Inibição da recaptção de 5-HT e de NE nas extremidades neuronais, aumentando os níveis de ambos na sinapse	<u>Duloxetina:</u> obstipação, diminuição do apetite, diarreia, boca seca, náuseas, vômitos, sonolência, dor de cabeça, tonturas, insónias, fadiga, suores, disfunção erétil <u>Venlafaxina:</u> hipertensão, dor de cabeça, tonturas, náuseas, boca seca, obstipação, ejaculação anormal, impotência, sonolência, nervosismo e suores	Duloxetina Venlafaxina

Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAOs)	Inibidores Não Seletivos Irreversíveis da MAO	Inibição da MAO, levando a uma acumulação de NE, 5-HT e DA no cérebro. Podem ser inibidores seletivos ou não seletivos	Tonturas, dor de cabeça, hipotensão postural, ganho de peso, distúrbios do sono e disfunção sexual	Fenelzina Tranilcipromina Isocarboxazida
	Inibidores Seletivos Reversíveis da MAO (Tipo A)			Moclobemida
	Inibidores Seletivos da MAO (Tipo B)			Rasagilina Selegilina (3)*
Atípicos e outras classes	NaSSA	Antagonista dos recetores α 2-adrenérgicos e dos recetores 5-HT _{2A} , 5-HT _{2C} e 5-HT ₃ , aumentando a neurotransmissão central noradrenérgica e serotoninérgica	Obstipação, tonturas, sonolência, boca seca, aumento do apetite e ganho de peso	Mirtazapina
	SARI	Antagonista de todos os recetores de serotonina- exceto do recetor 5-HT _{1A} , onde atua como um agonista parcial. Além disso, inibe (ainda que de forma fraca) os transportadores de serotonina (SERT).	Visão turva, sonolência, tonturas, boca seca, fadiga, dor de cabeça, náusea, nervosismo e priapismo	Trazodona
			Sedação, dificuldades de concentração e letargia	Nefazodona
	SSRE	Aumento da captação de 5-HT. O mecanismo que resulta no alívio dos sintomas depressivos ainda não está estabelecido mas pensa-se que a modulação da transmissão glutamatérgica, bem como o seu agonismo junto dos recetores μ -opioides estarão envolvidos.	Tonturas, sonolência, boca seca, obstipação, dor de cabeça e insónias	Tianeptina
	AA essencial	Converte-se em serotonina por meio de reações de condensação, descarboxilação reductiva e catálise	Tonturas, sonolência, boca seca, dor de cabeça, perda de apetite e náuseas	Triptofano
	Melatonérgico	Agonista dos recetores melatonérgicos MT ₁ e MT ₂ e antagonista do recetor de serotonina 5HT _{2C}	Dor abdominal, obstipação, diarreia, náuseas, vômitos e elevação das enzimas hepáticas	Agomelatina

*Notas:

- (1) a mianserina e a amoxapina são, frequentemente, classificadas como TCAs e agrupadas com as amins secundárias
- (2) (comercializada como auxiliar da cessação tabágica, podendo ser considerado no tratamento da depressão, ao invés dos SSRIs, perante situações de SIADH)
- (3) (utilizadas no tratamento da doença de Parkinson, tendo em conta a sua seletividade para a neurotransmissão dopaminérgica)

Não obstante dos seus diferentes mecanismos de ação, a eficácia dos antidepressivos é semelhante entre as classes. Assim, a escolha da terapêutica mais adequada baseia-se nos efeitos secundários a evitar. De facto, o fármaco ideal- que se entende por aquele capaz de surtir a sua ação sem desencadear, também, efeitos adversos- não existe. Avanços no conhecimento da etiologia e fisiopatologia da depressão permitirão aos investigadores não só o desenvolvimento de antidepressivos mais eficazes mas, também, a compreensão das limitações dos fármacos já existentes [36]. A agomelatina representa um passo importante nessa direção, oferecendo uma abordagem promissora para o tratamento da MDD na população adulta: para além do alívio dos sintomas depressivos, apresenta benefícios na regulação dos ritmos circadianos, melhorias no sono e um perfil de efeitos colaterais minimizado (destacando-se o risco reduzido de disfunção sexual), comparativamente a outros antidepressivos. Passível de ser interrompido subitamente e sem necessidade de desmame, este fármaco acarreta, ainda, melhorias nas funções social, profissional e familiar dos doentes.

Agomelatina

A agomelatina- ou N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida (nome IUPAC)-, de fórmula e peso moleculares C₁₅H₁₇NO₂ e 243,30 g/mol, respetivamente, é estruturalmente semelhante à melatonina- como visível nas figuras 1 e 2. Concretamente, ela é um análogo de naftaleno da melatonina [37,38,39].

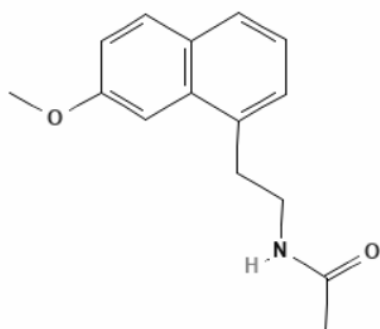


Figura 1- Estrutura da agomelatina. Retirado de [37].

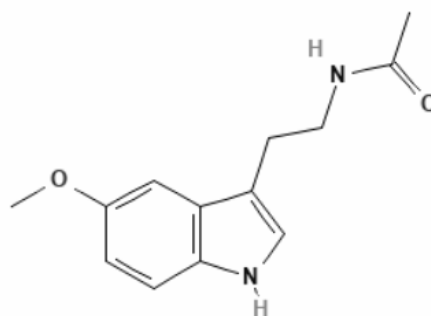


Figura 2 - Estrutura da melatonina. Retirado de [38].

Farmacologia da Agomelatina

Mecanismo de Ação e farmacodinâmica

A agomelatina está inserida numa classe farmacológica única, pois trata-se de um antidepressivo melatonérgico- ao contrário dos outros agentes antidepressivos, a agomelatina é um agonista potente da melatonina- nomeadamente dos recetores MT1 e MT2- e um antagonista dos recetores de serotonina 5-HT_{2C} [36,39,40].

O seu efeito melatonérgico tem alegada a capacidade de ressincronizar o ritmo circadiano, melhorando a qualidade do sono sem causar sonolência durante o dia. Porém, a sua ação serotoninérgica não é tão óbvia: por defeito, os recetores 5-HT_{2C} inibem a libertação quer de NE, quer de DA. Assim, ao antagonizar este recetor, a agomelatina contrabalança a inibição prévia levando, conseqüentemente, à secreção de NE e DA, fazendo aumentar os seus níveis- o que pode explicar o alívio dos sintomas depressivos. Desta forma, a agomelatina é um agente antidepressivo inovador que atua aumentando a libertação de NE e DA- mais especificamente no cortex frontal- e não tendo influência nos níveis extracelulares da serotonina (apesar de atuar num dos seus recetores) [32,40,41,42]

Modelos animais apontam para a necessidade de uma ação sinérgica nos recetores melatoninérgicos e 5-HT_{2C} para a obtenção do efeito antidepressivo da agomelatina. De facto, num modelo de *stress* psicossocial crónico de musaranhos, os efeitos da agomelatina não foram replicados nem pela melatonina nem por um antagonista do recetor 5-HT_{2C}. Por outro lado- e em modelos animais que apresentavam ritmos circadianos perturbados-, a agomelatina demonstrou-se eficaz na ressincronização dos ritmos para a fase circadiana normal. Paralelamente, em indivíduos deprimidos, este antidepressivo revelou propriedades promotoras do sono. Concretamente, o tratamento com agomelatina durante 6 semanas demonstrou melhorias na eficiência do sono, no tempo necessário para adormecer e, ainda, na amplitude do ciclo de descanso-atividade circadiano em indivíduos deprimidos. Desta forma, as melhorias observadas nos distúrbios dos ciclos de sono-vigília aquando do emprego da agomelatina são uma mais-valia deste fármaco na gestão deste sintoma da MDD [32].

Adicionalmente, hipóteses recentes sobre o mecanismo de ação de antidepressivos têm-se debruçado na capacidade que estes possuem para aumentar a neurogénese (especificamente, no hipocampo e por meio da sua ação sobre a produção do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro- BDNF). Através da administração crónica de agomelatina (40 mg/kg), verificou-se um aumento dos níveis de mRNA de BDNF no hipocampo, bem como das concentrações da proteína ativa de BDNF [32].

Farmacocinética e metabolismo

A agomelatina é bem absorvida oralmente (>80%) e as suas absorção e biodisponibilidade não parecem sofrer alterações mediante a ingestão de alimentos- porém, a concentração máxima é reduzida em cerca de 20-30%. O tempo necessário para que esta seja atingida varia com a dose administrada: 0,5-4 horas para doses compreendidas entre os 25 e os 50 mg e 1,5-2,8 horas para doses entre os 200 e os 800 mg. Este antidepressivo apresenta uma ligação às proteínas plasmáticas de 95% e uma baixa biodisponibilidade oral, devido a um grande efeito de primeira passagem (o que pode ser preocupante, em especial nos idosos com mais de 75 anos ou em doentes com comprometimento hepático ou insuficiência renal). Efetivamente, a agomelatina é rapidamente oxidada, maioritariamente por enzimas hepáticas: CYP1A2 (em 90%) do sistema de isoenzimas P450 e CYP2C9/CYP2C19 (em 10%). Assim, fármacos que inibam o CYP1A2 (ex: fluvoxamina, enoxacina, propranolol, estrogénios) podem retardar o metabolismo deste antidepressivo, fazendo aumentar os seus níveis. Estima-se que a biodisponibilidade média da agomelatina ronde os 3-4%, com variabilidades intra e interindividuais da atividade do CYP1A2 projetadas de 104 e 160%, respetivamente. Para além disso, a sua biodisponibilidade parece ser maior nas mulheres [32,39,40,42].

A agomelatina apresenta, como principais metabolitos compostos hidroxilados e desmetilados, desprovidos de qualquer atividade farmacológica e que conjugam rapidamente sendo, posteriormente, eliminados na urina. Esta eliminação rápida é compatível com um tempo de semi-vida de 1-2 horas e a excreção urinária da agomelatina inalterada é descartável [32,40].

Interações medicamentosas

A fluvoxamina, como inibidor potente do CYP1A2 e moderado do CYP2C9 inibe, também (e fortemente) o metabolismo da agomelatina, o que se traduz num aumento significativo (de 60 vezes) dos níveis de exposição ao antidepressivo. Desta forma, a coadministração de agomelatina com inibidores

potentes do CYP1A2 (fluvoxamina, ciprofloxacina) é desaconselhada. De forma semelhante, a associação da agomelatina com estrogénios- inibidores moderados do CYP1A2, também resulta num aumento substancial da exposição ao fármaco e, embora não tenham sido observados problemas específicos de segurança em doentes que a que tenham sido administrados agomelatina e estrogénios, é aconselhável prescrever este antidepressivo juntamente com outros inibidores moderados do CYP1A2 com precaução (propranolol, enoxacina) até que exista maior evidência clínica. Por outro lado, a rifampicina- indutor dos três citocromos envolvidos no metabolismo da agomelatina- pode diminuir a biodisponibilidade da mesma [42].

Não obstante, a agomelatina não produz alterações na exposição a outros medicamentos que sofrem metabolismo pelo CYP450, uma vez que esta não induz estas isoenzimas in vivo nem inibe, in vitro, o CYP1A2 ou outros CYP450. Relativamente a fármacos passíveis de prescrição concomitante com a agomelatina (benzodiazepinas, paroxetina e lítio, teofilina e fluconazol), não foram evidenciadas interações farmacodinâmicas nem farmacocinéticas em estudos clínicos de fase I. Tendo a falta de evidência de propriedades proconvulsivantes em estudos realizados em animais, consequências clínicas da associação da terapêutica eletroconvulsivante e do tratamento com agomelatina, serão improváveis [42].

O tabagismo, ao induzir o CYP1A2, pode reduzir a biodisponibilidade da agomelatina, especialmente em fumadores compulsivos (15 ou mais cigarros por dia). Por último, o consumo de álcool aquando do tratamento com agomelatina não é aconselhado [42].

Influência da dose, posologia recomendada e particularidades do tratamento

Estudos realizados no sentido de avaliar a resposta à dose de agomelatina na MDD concluíram que doses de 5 (ou menos) mg eram ineficazes e que a dose de 25 mg seria, provavelmente, eficaz. Contudo, a existência de benefícios antidepressivos decorrentes de doses mais elevadas não é certa. Concretamente, uma dose de 50 mg parece ser benéfica sem acarretar um acréscimo significativo dos efeitos secundários. No entanto, a eficácia da agomelatina não foi estabelecida com ensaios clínicos suficientemente rigorosos para doses superiores aos 50 mg- que devem, em toda e qualquer situação ser limitadas, tendo em conta o risco acrescido de toxicidade hepática. Estudos comparativos, bem como ensaios controlados por placebo, têm utilizado doses de 25 a 50 mg/dia, que coincide com a faixa de recomendação [32].

Por um lado, a dose diária de agomelatina recomendada é de 25 mg ao deitar. No entanto, se, após duas semanas de tratamento, não se verificar uma melhoria dos sintomas, esta é passível de ser aumentada para 50 mg por dia (i.e., 2 comprimidos de 25 mg), tomados, igualmente, ao deitar. Porém, o aumento da dose deve ser alvo de ponderação, considerando o maior risco do aumento das transaminases. Assim, qualquer aumento de dose para 50 mg deve ser feito tendo por base a relação benefício/risco, para cada doente e perante monitorização rigorosa da função hepática. Para o efeito, todos os doentes devem ser alvo de testes da função hepática antes do início do tratamento, sendo que este não deve ser iniciado no caso do valor das enzimas hepáticas exceder 3 vezes o limite superior dos valores de referência. Desta forma (e após iniciado o tratamento), as transaminases devem ser monitorizadas regularmente: às 3, 6 (fim da fase aguda), 12 e 24 semanas (fim da fase de manutenção) e, posteriormente, quando clinicamente pertinente e indicado. É recomendada a descontinuação do tratamento sempre que o valor das transaminases exceder 3 vezes o

limite superior dos valores normais. Por último, a cada aumento de dose devem ser realizados novos testes hepáticos (e respeitando a mesma frequência com que são feitos aquando do início do tratamento) [42].

No que diz respeito ao tratamento, este deve ser mantido por um período mínimo e suficiente de, pelo menos, 6 meses- de forma a garantir ausência de sintomas. Por outro lado- e no caso da transição de uma terapêutica com um antidepressivo SSRI/SNRI para agomelatina- esta pode ser iniciada no imediato, aquando da redução gradual e progressiva da dose do SSRI/SNRI. No que concerne à descontinuação do tratamento com a agomelatina, esta pode fazer-se sem desmame [42].

Inovação da agomelatina relativamente a outros antidepressivos

Eficácia e Benefícios

A agomelatina, tem vindo a ser alvo de comparação de outras classes de antidepressivos, tendo demonstrado uma eficácia equivalente, embora sem vantagens estatisticamente significativas. A sua principal vantagem parece ser as melhores tolerabilidade e adesão relativamente a outros antidepressivos (como, por exemplo, os SNRIs e os SSRIs) na MDD. De facto, este fármaco apresenta um perfil mais favorável, acarretando poucas consequências para a função sexual- uma das razões para a não adesão à terapêutica com SSRIs. A agomelatina mostrou-se significativamente menos propensa a causar disfunção sexual em comparação com a paroxetina ou venlafaxina de libertação prolongada. Para além disso e tendo em conta o seu mecanismo de ação diferenciador com ação nos recetores de melatonina, este fármaco apresenta, ainda, a vantagem de melhorar os ciclos do sono sem causar sonolência durante o dia [32,39,40].

Uma vez que a agomelatina não faz aumentar os níveis de serotonina, não há risco aparente do desenvolvimento de síndrome serotoninérgica, sangramentos anormais ou síndrome de descontinuação. Uma outra vantagem deste antidepressivo prende-se com o facto de não requerer a realização de desmame aquando da descontinuação da terapêutica. Adicionalmente, uma meta-análise revelou que este antidepressivo apresenta uma menor taxa de abandono da terapêutica comparativamente a outros antidepressivos em idosos que apresentam MDD [36,39,40,42].

A depressão é um fator de risco quer para o aparecimento, quer para a mortalidade da doença cardiovascular e esta, em si, aumenta a probabilidade de desenvolver depressão. Não obstante, a agomelatina não só previne recaídas em indivíduos que padecem de MDD como também despoleta melhorias em certos parâmetros cardiovasculares (i.e., eletrocardiograma e efeito vagotónico), sem desencadear, simultaneamente, alterações do peso ou dos sinais vitais [39].

Por outro lado, foi relatada a eficácia da agomelatina como agente adjuvante na terapêutica com outros fármacos- nomeadamente com a clomipramina, venlafaxina e escitalopram- em doentes com MDD. Para além disso, a sua utilização combinada com a bupropiona e moclobemida num contexto de terapia de potencialização em doentes com MDD mostrou melhorias significativas por parte dos mesmos. Da mesma forma, a utilização de canabinoides (de valor terapêutico limitado tendo em conta os seus efeitos adversos) como agentes adjuvantes na terapêutica com agomelatina poderia ser favorável na gestão de doenças depressivas [39].

Uma publicação recente combinou resultados de dois ensaios clínicos duplamente cegos de curto prazo, controlados por placebo, que avaliaram o funcionamento social por meio da Escala de Incapacidade de Sheehan (SDS). As taxas de remissão funcional foram de 22,3% com agomelatina (25-50 mg/dia) e 10,2% com placebo ($P < 0,001$). Para além do alívio dos sintomas da depressão verificou-se, ainda, uma restauração do trabalho, da vida social e das responsabilidades familiares. Assim, a agomelatina está associada não só a melhorias na sintomatologia da depressão mas, também, ao progresso em direção à restauração da funcionalidade social e profissional [32].

Efeitos Secundários e Segurança

Apesar de, até ao momento, apresentar um bom perfil de segurança um bom perfil geral de segurança, o tratamento com a agomelatina está associado a alguns efeitos secundários leves e transitórios- que surgem, tipicamente, dentro das 2 primeiras semanas de tratamento- como, por exemplo: tonturas e náuseas (bastante reportados), sonolência, insónias, enxaquecas, ansiedade, obstipação, diarreia, fadiga, dores de costas e hiperidrose. É importante referir que a agomelatina pode, também, causar um aumento nas transaminases hepáticas séricas, (até 3 vezes o limite superior do normal) e em, até, 1% dos indivíduos com ela tratados. Por outro lado e como se verifica para outros antidepressivos, o tratamento com agomelatina acarreta um risco potencial de indução de suicídio e/ou hipomania/mania [32,40].

Por último e sendo a agomelatina antidepressivo recente, a informação disponível sobre a segurança é limitada, nomeadamente no que diz respeito à overdose- sabe-se, no entanto, que um indivíduo sofreu uma overdose com 2,450mg de agomelatina tendo, espontaneamente recuperado sem qualquer incidente médico [40].

Considerações finais e conclusão

Embora o antidepressivo ideal não exista, a agomelatina tem vindo a demonstrar, continuamente, vantagens singulares no tratamento da MDD. Apesar de apresentar uma eficácia equivalente às outras classes de antidepressivos, a agomelatina destaca-se pela sua melhor tolerabilidade. De facto, o carácter inovador desta molécula reside na sua capacidade de atuar não só sobre os sistemas de neurotransmissores tradicionais mas, também, sobre os ritmos biológicos. Assim, para além do alívio dos sintomas depressivos, esta apresenta benefícios na regulação dos ritmos circadianos, melhorias no sono e um perfil de efeitos colaterais minimizado (destacando-se o risco reduzido de disfunção sexual), comparativamente a outros antidepressivos. Passível de ser interrompido subitamente e sem necessidade de desmame, este fármaco acarreta, ainda, melhorias nas funções social, profissional e familiar dos doentes.

Não obstante, à medida que avançamos na compreensão dos mecanismos subjacentes à depressão, a investigação e o desenvolvimento de novos fármacos que possam vir a melhorar a qualidade de vida dos doentes são essenciais. A agomelatina representa um passo importante nessa direção, oferecendo uma abordagem promissora para o tratamento da depressão major em adultos e destacando a necessidade de opções terapêuticas diversificadas para atender às necessidades individuais dos doentes.

O farmacêutico, enquanto profissional de saúde qualificado, pode reconhecer a agomelatina como uma alternativa valiosa e inovadora no tratamento da MDD, bem como participar na sua dispensa contribuindo, sempre, para a adesão à terapêutica e para a sua segurança e eficácia.

Tema 2 – Insulinoterapia: evolução e contribuição do farmacêutico nas suas segurança e eficácia

Enquadramento e pertinência do tema em farmácia comunitária

No decorrer do meu estágio, apercebi-me de que a população idosa era a que mais frequentava a FCCP. Para além disso, dentro deste grupo, era notável a incidência da diabetes. De facto (e aquando dos atendimentos), fui-me apercebendo das dúvidas recorrentes sobre esta doença e a respetiva terapêutica- em particular, sobre a insulinoterapia.

Junto da equipa, reconhecemos a pertinência do desenvolvimento deste tema no sentido de uma formação interna [anexo 9], na esperança de consolidar e aprofundar alguns conhecimentos de forma a proporcionar uma dispensa e esclarecimento de dúvidas mais seguros e eficazes.

A diabetes corresponde a uma condição de carácter crónico que resulta ou da incapacidade do pâncreas em produzir insulina ou do uso ineficaz da mesma pelo organismo. Ambas as situações resultam em níveis elevados de glucose que, a longo termo, causam danos no organismo, bem como o comprometimento de diversos órgãos e tecidos [43].

Existem 3 tipos de diabetes: tipo 1, tipo 2 e gestacional. Na diabetes de tipo 1, o pâncreas não produz insulina de todo (ou produ-la numa quantidade muito pequena), na de tipo 2, a insulina produzida não é eficaz e/ou não é suficiente e, na gestacional, verificam-se níveis elevados de açúcar no sangue (durante a gravidez) que, geralmente, estabilizam após o parto [43,44].

○ *IDF Diabetes Atlas 10th edition 2021* estima que 537 milhões de adultos (dos 20 aos 79 anos) vivem com diabetes a nível mundial e que este número tende a aumentar para 643 milhões até ao ano de 2030. Estima-se, ainda, que 240 milhões de pessoas padecem de diabetes não diagnosticada [45].

Na época pré-insulina, a diabetes tratava-se de uma condição fatal- considerava-se extraordinário uma pessoa com diabetes tipo 1 viver mais do que 1 ou 2 anos [46].

Algures na última década do século XIX, Sir Edward Albert Sharpey-Schäfer colocou a hipótese dos ilhéus pancreáticos estarem implicados no controlo dos níveis de açúcar no sangue por parte do pâncreas. No entanto (e apesar de lhe ter atribuído o nome de “insulina”), não foi ele quem isolou esta substância, até então, desconhecida. Só mais tarde, em 1921 e com os esforços de uma equipa de investigação da Universidade de Toronto, é que a insulina foi descoberta. Esta descoberta constituiu um enorme marco na história da medicina, que viria a mudar a vida das pessoas com diabetes para sempre- a passagem de uma sentença de morte para uma doença passível de ser gerida e compatível com a sobrevivência [46,47].

A insulina, produzida pelo pâncreas, é a hormona responsável pela passagem da glucose da corrente sanguínea para as células, de modo a que estas possam produzir energia. A última tem origem na hidrólise dos hidratos de carbono provenientes da dieta [43].

Apesar da descoberta desta hormona já ter celebrado os seus 100 anos em 2021 e por meio de anos de investigação, a insulina foi palco de uma evolução notória: de extratos de pâncreas de animais mal definidos para formulações puras e precisamente controladas que podem ser prescritas e administradas com alto grau de precisão, eficácia e predicatibilidade de ação. [46,48].

Não obstante, hoje deparamo-nos, ainda, com vários desafios clínicos, nomeadamente, a manutenção do controlo ideal da glicémia e a minimização dos efeitos adversos do tratamento- dos quais são exemplo a hipoglicémia e o aumento de peso [46].

A Insulina

Endógena

A insulina humana trata-se de uma pequena proteína composta por 51 aminoácidos, distribuídos por duas cadeias: A e B. A cadeia A é composta por 21 AA, enquanto a B apresenta 30 [48].

As duas cadeias, A e B, encontram-se ligadas covalentemente por 2 pontes dissulfeto intercadeia (CysA7-CysB7 e CysA20-CysB19). Por outro lado, a cadeia A apresenta, também, uma ponte dissulfeto intracadeia (CysA6-CysA11)- como demonstrado na figura 3 [48].

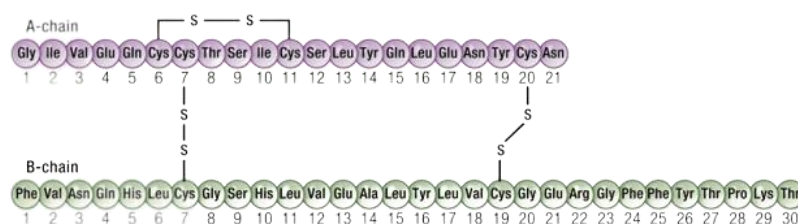


Figura 3- Estrutura da insulina humana. Retirada de [48].

A molécula de insulina ativa (de 2 cadeias) é gerada, nas células β pancreáticas, a partir de um precursor- a pró-insulina- de cadeia única e por meio da excisão proteolítica e libertação do péptido-C. Este último (e como circula), serve de indicador da secreção da insulina endógena. Apesar de ser secretada paralelamente à insulina, a pró-insulina apresenta uma menor atividade biológica [48].

Na presença de zinco, 6 monómeros de insulina formam, prontamente, 3 dímeros que, posteriormente, se conjugam em hexâmeros- figura 4. Desta forma, a insulina é, depois, armazenada sob a forma de hexâmero (e estabilizada por iões zinco) nas células β pancreáticas [48].

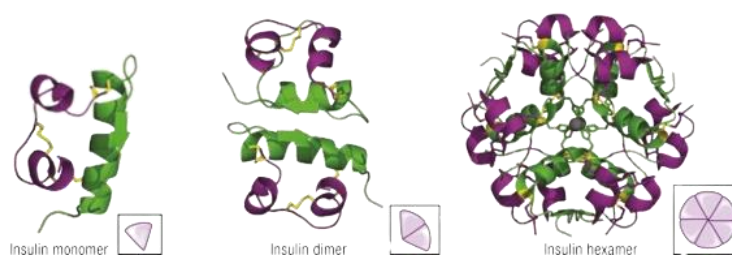


Figura 4- Estrutura tridimensional dos monómero, dímero e hexâmero de insulina, respetivamente. Retirada de [48].

Quando secretados, os hexâmeros de insulina estabilizados por zinco diluem-se na corrente sanguínea. Tal desencadeia a libertação do metal e, em consequência, a decomposição dos hexâmeros em monómeros. É, assim, conseguida a forma ativa da insulina, que se difunde para os tecidos, onde se liga aos recetores de insulina das células-alvo- como observável na figura 5 [48].

Estes monómeros perfundem, numa fase inicial, os rins e o fígado- onde são eliminados significativamente. No fígado, a insulina ativa atua na supressão de processos como as glucogenólise e a gluconeogénese. Os monómeros de insulina que atingem os tecidos periféricos atuam, principalmente, nos músculos e no tecido adiposo, onde desencadeiam processos bioquímicos como: a estimulação da captação de glucose, a inibição da quebra dos triglicerídeos e a utilização de energia [48].

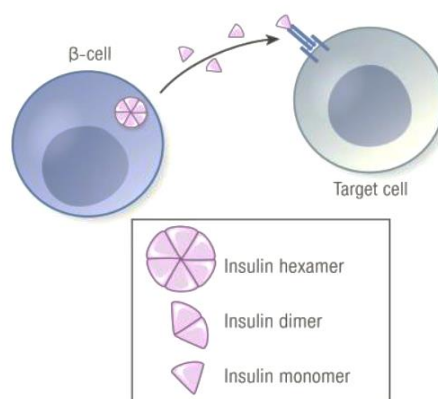


Figura 5- Papel dos hexâmeros de insulina na sua farmacocinética. Retirada de [48].

Exógena

A hexamerização em formulações de insulina exógena pode ser desencadeada através da incorporação de aditivos, que visam a estabilidade das soluções nos seus diferentes sistemas de

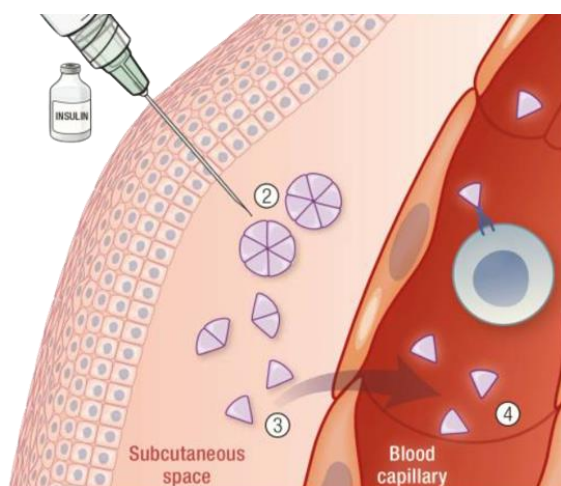


Figura 6- Injeção de insulina exógena no espaço SC (2), dissociação dos hexâmeros de insulina em monómeros (3), absorção dos monómeros para a corrente sanguínea (4). Retirada de [48].

acondicionamento. Os aditivos clássicos passam pelo zinco, conservantes fenólicos (com uma dupla ação: antibacteriana e de estabilização de hexâmeros) e tampões (mantêm o pH dentro dos valores pretendidos) [48].

Quando se procede à injeção da insulina no espaço SC, dá-se a diluição dos aditivos no fluido intersticial que, por sua vez, irá desencadear a dispersão dos hexâmeros em monómeros, que passam para a corrente sanguínea- figura 6 [48].

Insulinoterapia - evolução cronológica

Após ter sido descoberta, em 1921, a insulina foi purificada e, em janeiro de 1922, um adolescente recebeu a primeira injeção de insulina animal, tendo sobrevivido às complicações derivadas da diabetes mellitus. A bioquímica desta molécula (bem como a do seu recetor) foram, depois, descritas graças a estudos e análises cristalográficas [46].

Outrora, os indivíduos com diabetes tinham a necessidade de fazer múltiplas injeções de insulina por dia, dada a sua curta duração de ação. De forma a contrariar esta realidade, estudos no sentido de prolongar a duração de ação tomaram lugar. Surge, então, a *Neutral Protamine Hagedorn (NPH)*, uma insulina com uma duração de ação mais longa (de pelo menos, 24 horas- correspondendo a uma insulina de ação intermédia), que combinava as abordagens de H.C. Hagedorn of Denmark- que criou um hexâmero de insulina estabilizado pela protamina- e de Scott e Fisher- que desenvolveram uma insulina enriquecida com zinco.

Apesar destes avanços, tratava-se, ainda, de uma insulina de origem animal que, quando administrada, estimulava uma resposta imunológica com progressão para a hipersensibilidade [46].

Em 1978, surge a primeira insulina humana semissintética- conseguida pela expressão de plasmídeos bacterianos recombinantes-, com menor propensão para reações imunológicas. Em 1983, a Humulin- insulina recombinante humana- entra no mercado. Contudo, apesar da sua origem humana, esta insulina apresentava, ainda, algumas limitações, nomeadamente: picos variáveis e imprevisíveis de absorção e de ação, bem como o risco de hipoglicemia. No sentido de superar estas limitações, foram desenvolvidos- via engenharia genética e abordagens biológicas sistémicas- análogos de insulina, quer prandiais, quer basais [46].

As **insulinas prandiais** vieram resolver as limitações das insulinas humanas, por meio de absorção e início de ação mais rápidos (passíveis de administração cerca de 15 minutos antes das refeições)- deste modo, conseguiam compensar o pico glicémico pós-prandial e as grandes exigências de insulina durante complicações relacionadas com a diabetes. Em 1996 foi, então, aprovado o primeiro análogo da insulina de ação rápida- a **Lispro (Humalog®)**, com modificações nas lisina B28 e prolina B29, que minimizaram a autoassociação das moléculas da hormona, garantindo que esta se apresentava na sua forma ativa (monomérica). Em 2000, foi aprovada a **Aspártico (Novolog® e Novorapid®)**, um outro análogo da insulina prandial de ação curta com modificação no ácido aspártico na posição B28, que permitiu um início de ação mais rápido (em 10 minutos) que a Lispro (em 15 minutos). Apesar desta pequena diferença no que toca ao início de ação, os dois análogos não revelaram diferenças significativas no controlo dos níveis de glucose na diabetes tipo 1. Com um perfil de controlo glicémico semelhante na diabetes tipo 1 é aprovada, em 2004, a **Glulisina**- um outro análogo prandial de ação rápida, com substituições da lisina e do glutamato nas posições B3 e B29, respetivamente. Apesar da superioridade demonstrada perante a diabetes tipo 1, os análogos de insulina prandial não se distinguiram nem se revelaram benéficos em relação à insulina nativa humana no que toca à diabetes tipo 2 [46,49,50].

Por outro lado, as **insulinas basais** garantem uma secreção constante e mínima de insulina estabilizando, assim, os níveis de glucose entre as refeições e durante a noite. Tratam-se de análogos de insulina de ação prolongada e, no que concerne à redução do risco de situações de hipoglicemia (quer noturna, quer severa), revelaram-se superiores à NPH- tanto na diabetes tipo 1, como na diabetes tipo 2. Em 2000, entrou no mercado o primeiro análogo de insulina basal- a **glargina (Lantus®)**. Esta, resultou de modificações de 2 moléculas de arginina da extremidade C da cadeia B e da glicina na posição A21- com estas alterações (e através de variações do pH) a solubilidade na camada SC foi alterada. Conseguiu-se, assim, uma agregação de maior ordem, permitindo o controlo da secreção de insulina por, pelo menos, 24h. Em 2005, foi aprovado para introdução no mercado o **detemir (Levemir®)**, um análogo da insulina também de ação prolongada capaz de se ligar à albumina e conseguido através da adição de um ácido gordo- ácido mirístico- à lisina na posição 29 da cadeia B. Esta alteração permitiu uma libertação lenta da insulina (da ligação com a albumina), garantindo a ação prolongada deste análogo. Estudos comparativos mostraram que, na diabetes tipo 1, a glargina não era inferior ao detemir no que toca ao controlo da glicemia. Já para a diabetes tipo 2, eram necessárias 2 injeções diárias de detemir numa dose superior para se obterem resultados semelhantes

no controlo glicémico aos de uma injeção diária de glargina. Em 2012, surge o degludec (**Tresiba®**)- um análogo inovador de ação ultralonga. Este, foi obtido por meio de 2 modificações, incluindo a remoção de uma treonina na posição 30 da cadeia B e a adição de um diácido gordo de 16 carbonos (diácido hexadecenóico) na lisina da cadeia B na posição 29. Tais alterações permitem a formação de multi-haxâmeros que garantem uma libertação lenta de insulina na circulação sistémica (através de um complexo de depósito na camada SC. Uma meta-análise no sentido de comparar a eficácia dos três análogos basais (glargina, detemir e degludec) no controlo glicémico em doentes com diabetes tipo 1 e tipo 2 foi realizada e não mostrou diferenças entre os três- no entanto, o degludec foi associada a um menor risco de episódios de hipoglicemia em comparação com a glargina e o detemir [46,48,51-60].

Por fim, desenvolveu-se o icodec- um novo análogo inovador-, que permite uma única administração semanal por via oral. Tal foi conseguido através de substituições de AA nas posições A14E, B16H, e B25H e pela adição do ácido 1,20-icosanodióico na posição C20. Estas modificações conjugam uma ligação forte e reversível à albumina e uma estrutura molecular mais estável, compatíveis com um tempo de semi-vida mais longo (de, aproximadamente 196 horas no plasma). O icodec foi submetido para revisão regulatória nos Estados Unidos, Canadá, Europa, China, Austrália, Suíça e Brasil e as primeiras decisões são estimadas para 2024 [61,62,63].

Terapêutica de reposição insulínica disponível

Os análogos de insulina são versões modificadas da molécula de insulina que passaram por alterações na estrutura dos AAs por meio de técnicas de engenharia genética e tecnologia de DNA recombinante. Estas modificações têm como objetivo melhorar as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas (em relação à insulina humana) mantendo, simultaneamente, as características biológicas e a estabilidade da molécula de insulina original [48].

Atualmente, as insulinas exógenas estão disponíveis em diferentes formas: ação rápida, curta, intermédia ou prolongada. O tempo que cada insulina leva até exercer a sua ação depende quer das suas características de farmacocinética e farmacodinâmica, quer da sua formulação. Desta forma, o conhecimento das características de FC e FD das diferentes insulinas e formulações, bem como dos fatores que as podem influenciar é crucial para a prescrição segura e eficaz de um regime de insulino-terapia. Esta garante um efeito ideal- manter os níveis de glucose no sangue dentro dos valores normais-, sem colocar o doente em risco (de, por exemplo, hipoglicemia) [48].

de Ação Curta

A insulina humana regular (RHI) é uma insulina de ação curta com início de ação previsto entre os 30 minutos e a 1 hora após a administração, pico de atividade entre 2 a 4 horas e uma duração de ação de 6 a 8 horas [46].

Comparativamente à resposta à insulina endógena, o tempo necessário para se verificar um aumento da concentração sérica de insulina após a administração SC de RHI é notavelmente maior e a permanência da insulina na corrente sanguínea é significativamente mais longa. Tal pode explicar a

necessidade de injetar a RHI, pelo menos, 30 a 60 minutos antes da refeição, de forma a coincidir com a atividade máxima e minimizar a exposição prolongada. Para além de um entrave para a maioria dos doentes, pode verificar-se, também, um risco aumentado de hipoglicémia tanto antes quanto depois das refeições, caso a injeção de insulina não seja adequadamente sincronizada com a refeição [48].

As limitações desta insulina foram ultrapassadas fazendo uso da biotecnologia para desenvolver análogos de insulina de ação rápida [48].

de Ação Rápida

Todos os análogos de insulina de ação rápida diferem da insulina humana em 1 ou 2 AAs. No caso das insulinas Lispro e Aspártico, estas modificações traduzem-se numa redução da força das interações que mantêm juntos os dímeros permitindo, assim, uma dissociação mais rápida dos hexâmeros- no espaço SC- e promovendo, conseqüentemente, a absorção dos monómeros. O mesmo efeito desestabilizador dos hexâmeros foi postulado para a Glulisina- no entanto, a molécula pode ser formulada monomérica ou dimericamente eliminando, assim o atraso associado à dissociação dos hexâmeros. Desta forma, estes análogos e formulações permitem um início de ação mais rápido, uma maior rapidez no atingir do pico de atividade e uma duração de ação mais curta que a insulina humana. Tal pode justificar a maior adequação da sua administração aquando das refeições [48].

A insulina Afrezza® é a única disponível (não no mercado português) para inalação. Esta via de administração permite um início de ação mais rápido, comparativamente à injeção SC. Esta insulina em pó seco foi formulada para poder ser inalada para os pulmões através do respetivo dispositivo e trata-se- ao contrário das outras insulinas de ação rápida ou ultrarrápida, que são análogos da insulina humana- de uma insulina humana recombinante. Assim, a Afrezza® apresenta um início de ação rápido e rapidez a atingir a ação máxima mas uma duração de ação mais curta, em comparação quer com a insulina humana regular, quer com os análogos de ação rápida. Esta insulina veio mostrar como uma alteração na via de administração pode trazer impacto substancial nas FC e FD [48].

Insulinas de ação mais rápida- ação ultrarrápida- começam, agora, a entrar no mercado. Tal como o seu nome indica, estas insulinas apresentam um menor tempo de início de ação do que as insulinas de ação rápida. Isto permite que a administração seja feita no início ou, até mesmo, durante as refeições, de forma controlar melhor os picos glicémicos pós-prandiais. A insulina Fiasp® foi a primeira deste tipo a ser aprovada- pela FDA e em 2017- e consiste na insulina aspártico associada a 2 excipientes extra: a L-arginina e a niacinamida. A primeira tem ação estabilizante enquanto a niacinamida acelera a absorção no local de injeção. Comparativamente com a insulina aspártico, a Fiasp® apresenta um início de ação mais rápido (5 a 6 minutos). Desta forma, é recomendada a sua administração no início da refeição ou até 20 minutos após o início da mesma [48].

de Ação Intermédia

A primeira inovação no sentido de prolongar a duração de ação da insulina foi a descoberta, em 1936, de que a adição de protamina- uma proteína, na altura, retirada do sémen de truta- conseguia prolongar a ação da insulina injetada. Esta proteína apresenta uma carga positiva e cristaliza com os hexâmeros de insulina, desencadeando a sua precipitação, que se traduz numa formulação em suspensão.

Aquando da injeção, os cristais de protamina e insulina dissolvem-se lentamente, retardando a dissociação dos hexâmeros de insulina- o que acaba por retardar, também, a absorção dos monómeros de insulina para a corrente sanguínea [48].

A precipitação da insulina, quer com esta proteína, quer com outros agentes, foi explorada nas décadas de 30 e 40 mas só em 1950 é que ficou disponível a insulina isofânica (ou NPH)- a primeira insulina de ação intermédia. Esta insulina apresentava uma maior duração de ação do que as disponíveis na altura e revelou-se da maior utilidade, pois permitia que os doentes dormissem a noite completa. Se outrora esta insulina fora de origem animal, hoje ela é produzida com insulina humana regular. A duração de ação compreendida entre 13 e 24 horas é maior do que a da insulina humana regular mas, mesmo assim, insuficiente para mimetizar a libertação diária de insulina basal fisiológica em indivíduos com uma deficiência grave de insulina. Para além disso, esta insulina requer duas administrações por dia, de forma a garantir uma cobertura basal adequada. Tal como se verifica para a insulina humana regular, o perfil de tempo-ação da isofânica pode variar de indivíduo para indivíduo (e de acordo com os seus fatores fisiológicos). Adicionalmente e tendo em conta a sua condição de precipitado com protamina e zinco, a insulina NPH requer ressuspensão- fazendo-a rolar, gentilmente, de 12 a 15 vezes- antes de cada administração. Caso esta ressuspensão não seja efetuada, uma variabilidade diária acrescida nos níveis de glucose pode ser verificada [48].

de Ação Prolongada

Atendendo às limitações da insulina NPH no que se refere às necessidades de insulina basal, fez-se uso, novamente, da biotecnologia na tentativa de desenvolver um análogo da insulina de ação prolongada. Surgiu, assim, a glargina (comercializada sob o nome de Lantus®)- aprovada em 2000. Esta difere da insulina humana nas posições: A21, onde se verificou uma substituição da asparagina pela glicina e B31 e B32, onde foram adicionados 2 resíduos de glargina. Esta adição resultou num desvio do ponto isoelétrico para próximo do pH neutro e a substituição conferiu estabilidade em soluções de baixo pH (formulada a um pH de 4). Assim, aquando da injeção no espaço SC (de pH neutro), esta insulina sofre uma precipitação induzida pelo pH. O precipitado resultante dissolve-se, então, lentamente, oferecendo um perfil tempo-ação com um pico achatado e uma duração de ação média até 24h. Apesar de ser administrada uma vez por dia na maioria dos doentes, uma segunda administração pode ser necessária em casos mais específicos [48].

Após 2 estudos preliminares mostrarem uma menor variação diurna da atividade redutora dos níveis de glucose com a glargina U-300 comparativamente com a mesma dose de glargina U-100, foi desenvolvida uma versão 3 vezes mais concentrada da mesma. Desta forma, a insulina glargina U-300 (300 U/mL) foi aprovada e introduzida no mercado em 2015 e comercializada como Toujeo®. De facto, uma maior concentração de glargina para o mesmo volume proporcionava um maior retardamento da dissolução do precipitado no espaço SC, o que se refletia numa melhor insulina basal [48].

Por outro lado, a insulina detemir- de nome comercial Levemir®- foi aprovada em 2005. A molécula desta insulina não apresenta a treonina na posição B30 e tem um ácido gordo ligado covalentemente à lisina da posição B29. Esta insulina apresenta-se sob a forma de solução de hexâmeros a pH neutro. Após injeção e uma vez diluído o conservante no espaço SC, a cadeia lateral do ácido gordo estabiliza os hexâmeros,

promovendo a auto-associação dos hexâmeros em di-hexâmeros- isto traduz-se na permanência da insulina no local de injeção (através do retardamento da dissociação dos hexâmeros) e, por conseguinte, numa absorção monomérica mais lenta. Adicionalmente, a cadeia lateral do ácido gordo também permite a ligação à albumina sérica, retardando a chegada da insulina aos tecidos periféricos bem como a sua eliminação. A detemir atinge o seu pico de atividade 6 horas após a administração e estende a sua ação até 24 horas. Comparativamente com a glargina, tem uma menor duração de ação, pelo que pode ter que ser administrada 2 vezes por dia- isto verifica-se, sobretudo, para doentes com diabetes tipo 1 ou com diabetes tipo 2 associados a um elevado Índice de Massa Corporal (IMC). Uma vantagem da insulina detemir é a reduzida variabilidade glicémica de injeção para injeção, quando em comparação com a das insulinas glargina e NPH [48].

Fruto da investigação no sentido do desenvolvimento de uma insulina basal com uma duração de ação superior a 24 horas e com um perfil insulínico mais estável surgiu a degludec- aprovada (pela FDA) e comercializada, como Tresiba®, em 2015. É, atualmente, o análogo de insulina com maior duração de ação disponível no mercado. Na molécula desta insulina foi omitida a treonina da posição B30 e acrescentada uma cadeia lateral composta por ácido glutâmico e um ácido gordo com um grupo carboxílico na extremidade na lisina da posição B29. Na presença de zinco ou de um conservante fenólico, a cadeia lateral da insulina degludec promove, nas condições da formulação, a associação em dihexâmeros. Uma vez injetada e após diluição do conservante no espaço SC, os dihexâmeros autoassociam-se dando origem a complexos multihexâmeros. A maior ordem desta estrutura traduz-se numa dissociação hexamérica e, conseqüentemente, numa absorção dos monómeros significativamente mais lentas. Para além disso, a ligação dos monómeros à albumina circulante retarda a disponibilização do degludec aos tecidos periféricos e respetiva eliminação. Desta forma, esta insulina apresenta uma duração de ação de, pelos menos, 42 horas em estado estacionário [48].

O perfil de ação-tempo do degludec, em estado estacionário e com uma dosagem diária, traduz-se num nível plasmático quase constante e com uma variação mínima entre o pico e o vale- isto faz com que a variabilidade dia-a-dia seja reduzida. Por outro lado, estudos de dosagem flexível sugeriram que o horário da injeção diária é passível de ser alterado sem comprometer nem o controlo glicémico nem a segurança. Contudo, a longa duração de ação desta insulina deve ser mantida em mente nas situações em que um doente é submetido a um jejum total pré-cirúrgico ou quando se procede à transição para uma outra insulina basal- pode verificar-se uma ação residual até 42 horas após a última administração. Efetivamente, esta transição é particularmente complexa ao passar-se de um regime com degludec para uma bomba de insulina [48].

Tanto a insulina detemir como a degludec evidenciam concentrações séricas muito mais elevadas do que as da insulina glargina para que o mesmo efeito glicémico seja alcançado. Tal pode ser explicado pela afinidade que as duas primeiras têm para se ligarem à albumina- assim, uma grande percentagem destas insulinas, quando em circulação, apresenta-se ligada à albumina o que faz com que uma menor quantidade de fármaco esteja livre e disponível para interagir com os recetores de insulina. Contrariamente, a insulina glargina apresenta disponibilidade máxima para se ligar aos recetores desta hormona [48].

Outras formulações

Insulinas Pré-misturadas

Por vezes, os diabéticos conjugam uma insulina de ação rápida ou ultrarrápida (às refeições) com uma outra de ação intermédia, garantindo uma cobertura basal e pandrial e de forma a minimizar o número de injeções diárias- processo que se designa por “mistura livre” de insulinas. Apesar deste ainda ser praticado, as formulações de insulina pré-misturadas têm vindo a conquistar um número crescente de doentes [48].

As insulinas pré-misturadas são um tratamento bem estabelecido para a diabetes tipo 2, podem ser baseadas em insulinas humanas ou análogos e conjugam a insulina basal com a pandrial na mesma ampola ou caneta, assegurando as respetivas propriedades FCs durante o armazenamento. Estas, podem ser administradas pouco antes das refeições e de 1 a 3 vezes por dia. Do ponto de vista clínico, as insulinas pré-misturadas adequam-se particularmente a indivíduos que praticam uma alimentação consistente e regular no tempo, pois as componentes individuais destas não são passíveis de serem ajustadas separadamente [48].

Estas formulações não só são mais convenientes como podem, também, evitar erros de mistura. Assim, podem ser particularmente úteis no caso de indivíduos com visão ou destreza comprometidas e são convenientes para doentes cuja diabetes tenha sido estabilizada por esta combinação. Para além disso, acrescem a vantagem de requerem um menor número de injeções do que a “mistura livre” [48,64].

Insulinas Concentradas

As insulinas concentradas têm sido desenvolvidas para várias finalidades. Com o aumento da incidência da obesidade e da diabetes tipo 2, o número de pessoas que precisam de maiores doses de insulina tem vindo, também, a aumentar. Embora não tenham sido criadas para esse fim, estas insulinas apresentam as vantagens de fornecerem mais insulina num menor volume, de requererem menos injeções e de criarem menos desconforto no local da injeção. As vantagens referidas podem estar associadas a uma melhor adesão à terapêutica por parte de doentes que requerem doses mais elevadas de insulina [48].

Porém, na clínica, quando se pretende fazer a transição de uma insulina para outra mais concentrada, é imprescindível o conhecimento da bioequivalência entre as duas, de forma a determinar a dose e o momento de administração adequados [48].

Considerações finais e conclusão

A insulinoterapia de substituição deve mimetizar ao máximo a secreção endógena de insulina. Por meio de inovações tecnológicas, como a engenharia proteica e a tecnologia de ADN recombinante, esta foi alvo de grandes avanços ao longo deste último século. Assim, hoje, dispomos de uma ampla variedade de tipos de insulina no mercado, incluindo os análogos de insulina de ação rápida- que imitam a secreção de insulina após as refeições- e os análogos de insulina ação prolongada- que mimetizam a secreção basal. Adicionalmente, existem, ainda, insulinas pré-misturadas, concentradas e com vias de administração alternativas, oferecendo opções variadas para pessoas que vivem com diabetes.

Estes avanços trouxeram um melhor controle da glucose no sangue, uma redução do risco de hipoglicemia e uma maior flexibilidade nas refeições. Inovações na investigação referente à insulina, bem como o aprimoramento da monitorização da glucose e dos algoritmos de dosagem são promissores no sentido de tornar a terapêutica insulínica ainda mais segura e eficaz para os diabéticos.

Por outro lado, o farmacêutico pode desempenhar um papel ativo nas sensibilização e educação dos diabéticos para o uso correto da insulina, nomeadamente no que diz respeito às suas administração, dosagem e armazenamento. Para além disso, pode consciencializar o doente para a importância da monitorização da glucose no sangue e adversidades que possam vir a surgir. Em suma, através da educação, orientação e suporte prestados, o farmacêutico contribui para um tratamento seguro e eficaz (e respetiva adesão) e para a melhor saúde e qualidade de vida do doente com diabetes.

Conclusão global

Finalizo a escrita deste relatório numa posição muito ingrata: o tentar resumir 8 meses de desafios e aprendizagens numa ínfima página. De facto, não consigo quantificar as vezes em que me deparava com uma situação para a qual (e “apenas” com os meus conhecimentos adquiridos na faculdade) não me sentia preparada para gerir. Por outro lado, não consigo pensar numa única vez em que, ou através da pesquisa ou através da procura de ajuda junto dos colegas, não tenha conseguido dar resposta a essas mesmas situações. Passados 8 meses, é assim que perspetivo a realidade do farmacêutico: aquele que se agarra ao querer ajudar para se reinventar e cultivar. A humildade para reconhecer que não sabe, os interesse e determinação para aprender e a humanidade para, da forma mais adequada, fazer a informação chegar ao doente parecem-me ser os pilares desta que será, em breve, a minha profissão.

O meu estágio hospitalar, para além de uma oportunidade única de desenvolvimento pessoal num contexto internacional, trouxe-me esperança e sede de saber. O estar inserida num ambiente altamente especializado e multidisciplinar e rodeada por colegas altamente qualificados proporcionou-me, num curto espaço de tempo, uma evolução pessoal e profissional sem medida. O ter entrado naquele que é o maior hospital francês sem saber falar a língua e o sair capaz de assegurar o serviço.

Ainda que de uma forma diferente, o estágio em farmácia comunitária foi igualmente gratificante e enriquecedor. Embora os desafios e as oportunidades de aprendizagem tenham sido equiparáveis, esta última componente da unidade curricular trouxe-me a noção da confiança que o utente deposita na bata branca por detrás do balcão e a proximidade que daí advém. Consequentemente, trouxe-me, também, o sentido de responsabilidade: de me cultivar e atualizar para que continue a ser merecedora dessa mesma confiança. Foi aqui que percebi, também, o papel do farmacêutico como promotor da saúde.

No seu conjunto, estas duas realidades tão distintas proporcionaram-me uma imagem sobreponível daquele que é o mestre do medicamento, com valências específicas mais desenvolvidas consoante a vertente profissional mas com um dever/ambição comum: servir- e na melhor qualidade- a comunidade.

Na escrita do presente documento compreendi, também, a relevância dos 4 anos teóricos que precedem este primeiro contacto com o mundo profissional. As bases colecionadas ao longo do meu percurso académico e através das diferentes unidades curriculares, tornaram-me capaz de aplicar a informação retida e a aquisição de nova junto das fontes creditadas e adequadas para o efeito. Trouxeram-me, também, a capacidade de filtrar essa mesma informação e o espírito crítico para não aceitar a primeira resposta como a mais correta. Embora se trate de um processo moroso, nem sempre e intuitivo e, por vezes, frustrante, o farmacêutico está munido das qualificações necessárias e imprescindíveis para chegar à resposta de toda e qualquer questão que lhe possa ser colocada.

Assim, concluo que esta última unidade curricular constituiu, nada mais nada menos, que um expandir da minha perspetiva da profissão. Saio da casa de farmácia ciente do que é ser-se farmacêutico-hospitalar e comunitário- e do impacto substancial que esta profissão tem na comunidade e sua saúde. Saio carregada de aprendizagens mas saio leve, com orgulho à bata e certa de uma carreira gratificante e com um impacto positivo na comunidade.

Bibliografia

- [1] COMBEAU Dominique, DESNOYER Aude, FOURSAC Fabrice, HASSANI Lamia. MANUEL QUALITÉ UF PRODUCTION SECTEUR UNITÉ DE PHARMACIE CLINIQUE EN ONCO-HÉMATOLOGIE (UPCO). Version 6. Fev 2023.
- [2] MAURIN Anne, COMBEAU Dominique. MANUEL QUALITÉ UF PRODUCTION SECTEUR STÉRILISATION. Version 2. Jan 2023.
- [3] CALCUL DES INDICATEURS LEAN MANAGEMENT. Version 5.
- [4] Beelen DW;Stelljes M;Reményi P;Wagner-Drouet EM;Dreger P;Bethge W;Ciceri F;Stölzel F;Junghanß C;Labussiere-Wallet H;Schaefer-Eckart K;Grigoleit GU;Scheid C;Patriarca F;Rambaldi A;Niederwieser D;Hilgendorf I;Russo D;Socié G;Holler E;Glass B;Casper J;Wulf G. Treosulfan compared with reduced-intensity busulfan improves allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes of older acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients: Final analysis of a prospective randomized trial. U.S. National Library of Medicine; [cited 2023 May 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35617104/>
- [5] Klepin HD, Rao AV, Pardee TS. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older adults. U.S. National Library of Medicine; 2014 [cited 2023 May 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4876337/>
- [6] European Medicines Agency (EMA). Busilvex : EPAR - Summary for the public. 2023 [cited 2023 May 27]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/busilvex>
- [7] European Medicines Agency (EMA). Trecondi : EPAR - Medicine overview. 2023 [cited 2023 May 27]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trecondi>
- [8] Serviço Nacional de Saúde (SNS). Hipertensão Arterial. [cited 2023 July 29]. Available from: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-do-coracao/hipertensao-arterial/#o-que-e-a-pressao-arterial>
- [9] AG; L. Hypertension in aging patients. U.S. National Library of Medicine; [cited 2023 July 29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21166533/>
- [10] Barodka VM, Joshi BL, Berkowitz DE, Hogue CW, Nyhan D. Review article: Implications of Vascular Aging. U.S. National Library of Medicine; 2011 [cited 2023 July 29]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3694586/>
- [11] Mancia G;Kreutz R;Brunström M;Burnier M;Grassi G;Januszewicz A;Muiesan ML;Tsioufis K;Agabiti-Rosei E;Algharably EAE;Azizi M;Benetos A;Borghetti C;Hitij JB;Cifkova R;Coca A;Cornelissen V;Cruickshank JK;Cunha PG;Danser AHJ;de Pinho RM;Delles C;Dominiczak AF;Do. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). U.S. National Library of Medicine; [cited 2023 July 29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37345492/>
- [12] Unilabs. 5 estratégias para reduzir o consumo de sal nas suas refeições. 2021 [cited 2023 July 29]. Available from: <https://www.unilabs.pt/pt/unilabs/novidades-unilabs/blog/reduzir-consumo-sal>
- [13] Williams B;Mancia G;Spiering W;Agabiti Rosei E;Azizi M;Burnier M;Clement DL;Coca A;de Simone

- G;Dominiczak A;Kahan T;Mahfoud F;Redon J;Ruilope L;Zanchetti A;Kerins M;Kjeldsen SE;Kreutz R;Laurent S;Lip GYH;McManus R;Narkiewicz K;Ruschitzka F;Schmieder RE;Sh. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. U.S. National Library of Medicine; [cited 2023 Jul 29]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30165516/>
- [14] Vander Does A, Labib A, Yosipovitch G. Update on mosquito bite reaction: Itch and hypersensitivity, pathophysiology, prevention, and treatment. U.S. National Library of Medicine; 2022 [cited 2023 Jul 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9532860/>
- [15] S; SJ. Mosquito bites. U.S. National Library of Medicine; [cited 2023 Jul 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30969737/>
- [16] DK; JSDK. Color preference for host-seeking activity of *Aedes albopictus* and *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae). U.S. National Library of Medicine; [cited 2023 Jul 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34104944/>
- [17] Zhou Y-H, Zhang Z-W, Fu Y-F, Zhang G-C, Yuan S. Carbon dioxide, odorants, heat and visible cues affect wild mosquito landing in open spaces. U.S. National Library of Medicine; 2018 [cited 2023 Jul 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5949359/>
- [18] F; IZSA. Determination of antimicrobial and antiviral properties of IR3535. U.S. National Library of Medicine; [cited 2023 Jul 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30701459/>
- [19] J; CS. PMD, a registered botanical mosquito repellent with DEET-like efficacy. U.S. National Library of Medicine; [cited 2023 Jul 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17067054/>
- [20] Conway MJ. Type I hypersensitivity promotes *Aedes aegypti* blood feeding. U.S. National Library of Medicine; 2021 [cited 2023 Jul 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8295252/>
- [21] Hospital da luz. Picadas de insetos: O que fazer. 2021 [cited 2023 Oct 22]. Available from: <https://www.hospitaldaluz.pt/pt/saude-e-bem-estar/picadas-insetos-que-fazer>
- [22] Janto M, Iurcov R, Daina CM, Neculoiu DC, Venter AC, Badau D, et al. Oral health among elderly, impact on life quality, access of elderly patients to oral health services and methods to improve Oral Health: A Narrative Review. U.S. National Library of Medicine; 2022 [cited 2023 Aug 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8950250/>
- [23] Ordem dos Médicos Dentistas (OMD). Saúde Oral Nos Séniores. [cited 2023 Aug 5]. Available from: <https://www.omb.pt/publico/seniores/>
- [24] Colgate. Como posso manter uma boa saúde oral na 3ª Idade. [cited 2023 Aug 5]. Available from: <https://www.colgate.com/en-us/oral-health/oral-care-age-55-up/oral-health-for-seniors>
- [25] Ordem dos Médicos Dentistas (OMD). Saúde Oral Sénior. [cited 2023 Aug 5]. Available from: <https://www.omb.pt/publico/saude-oral-senior/>
- [26] Colgate. Escolher a Escova de Dentes certa. [cited 2023 Aug 5]. Available from: <https://www.colgate.com/pt-pt/oral-health/articles/choosing-the-right-toothbrush>
- [27] FDI World Dental Federation. Oral health: Caring for older adults. 2019 [cited 2023 Aug 5]. Available from: <https://www.fdiworlddental.org/oral-health-caring-older-adults>

- [28] World Health Organization (WHO). Depressive disorder (depression). 2023 [cited 2023 Sept 16]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- [29] Serviço Nacional de Saúde (SNS). Depressão. 2023 [cited 2023 Sept 16]. Available from: <https://www.sns24.gov.pt/tema/saude-mental/depressao/#qual-a-incidencia-da-depressao-na-uniao-europeia-e-em-portugal>
- [30] Ordem dos Farmacêuticos (OF). Curso Intervenção do Farmacêutico na depressão. 2023 [cited 2023 Sept 16]. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/eventos/curso-intervencao-do-farmacutico-na-depressao/>
- [31] European Medicines Agency (EMA). Valdoxan : EPAR - Medicine Overview. 2022 [cited 2023 Sept 16]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/valdoxan>
- [32] JS; NT. Agomelatine for depression: Expanding the horizons? . U.S. National Library of Medicine; [cited 2023 Sept 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30759026/>
- [33] Depression. U.S. Department of Health and Human Services; [cited 2023 Sept 16]. Available from: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/depression>
- [34] Jesulola E, Micalos P, Baguley IJ. Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model - are we there yet?. Elsevier; 2017 [cited 2023 Sept 16]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166432817318521>
- [35] Hasler G. Pathophysiology of depression: Do we have any solid evidence of interest to clinicians? . U.S. National Library of Medicine; 2010 [cited 2023 Sept 16]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2950973/>
- [36] H; AM. Antidepressants in use in clinical practice. U.S. National Library of Medicine; [cited 2023 Sept 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28953850/>
- [37] Agomelatine. U.S. National Library of Medicine; [cited 2023 Sept 15]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Agomelatine>
- [38] Melatonin. U.S. National Library of Medicine; [cited 2023 Sept 15]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/melatonin>
- [39] Naveed M;Li LD;Sheng G;Du ZW;Zhou YP;Nan S;Zhu MY;Zhang J;Zhou QG; Agomelatine: An astounding sui-generis antidepressant? . U.S. National Library of Medicine; [cited 2023 Sept 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34886787/>
- [40] Sansone RA, Sansone LA. Agomelatine: A novel antidepressant. U.S. National Library of Medicine; 2011 [cited 2023 Sept 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3244295/>
- [41] European Medicines Agency (EMA). Valdoxan : EPAR - Summary for the public. 2016 [cited 2023 Aug 15]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/valdoxan-epar-summary-public_pt.pdf
- [42] European Medicines Agency (EMA). Resumo das características do medicamento – Valdoxan. [cited 2023 Aug 15]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/valdoxan-epar-product-information_pt.pdf

- [43] International Diabetes federation (IDF). About diabetes. 2023 [cited 2023 Aug 12]. Available from: <https://idf.org/about-diabetes/what-is-diabetes/>
- [44] Diabetes UK. Diabetes: The basics. Diabetes UK; [cited 2023 Aug 12]. Available from: <https://www.diabetes.org.uk/diabetes-the-basics>
- [45] International Diabetes federation (IDF). Facts & figures. 2023 [cited 2023 Aug 12]. Available from: <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>
- [46] Sugumar V, Ang KP, Alshanon AF, Sethi G, Yong PVC, Looi CY, et al. A comprehensive review of the evolution of insulin development and its delivery method. U.S. National Library of Medicine; 2022 [cited 2023 Aug 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9320488/>
- [47] Falcetta P;Aragona M;Bertolotto A;Bianchi C;Campi F;Garofolo M;Del Prato S; Insulin discovery: A pivotal point in medical history. U.S. National Library of Medicine; [cited 2023 Aug 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34838778/>
- [48] Hirsch IB;Juneja R;Beals JM;Antalis CJ;Wright EE; The evolution of insulin and how it informs therapy and treatment choices. U.S. National Library of Medicine; [cited 2023 Aug 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32396624/>
- [49] Melo KFS;Bahia LR;Pasinato B;Porfirio GJM;Martimbianco AL;Riera R;Calliari LEP;Minicucci WJ;Turatti LAA;Pedrosa HC;Schaan BD; Short-acting insulin analogues versus regular human insulin on postprandial glucose and hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. U.S. National Library of Medicine; [cited 2023 Aug 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30622653/>
- [50] Nicolucci A;Ceriello A;Di Bartolo P;Corcos A;Orsini Federici M; Rapid-acting insulin analogues versus regular human insulin: A meta-analysis of effects on glycemic control in patients with diabetes. U.S. National Library of Medicine; [cited 2023 Aug 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31873857/>
- [51] E; MMN. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. U.S. National Library of Medicine; [cited 2023 Aug 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19267715/>
- [52] Horvath K;Jeitler K;Berghold A;Ebrahim SH;Gratzer TW;Plank J;Kaiser T;Pieber TR;Siebenhofer A; Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. U.S. National Library of Medicine; [cited 2023 Aug 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17443605/>
- [53] Semlitsch T;Engler J;Siebenhofer A;Jeitler K;Berghold A;Horvath K; (ultra-)long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for adults with type 2 diabetes mellitus. U.S. National Library of Medicine; [cited 2023 Aug 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33166419/>
- [54] DR; BG. Insulin glargine. U.S. National Library of Medicine; [cited 2023 Aug 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10981882/>
- [55] M; GSAJ. Insulin Glargine: A Review 8 years after its introduction. U.S. National Library of Medicine; [cited 2023 Aug 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19284367/>
- [56] N; SARJ. [insulin detemir (levemir)]. U.S. National Library of Medicine; [cited 2023 Aug 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16358671/>

- [57] J; DH. [insulin analogues: Place of detemir (levemir)]. U.S. National Library of Medicine; [cited 2023 Aug 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16736846>
- [58] Jonassen I;Havelund S;Hoeg-Jensen T;Steensgaard DB;Wahlund PO;Ribel U; Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. U.S. National Library of Medicine; [cited 2023 Aug 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22485010>
- [59] Vora J;Cariou B;Evans M;Gross JL;Harris S;Landstedt-Hallin L;Mithal A;Rodriguez MR;Meneghini L; Clinical use of insulin degludec. U.S. National Library of Medicine; [cited 2023 Aug 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25963320>
- [60] MS; HRE. Comparative effectiveness and harms of long-acting insulins for type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. U.S. National Library of Medicine; [cited 2023 Aug 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30552792/>
- [61] Kjeldsen TB;Hubálek F;Hjørringgaard CU;Tagmose TM;Nishimura E;Stidsen CE;Porsgaard T;Fledelius C;Refsgaard HH;Gram-Nielsen S;Naver H;Pridal L;Hoeg-Jensen T;Jeppesen CB;Manfè V;Ludvigsen S;Lautrup-Larsen I;Madsen P; Molecular engineering of Insulin ICODEC, the first acylated insulin analog for once-weekly administration in humans. U.S. National Library of Medicine; [cited 2023 Aug 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33944562/>
- [62] Nishimura E;Pridal L;Glendorf T;Hansen BF;Hubálek F;Kjeldsen T;Kristensen NR;Lützen A;Lyby K;Madsen P;Pedersen TÅ;Ribel-Madsen R;Stidsen CE;Haahr H; Molecular and pharmacological characterization of insulin icodec: A new basal insulin analog designed for once-weekly dosing. U.S. National Library of Medicine; [cited 2023 Aug 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34413118/>
- [63] Novo Nordisk A/S. Novo Nordisk A/S: New data show once-weekly insulin icodec met additional endpoints in adults with type 2 diabetes in phase 3A trials. Novo Nordisk A/S; 2023 [cited 2023 Aug 12]. Available from: <https://www.globenewswire.com/news-release/2023/06/24/2693998/0/en/Novo-Nordisk-A-S-New-data-show-once-weekly-insulin-icodec-met-additional-endpoints-in-adults-with-type-2-diabetes-in-phase-3a-trials.html>
- [64] American Diabetes Association. Insulin basics. [cited 2023 Aug 12]. Available from: <https://diabetes.org/health-wellness/medication/insulin-basics>

Anexos

Annexe 1. Modele excel créé et utilisé afin d'optimiser le calcul des indicateurs de LEAN Management.

Indicateurs du LEAN 02/06/2023			
		GC	BAB
ETP			
IP %			
TEMPS DE PASSAGE (h)			
Q	C		
	S		
		PREST.	
BIONETTOYAGE	AM		
	PM		
	N		-

Annexe 2. Fiche de recueil des informations par source pour concilier.

Annexe 2. Fiche de recueil des informations par source pour concilier

NOM : _____ Prénom : _____ Date de naissance : / / _____ IPP : _____ Nom du service : _____ N° de chambre : _____ Date d'admission : / / _____ Adresse : _____ Téléphone : _____	Personne à contacter : _____ Médecin traitant : _____ Pharmacien d'officine : _____ Infirmier à domicile : _____ EHPAD : _____ Dossier Pharmaceutique : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Allergies : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non lesquelles : _____ Phytothérapies : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non lesquelles : _____ Automédication : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Crèmes/pommades : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Collyres : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Injections : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Patches : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Information datée du	Patient		Pharmacien d'officine		Médecin traitant		Urgences		Ordonnance(s) avec laquelle/ lesquelles le patient est admis		Médicaments rapportés lors de l'hospitalisation					
Sources d'information	Dosage	Posologie	Dosage	Posologie	Dosage	Posologie	Dosage	Posologie	Dosage	Posologie	Dosage	Posologie	Dosage	Posologie	Dosage	Posologie

ND : si l'information est incertaine, la noter entre parenthèses.

Annexe 3. Abstract soumis au congrès de la SFPO (Société Française de Pharmacie Oncologique) - Treosulfan vs Busulfan.

Etude de la réponse et de la tolérance en vie réelle du Treosulfan versus le Busulfan, en association à la fludarabine dans le conditionnement de greffes de cellules souches hématopoïétiques allogéniques chez des adultes atteints de pathologies malignes

Mélanie BRUN¹, Sabrina SIFAOU¹, Ana FERNANDES¹, Lamia HASSANI¹, Marion DETROIT¹, Anne DELEPINE¹, Dominique COMBEAU¹, Marie ANTIGNAC¹, Aude DESNOYER¹

¹Service de Pharmacie, Hôpital Pitié Salpêtrière

L'étude pivot MCFludT14/L-Partie 2 a comparé l'efficacité et la tolérance d'un conditionnement à base de treosulfan (T) plus fludarabine avec un conditionnement à intensité réduite à base de busulfan (B) plus fludarabine avant greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) ou de syndrome myélodysplasique (SMD). Le Treosulfan, prodrogue d'un agent alkylant, est un nouveau médicament référencé dans notre centre hospitalier universitaire (CHU). L'objectif de cette étude était d'évaluer la réponse et la tolérance en vie réelle des patients recevant l'un de ces conditionnements et de les comparer à l'étude pivot (EP).

Tous les patients atteints de LAM ou SMD, recevant un conditionnement associant fludarabine au T ou au B (même schéma posologique que l'étude pivot), avant GCSH dans notre CHU, entre janvier 2022 et juin 2023, ont été inclus dans cette étude rétrospective, monocentrique, observationnelle. Les données étaient issues des comptes rendus médicaux. La réponse était évaluée par les survies sans progression (SSP) et globale (SG) ; la tolérance par la survenue d'effets indésirables (EI), leur grade (selon classification CTCAE v4.03) et la maladie du greffon contre l'hôte aigue (GVHa). Les variables continues étaient présentées en médiane (minimum-maximum) et les discontinues en pourcentage. Les différences étaient non significatives (NS) pour $p > 0,05$.

Vingt-sept patients ont été inclus, 20 et 7 dans groupes T et B, respectivement : 10 et 3 hommes, atteints de LAM (n=14 et 5) et SMD (n=6 et 2). Pour les deux groupes, la médiane d'âge était de 63 ans et greffés 5 mois après le diagnostic. Les cohortes étaient NS entre elles et par rapport à l'EP. La durée de suivi post GCSH de 4 (1-16) et 6 mois (4-15) (NS). La durée de neutropénie post conditionnement était de 16 (10-28) et 20 jours (14-20) (NS). Cinq et 1 patients ont présenté une GvHa de grade ≥ 3 , NS à l'étude pivot. Les principaux EI étaient hématologiques (100% des patients), infectieux (n=15 et 6) et gastro-intestinaux (GI) (n=10 et 5) (NS). Les EI de grade ≥ 3 concernaient 19 et 6 patients (NS) et NS à l'EP, excepté pour EI GI $p=0.08$). Concernant l'efficacité, quatre et 1 patients ont progressé, 6 et 2 sont décédés (NS). La SG était de 238 jours (bras T) et non atteinte (bras B), les SSP étaient non atteintes dans les 2 groupes.

Les résultats obtenus dans cette étude pilote semblent avoir une tendance similaire à ceux de l'EP. Notre effectif étant réduit, poursuivre cette étude permettra d'évaluer les durées médianes de SG et SSP entre les deux groupes afin de pouvoir les comparer à l'EP. Ce type d'étude en vie réelle permet de mieux juger de l'intérêt d'un nouveau traitement, tel que le Treosulfan notamment dans une population non sélectionnée.

445 mots

Anexo 5. Ficha de registo de consultas/exames.

REGISTO DE CONSULTAS/ EXAMES

NOME: _____

Nº UTENTE: _____

DATA	EXAME/CONSULTA/ ANÁLISE	ESPECIALIDADE	MÉDICO	LOCAL	ACOMPANHANTE
__/__/__					
__/__/__					
__/__/__					
__/__/__					
__/__/__					
__/__/__					
__/__/__					
__/__/__					
__/__/__					
__/__/__					
__/__/__					
__/__/__					
__/__/__					
__/__/__					
__/__/__					
__/__/__					
__/__/__					
__/__/__					

Anexo 6. Tabela-resumo das formações realizadas durante o estágio curricular.

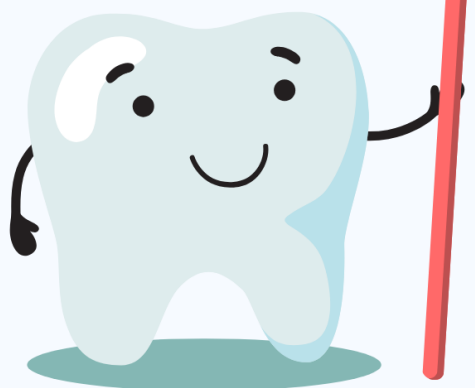
Data	Formação
25/07/2023	“Escetamina: uma nova abordagem no tratamento da depressão resistente” (Trofa Saúde)
26/07/2023	“O Farmacêutico e a Literacia em Saúde” (APFPC)
24/08/2023	“Formação Repelentes de Insetos” (Academia Perrigo)
25/08/2023	“Formação Probióticos: Bem-Estar Intestinal” (Academia Perrigo)
05/09/2023	“Neoretin” (Cantabria Labs Portugal®)
13/09/2023	“Sensibio Óleo de limpeza micelar” (BIODERMA®)
13/09/2023	“Atoderm Óleo 2-em-1” (BIODERMA®)
19/09/2023	“O Farmacêutico e o Doente”- Doença Inflamatória Intestinal (APFPC e APDI)
20/09/2023	“Suplementos Alimentares” (Pharma Nord®)
27/09/2023	“É para cicatrizar? É com a Urgo: Protocolo da Cicatrização” (URGO®)
28/09/2023	“Suporte Básico de Vida” (Renata)

Higiene ORAL NO IDOSO



Fatores de risco:

- alimentação descuidada
- higiene oral desapropriada
- diabetes, doenças cardíacas ou oncológicas
- stress, tabaco
- medicação



QUAIS OS PRINCIPAIS PROBLEMAS ORAIS NO IDOSO?

- **CÁRIES "NA RAIZ"** maior predisposição à recessão gengival
- **SENSIBILIDADE DENTÁRIA** ao quente, frio, ácido ou doce
- **REINCIDÊNCIA DE CÁRIES** em torno de restaurações antigas
- **BOCA SECA** causada por medicação e/ou doença(s)
- **DOENÇA GENGIVAL**
- **PRÓTESES GASTAS/DESADAPTADAS**
- **PERDA DE DENTES OU ALTERAÇÕES NA SUA COR**
- **MASTIGAÇÃO ALTERADA**
- **MENOR PERCEÇÃO DE SABORES**
- **DESGASTE DENTÁRIO**
- **DOR CRÂNIO-FACIAL**

Farmácia
Central
Castelo
de Paiva
aconselhe-se conosco!

BOAS PRÁTICAS DE HIGIENE ORAL



- escovar os dentes , de 2 a 3 vezes por dia, durante 2 minutos e com uma escova* macia (= "soft")

***NOTA:** deve trocar a sua escova, no máximo, de 3 em 3 meses, sempre que as cerdas se encontrem desalinhadas e após gripes, constipações ou outras doenças infecciosas

- utilizar um dentífrico com flúor e bochechar com um colutório adequado, de forma a diminuir o risco de: cáries, perda de dentes e afeções da boca (por exemplo, a boca seca) - aconselhe-se junto do seu dentista ou farmacêutico

- utilizar fio dentário ou escovilhões interdentários (higienização dos espaços entre os dentes)

- higienizar a língua com um raspador próprio

- evitar o consumo de alimentos ricos em açúcar

CONSULTAR O DENTISTA, NO MÍNIMO, 2 VEZES POR ANO

PRÓTESE DENTÁRIA

cuidados a ter:

- higienizar a mesma, após as refeições, com:

- escova específica para próteses

- produto de higienização específico para próteses

- passagem por água corrente até à remoção total do produto de lavagem

- antes do deitar e diariamente: remover a prótese (para assegurar o descanso das mucosas) e conserva-lá ou a seco (após lavagem adequada) ou em água (mas sempre associada a pastilhas desinfetantes). Antes de recolocar, passar a prótese por água

- em caso de dúvidas, desconforto ou alterações, consultar o médico dentista

1. Saúde Oral nas Pessoas Idosas. (2016). https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2016/10/saudeoral_idosos.pdf

2. Saúde Oral nos Seniores. (n.d.). Ordem dos Médicos Dentistas. <https://www.ordem.pt/publico/seniores/>

3. Higiene Oral nos Seniores: cuidados específicos. (2023). Colgate. <https://www.colgate.com/pt-pt/oral-health/articles/oral-health-for-seniors>

Anexo 9. Apresentação sobre a Insulinoterapia disponível atualmente, no âmbito de uma formação interna.



Insulinoterapia disponível e particularidades



Ana Fernandes | Farmácia Central de Castelo de Paiva
Formação Interna no âmbito do Estágio Curricular do MICF
Ano letivo 2022/2023

ÍNDICE

01

**Insulinoterapia-
Evolução cronológica**

02

Insulina

03

**Tipos de Insulina
Exógena**

04

Tabela Resumo

01

Insulinoterapia- Evolução cronológica

Evolução cronológica (alguns marcos na história da insulina)

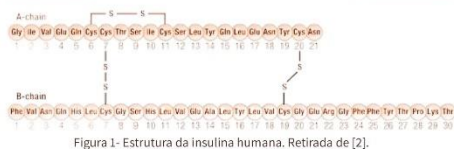


*novo análogo de insulina basal em investigação, com 1 administração semanal via oral

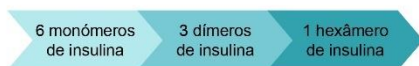
02 a Insulina

a Insulina... endógena

- proteína composta por 51 AA*s, distribuídos por duas cadeias: A (21 AAs) e B (30AAs), ligadas covalentemente por 2 pontes dissulfeto intercadeia
- a cadeia A apresenta, também, uma ponte dissulfeto intracadeia

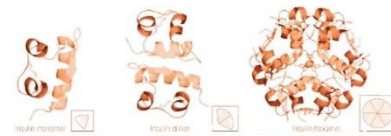


- na presença de Zn*:



*AA = aminoácido | Zn = Zinco

- a insulina é, posteriormente, armazenada sob a forma de hexâmero nas células β pancreáticas (estabilizada por íons Zn)



- quando secretados, os hexâmeros de insulina diluem-se na corrente sanguínea, desencadeando a liberação do Zn e, em consequência, a decomposição dos hexâmeros em monômeros-forma ativa da insulina, que se difunde para os tecidos, onde se liga aos receptores da hormona nas células-alvo

a Insulina... em formulações exógenas

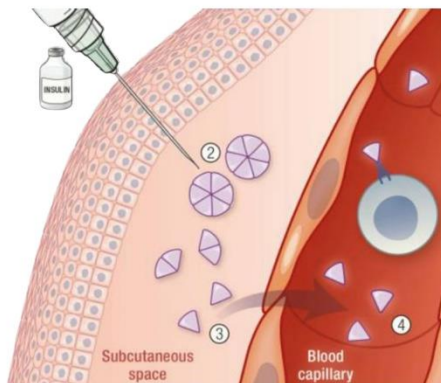


Figura 3- Injeção de insulina exógena no espaço SC (2), dissociação dos hexâmeros de insulina em monômeros (3), absorção dos monômeros para a corrente sanguínea (4). Retirada de [2].

*SC = subcutâneo

- a hexamerização em formulações exógenas pode conseguida através da incorporação de **aditivos**, que conferem estabilidade às soluções nos seus diferentes sistemas de acondicionamento
- aditivos clássicos: Zn, conservantes fenólicos (dupla ação: antibacteriana e de estabilização de hexâmeros) e tampões (mantêm o pH dentro dos valores pretendidos)
- aquando da injeção da insulina no espaço SC*, dá-se a diluição dos aditivos no fluído intersticial que, por sua vez, irá desencadear a dispersão dos hexâmeros em monómeros, que passam para a corrente sanguínea

03

Tipos de Insulina Exógena

Insulina...

pandrial / em bolus

- dose de insulina administrada aquando das refeições, de forma a manter os níveis de glucose no sangue controlados após as mesmas
- requer um rápido início de ação- o que justifica a utilização de insulinas de ação curta ou rápida
- normalmente, este tipo de insulina é administrado antes da refeição. Em doentes em que a hipoglicemia necessite de ser prevenida, a sua administração pode ser feita durante ou, até, logo após a refeição

basal

- nível baixo e constante de insulina que é secretado de forma a manter estáveis os níveis de glucose no sangue- quer entre as refeições, quer durante a noite
- essencial para suprimir, adequadamente, a produção hepática de glucose
- encontra-se disponível em formulações de ação intermédia e longa
- frequentemente a primeira insulina empregue no tratamento de doentes com diabetes tipo 2

Ação curta

- início de ação em 30-60 minutos
- pico de atividade entre 2 a 4 horas após administração
- duração de ação de 6 a 8 horas



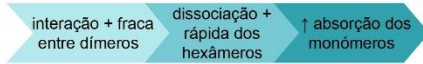
administração 30 a 60 minutos antes da refeição

Insulina	Apresentações comercializadas
Insulina Humana	Actrapid ® Humulin Regular ®

⚠ **risco aumentado de hipoglicémia** tanto antes quanto depois das refeições, caso a injeção de insulina não seja adequadamente sincronizada com a refeição

Ação rápida

- análogos que diferem da insulina humana em 1 ou 2 AAs
- para os análogos **Lispro** e **Aspártico**:



- o mesmo efeito destabilizador dos hexâmeros foi postulado para a **Glulisina**- no entanto, a molécula pode ser formulada monomérica ou dimericamente eliminando, assim o atraso associado à dissociação do hexâmero

- início de ação mais rápido
- maior rapidez no atingir do pico de atividade
- duração de ação mais curta



administração aquando das refeições

Análogos	Apresentações comercializadas
Lispro	Humalog ® Lyumjev ®
Aspártico	Fiasp ® (ação ultrarrápida) NovoRapid ®
Glulisina	Apidra ®

Ação intermédia

- a Insulina Humana Isofânica apresenta uma proteína adicionada: a **protamina**, de carga + e que cristaliza com os hexâmeros de insulina, desencadeando a sua precipitação



formulação em suspensão de insulina

- aquando da injeção, os cristais de protamina e insulina dissolvem-se lentamente, retardando a dissociação dos hexâmeros de insulina- o que acaba por retardar, também, a absorção dos monómeros de insulina para a corrente sanguínea

- duração de ação de 13 a 24 horas
- requer **2 administrações por dia**, de forma a garantir uma cobertura basal adequada
- necessidade de **ressuspensão** (fazendo-a rolar, gentilmente, de 12 a 15 vezes) antes de cada administração

Insulina	Apresentações comercializadas
Insulina NPH* (Insulina Humana Isofânica)	Humulin Nph ® Insulatard®

*NPH = Neutral Protamine Hagedorn

Ação prolongada

- **Glargina:** aquando da injeção no espaço SC, sofre uma precipitação induzida pelo pH. O precipitado resultante dissolve-se, então, lentamente (duração de ação de até 24h). Apesar de ser frequentemente administrada apenas uma vez por dia, uma segunda administração pode ser necessária em casos mais específicos
- **Detemir:** após injeção e através da promoção da auto-associação dos hexâmeros em di-hexâmeros, a insulina permanece no local de injeção, o que se traduz numa absorção monomérica mais lenta. A sua ligação à albumina retarda, também, a chegada da insulina aos tecidos periféricos, bem como a sua eliminação. Apesar de apresentar uma duração de ação de até 24 horas, esta insulina pode ter que ser administrada 2 vezes por dia

Análogos	Apresentações comercializadas
Glargina	Abasaglar® Lantus® Semglee® Toujeo®
Detemir	Levemir®
Degludec	Tresiba®

- **Degludec:** atualmente, o análogo com maior duração de ação disponível no mercado (até 42h), por meio da formação de complexos multihexâmeros e da ligação à albumina. Estudos mostraram que variações no horário de administração não comprometem nem o controlo glicémico nem a segurança. Situações de jejum total pré-cirúrgico ou de transição para uma outra insulina basal devem ser tidas em especial atenção, dada a atividade residual que se pode verificar

Outras formulações...

insulinas pré-misturadas

- apesar da mistura livre de insulinas* ainda ser praticada, as formulações de insulina pré-misturadas têm vindo a conquistar um número crescente de doentes
- tratamento bem estabelecido para a diabetes tipo 2
- conjugam uma insulina basal com uma em bolus na mesma ampola ou caneta, assegurando as respetivas propriedades farmacocinéticas durante o armazenamento
- clinicamente mais adequadas para indivíduos que praticam uma alimentação consistente e regular no tempo (as componentes individuais destas não são passíveis de serem ajustadas separadamente)
- particularmente úteis no caso de indivíduos com visão ou destreza comprometidas e convenientes para doentes cuja diabetes tenha sido estabilizada por esta combinação
- mais convenientes
- mimizam os erros de mistura
- implicam um menor número de injeções

*Mistura livre de insulinas: conjugação de uma insulina de ação rápida ou ultrarrápida (às refeições) com uma outra de ação intermédia.

Outras formulações...

insulinas concentradas

- têm vindo a ser desenvolvidas para várias finalidades
- requerem menos injeções e estão associadas a um menor desconforto no local da injeção
- associadas a uma melhor adesão à terapêutica por parte de doentes que requerem doses mais elevadas de insulina

⚠ na clínica, quando se pretende fazer a transição de uma insulina para outra mais concentrada, é imprescindível o conhecimento da bioequivalência entre as duas, de forma a determinar a dose e o momento de administração mais adequados

Nota: com o ↑ da incidência da obesidade e da diabetes tipo 2, o número de indivíduos que requerem maiores doses de insulina tem vindo, também, a ↑

04

Tabela Resumo

Bolus/ Basal	Tipo de ação	Insulina/ análogo	Apresentações comercializadas	Início de ação	Pico de Ação	Duração de ação	Esquema de administração
Bolus	Curta	Humana	Actrapid® Humulin Regular®	30 a 60 minutos	2 a 4 horas	5 a 8 horas	30 a 60 minutos antes da refeição
	Rápida	Lispro	Humalog® Lyumjev®	15 a 30 minutos	0,5 a 2,5 horas	≤ 5 horas	aquando das refeições
		Aspártico	Fiasp® (ultraráp.) NovoRapid®	(-16 a 20) 15 minutos	(-1,5 a 2,2) 1 a 3 horas	(-5 a 7) 3 a 5 horas	no início da refeição ou até 20 minutos após o início da mesma aquando das refeições
		Glulisina	Apidra®	12 a 30 minutos	1,5 horas	~5,3 horas	aquando das refeições
Basal	Intermédia	NPH ou Isosfânica	Humulin Nph® Insulatard®	1 a 2 horas	2 a 8 horas	14 a 24 horas	o médico prescritor determina se há necessidade de 1 ou + injeções/ dia
	Prolongada	Glargina	Abasaglar® Lantus® Semglee® Toujeo®	sem relevância	sem pico pronunciado	24 horas	1 administração/dia (à mesma hora); uma 2ª administração pode ser necessária em casos específicos
		Detemir	Levemir®			7,6 a 24 horas	1 a 2 administrações/dia
		Degludec	Tresiba®			42 horas	1 administração/dia (a qualquer hora do dia mas, de preferência, sempre à mesma hora)

Tabela baseada em [2].

Questões?;

Bibliografia

- [1] Sugumar V, Ang KP, Alshanon AF, Sethi G, Yong PVC, Looi CY, et al. A comprehensive review of the evolution of insulin development and its delivery method. U.S. National Library of Medicine; 2022 [cited 2023 Aug 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9320488/>
- [2] Hirsch IB;Juneja R;Beals JM;Antalis CJ;Wright EE; The evolution of insulin and how it informs therapy and treatment choices. U.S. National Library of Medicine; [cited 2023 Aug 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32396624/>
- [3] The global diabetes community. Basal bolus injection regimen]. 2022 [cited 2023 Aug 12]. Available from: <https://www.diabetes.co.uk/insulin/basal-bolus.html>
- [4] European Medicines Agency (EMA). Resumo das características do medicamento – Insulatard. [cited 2023 Aug 12]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/insulatard-epar-product-information_en.pdf
- [5] European Medicines Agency (EMA). Resumo das características do medicamento – Lantus. 2023 [cited 2023 Aug 12]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lantus-epar-product-information_en.pdf
- [6] European Medicines Agency (EMA). Resumo das características do medicamento – Levemir. 2021 [cited 2023 Aug 12]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/levemir-epar-product-information_en.pdf
- [7] European Medicines Agency (EMA). Resumo das características do medicamento – Tresiba. 2022 [cited 2023 Aug 12]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tresiba-epar-product-information_en.pdf

Obrigada pela atenção!



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

RUA DE JORGE VITERBO FERREIRA
N.º 228, 4050-313 PORTO - PORTUGAL

www.ff.up.pt