



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Maria Inês Pinto Pereira

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Maria Inês Pinto Pereira

Farmácia Saúde, Porto

fevereiro de 2023 a junho de 2023

Hospital Lusíadas Porto

setembro de 2023 a outubro de 2023

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

Orientador: Professora Doutora Beatriz Quinaz

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra Ana Araújo

Monitor Farmácia Comunitária: Dra Alexandra Moreira

Novembro 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, 15 de novembro de 2023

Maria Inês Pinto Pereira

Resumo

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto possui, no seu ciclo de estudos, a unidade curricular Estágio, com duração de pelo menos seis meses, como etapa final para obter o respetivo grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Os seis meses de estágio curricular foram divididos por um período de quatro meses em farmácia comunitária, na Farmácia Saúde, no Porto (fevereiro a junho de 2023), e por um período de dois meses em farmácia hospitalar, no Hospital Lusíadas Porto (setembro a outubro de 2023).

O presente relatório de estágio encontra-se dividido em duas partes, sendo que a primeira parte é intitulada por “Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular” e a segunda parte “Temas de desenvolvimento”. Adicionalmente, a primeira parte é dividida por “Secção A- Farmácia Comunitária” e “Secção B- Farmácia Hospitalar”. A Secção A contém uma contextualização do estágio em farmácia comunitária e posterior descrição de todas as tarefas realizadas ao longo do mesmo. Nesta secção destacam-se as atividades desenvolvidas: “A importância da Saúde Menstrual – “Ver o lado cheio do copo” com foco na promoção de literacia em saúde; “O papel do farmacêutico na ostomia” formação interna com o objetivo de capacitação no tópico das ostomias; “Efeitos a longo prazo dos inibidores da bomba de protões” de forma a realçar o papel ativo na deteção de efeitos secundários com a atividade; e, ainda, a atividade “Preparação e cuidados da pele para o sol”, com o intuito de facilitar o aconselhamento farmacêutico completo neste tópico. Por sua vez, a Secção B descreve a contextualização do estágio em farmácia hospitalar, bem como todas as tarefas realizadas ao longo do mesmo. No estágio em farmácia hospitalar realçam-se as atividades desenvolvidas tais como “O uso off-label da eritromicina”, utilizada como agente pro-cinético na gastroparesia; “Faricimab: Introdução de nova terapêutica no Hospital Lusíadas Porto” que permitiu conhecer o esquema de introdução de terapêutica neste hospital; e, ainda, “Protocolo de quimioterapia do fármaco Sacituzumab gotivecano” que esclareceu todo o circuito do medicamento citotóxico.

A segunda parte do relatório é referente a dois temas científicos desenvolvidos no âmbito de farmácia comunitária. O primeiro tema é referente à análise dos análogos do peptídeo semelhante ao glucagon-1 e a eficácia do semaglutido no tratamento de obesidade, motivado pelos longos períodos de rutura de *stock* de semaglutido, durante a realização do estágio. Por sua vez, o segundo tema foi dedicado a uma revisão terapêutica na Artrite Reumatóide, a qual foi apresentada à equipa da Farmácia Saúde, justificado pela importância do papel do farmacêutico no acompanhamento Farmacoterapêutico, mas também no encaminhamento para o médico após deteção de sinais e sintomas indicativos da patologia.

O documento reflete o trabalho desempenhado ao longo destes seis meses, onde existiu a oportunidade de aplicar todo o conhecimento teórico-prático adquirido durante os cinco anos de formação no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Agradecimentos

Aos meus pais e irmão por me terem permitido ingressar no ensino superior, pelos sacrifícios pelos quais passaram para este fim, pelo apoio constante durante todo o meu percurso educacional e pelo incentivo nos momentos mais desafiantes. À minha família pela construção dos meus valores e incentivo na educação. Aos meus entes queridos que já partiram e fazem parte das minhas preces, do meu caminho e da minha pessoa.

Ao meu Miguel por ter caminhado, lado a lado, durante estes 5 anos; por nunca me ter deixado desistir do sonho, por todo o apoio prestado nos momentos desafiantes, mas, também, nas conquistas. Por acreditar em mim e me motivar a ser mais e melhor.

À minha Eduarda por ser amiga, pilar e ajuda, qualquer que seja a distância entre ambas.

Aos amigos para a vida por terem partilhado estes bonitos 5 anos comigo. Por estarem presentes em todos os momentos, desde as difíceis épocas de exames até aos encontros bonitos em qualquer lado. Por serem força e motivação. Por serem o abraço de conforto e a mão que se estende nas adversidades. Por serem casa, em qualquer lugar, à distância da verdadeira casa.

Aos colegas de curso pela companhia, pela partilha, pelo conhecimento, pela ajuda, por viverem e batalharem o desafio comigo.

Agradeço à instituição, Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, e a todos os seus colaboradores por terem tornado possível a realização do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e continuar a ser de excelência, mesmo com os obstáculos encontrados no caminho, como a covid-19. Agradeço, em especial, à minha orientadora, a Professora Doutora Beatriz Junqueiro, pela disponibilidade e atenção durante a realização do meu estágio curricular e pelo auxílio prestado na conclusão do ciclo de estudos.

Agradeço à Associação de Estudantes da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, ao Núcleo de Ação Social da AEFUP e às instituições colaboradoras por terem sido um marco no meu percurso pessoal.

Agradeço, com um enorme carinho, à equipa da Farmácia Saúde por me terem recebido de braços abertos, pelo conhecimento transmitido, pela disponibilidade, pela preocupação e atenção com o doente, pelo bom senso e ética ao serviço da saúde, pelo incentivo diário na melhoria pessoal e profissional, pelas amizades construídas, pelas chamadas de atenção e pelas brincadeiras que tornaram a experiência em farmácia comunitária incrível. Foram, são e serão uma inspiração para a Dr^a Maria Inês Pereira como profissional e como pessoa. Agradeço, também, a todos os utentes e colaboradores da Farmácia Saúde por terem feito parte do meu percurso, pelo respeito e votos de muito sucesso.

Por último, mas igualmente importante, agradeço à equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Lusíadas Porto. Agradeço por me terem apoiado, confortado e fazerem valer a pena esta escolha de aguardar 2 meses para realizar o estágio em Farmácia Hospitalar. Agradeço todo o conhecimento partilhado, bem como todas as dicas e comparações com as mais diferentes

experiências e perspectivas. Agradeço, também, todos os momentos partilhados quer em contexto de trabalho, quer fora deste, onde havia sempre espaço para umas boas gargalhadas. Recordarei todos os momentos, com uma enorme saudade.

*“Aqueles que passam por nós, não vão sós, não nos deixam sós.
Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós.”*

Antoine de Saint-Expuery

Índice Geral

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária	1
1. Contextualização do estágio curricular	1
2. Cronograma de atividades desenvolvidas e breve explicação	2
3. Atividades desenvolvidas durante o período de estágio curricular na Farmácia Saúde.....	4
3.1 A importância da Saúde Menstrual – “Ver o lado cheio do copo”	4
3.2 Formação Interna- “O papel do farmacêutico na ostomia”	5
3.3. Utilização de Inibidores da bomba de prótons e deficiência em vitamina B12	8
3.4. Preparação e Cuidados da pele para o Sol	10
SECÇÃO B – Farmácia hospitalar	12
1. Contextualização do estágio curricular	12
2. Cronograma de atividades desenvolvidas e breve explicação	13
3. Atividades desenvolvidas durante o período de estágio curricular no Hospital Lusíadas Porto	15
3.1 O uso off-label da eritromicina.....	15
3.2 Faricimab: Introdução de nova terapêutica no Hospital Lusíadas Porto	17
3.3 Protocolo de Quimioterapia do fármaco sacituzumab gotivecano	18
Parte 2. Temas de desenvolvimento	21
Tema 1 - Análogos do Peptídeo Semelhante ao Glucagon-1: A eficácia do semaglutido no tratamento da obesidade.....	21
Introdução	21
Fisiopatologia.....	21
Desenvolvimento.....	22
Orientações para o tratamento da obesidade.....	23
Farmacoterapia	24
Mecanismos de ação do GLP-1 e os seus análogos	25
Farmacocinética e Farmacodinâmica.....	26
Programa STEP (Semaglutide Treatment Effect in People)	27
Conclusão.....	30
Tema 2 – Opções Terapêuticas na Artrite Reumatóide.....	32
Introdução	32
Etiologia da artrite reumatóide	32
Mecanismo Fisiopatológico.....	33
Sintomatologia	35
Diagnóstico	35
Medidas Não Farmacológicas e Medidas Farmacológicas	36

Fármacos Antirreumáticos Modificadores da Doença Sintéticos Convencionais	37
Antagonismo do folato	38
Efeitos na produção de poliaminas	38
Efeitos da acumulação da adenosina	38
Fármacos Antirreumáticos Modificadores da Doença Sintéticos Direcionados.....	39
Fármacos Antirreumáticos Modificadores da Doença Biológicos	40
Conclusão.....	41
Conclusão global	43

Índice de Anexos

Anexo 1. Folheto Informativo sobre a Saúde Menstrual.....	50
Anexo 2. Apresentação da Formação Interna- “O papel do farmacêutico na Ostomia”.....	51
Anexo 3. Fluxograma de Preparação e Cuidados da pele para o Sol.....	76
Anexo 4. Formações realizadas durante o período de estágio curricular na Farmácia Saúde.....	78
Anexo 5. Apresentação da Formação Interna - “Opções Terapêuticas na Artrite Reumatóide”..	79

Índice de Tabelas

Tabela 1. Sistematização de atividades desenvolvidas durante o estágio curricular na Farmácia Saúde.....	2
Tabela 2. Sistematização de atividades desenvolvidas durante o estágio curricular no Hospital Lusíadas Porto.....	13
Tabela 3. Critérios de Classificação da artrite reumatóide, segundo ACR/EULAR, 2010.....	35

Índice de Figuras

Figura 1. Abordagem Clínica para adultos com excesso de peso ou com obesidade, presente nas Guidelines Europeias para Obesidade, 2019	23
Figura 2. Efeitos da ação terapêutica do GLP-1 no trato gastrointestinal, pâncreas, coração, fígado e sistema nervoso central. Adaptado de Zhao et al., 2021 (62).....	26
Figura 3. Mecanismo fisiopatológico da artrite reumatóide. Este mecanismo inicia-se com a ativação autoimune da resposta inflamatória com posterior recrutamento dos monócitos, células T e B, neutrófilos para o local, o espaço sinovial. Posteriormente, há ativação de células inflamatórias que resultam em destruição do tecido ósseo e aumento da inflamação na articulação, com possível migração para outros locais.	33
Figura 4. Estrutura molecular do metotrexato	37
Figura 5. Estrutura molecular do tofacitinib e baracitinib, respetivamente.....	39

Lista de abreviaturas

ADN - ácido desoxirribonucleico

Anti-CCP ou ACCP - autoanticorpos contra peptídeo citrulinado cíclico

ATP - adenosina trifosfato

CART - peptídeo transcrito regulado por cocaína e anfetamina

DHFR – enzima dihidrofolato redutase

DM2 - diabetes *mellitus* 2

EULAR - Liga Europeia Contra o Reumatismo

FSH- hormona estimuladora de folículos

GLP-1 - Peptídeo Semelhante ao Glucagon-1 (*Glucagon like peptide-1*)

GLP-1R - recetor de Peptídeo Semelhante ao Glucagon-1

GLP-1RAs - agonista dos recetores de Peptídeo Semelhante ao Glucagon-1

IMC – índice de massa corporal

JAK – janus quinase

LH - hormona luteinizante

MNSRM - medicamentos não sujeitos a receita médica

MSRM - medicamentos sujeitos a receita médica

PCR – proteína-C reativa

POMC - pró-opiomelanocortina

PTPN22 - gene tirosina fosfatase do tipo não-recetor 22

STEP – Efeito do Tratamento com Semaglutido em Pessoas (*Semaglutide Treatment Effect in People*)

THF – tetrahydrofolato

TNF – fator de necrose tumoral

VEGF – Fator do Crescimento Endotelial Vascular

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1. Contextualização do estágio curricular

O meu estágio em farmácia comunitária decorreu de 20 de fevereiro a 20 de junho na Farmácia Saúde, localizada na Avenida dos Combatentes da Grande Guerra, na freguesia de Paranhos, distrito do Porto. Esta situa-se em frente ao metro dos Combatentes, junto de vários estabelecimentos de comércio e, ainda, de prestação de serviços de saúde tais como: clínicas de medicina dentária, podologia e enfermagem. Além disso, insere-se numa zona habitacional considerável, o que permite uma maior heterogeneidade de utentes, existindo um maior predomínio de doentes crónicos e polimedicados, mas também uma permanente afluência de utentes de todas as faixas etárias e, ainda, de forma esporádica, turistas.

A Farmácia Saúde é uma farmácia de proximidade, centrada no bem-estar dos seus utentes e na qualidade dos serviços que lhes são prestados. Como tal, possui uma grande variedade de produtos, desde Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) e Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) a produtos de saúde. Além disso, ainda presta serviços como a Preparação Individualizada da Medicação, a medição de parâmetros bioquímicos (hemoglobina, colesterol total, triglicerídeos, *high density lipoprotein* (HDL), glicemia, ácido úrico e teste de gravidez) e fisiológicos (peso, pressão arterial), a administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação, e a disponibilização de consultas de nutrição.

A farmácia abre às 9h00 e fecha às 19h15, de segunda a sexta-feira, enquanto ao sábado está aberta das 9h00 às 13h00, encerrando aos domingos e feriados. O espaço divide-se em espaço exterior, espaço interior de atendimento ao público, gabinete de atendimento personalizado ao utente, área de receção e armazenamento de encomendas - comumente designado por *BackOffice* -, laboratório e gabinete da direção-técnica. Além do espaço físico, a farmácia possui duas plataformas digitais com a oferta de produtos de cosmética, saúde e beleza e publicação de artigos com base científica e atual, elaborados pela equipa. O sistema informático utilizado é o *4DigitalCare* que integra todas as ferramentas necessárias para a execução das diferentes tarefas, como a gestão de encomendas, *stock*, reservas, devoluções, receituário, faturação, atendimento ao público, entre outros.

Aliado às características sociogeográficas, um dos grandes pilares da Farmácia Saúde é a sua equipa equilibrada e experiente constituída pela proprietária e diretora-técnica Dr^a Maria Margarida Moreira, cinco farmacêuticos e três técnicos auxiliares de farmácia e, ainda, um responsável contabilístico, duas pessoas responsáveis pela limpeza e manutenção do espaço e uma pessoa que auxilia na gestão de encomendas da plataforma digital.

2. Cronograma de atividades desenvolvidas e breve explicação

Na seguinte tabela (Tabela 1) encontram-se estruturadas todas as atividades desenvolvidas na Farmácia Saúde, durante o período de fevereiro a junho.

Tabela 1. Sistematização de atividades desenvolvidas durante o estágio curricular na Farmácia Saúde.

Atividades desenvolvidas	fevereiro	março	abril	maio	junho
Receção e conferência de encomendas					
Armazenamento e reposição de <i>stock</i>					
Controlo de prazos de validade					
Gestão de reservas e devoluções					
Recolha do Valormed					
Observação do processamento de receituário e faturação					
Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos					
Observação de atendimento ao público					
Atendimento com supervisão					
Atendimento autónomo					
Atividade 1. Saúde Menstrual – Ver o lado cheio do copo (Anexo 1)					
Atividade 2. Formação Interna – “O papel do farmacêutico na ostomia” (Anexo 2)					
Atividade 3. Efeitos a longo prazo dos inibidores da bomba de protões					
Atividade 4. Preparação e Cuidados da pele para o Sol (Anexo 3)					
Formações (Anexo 4)					

A primeira etapa do estágio centrou-se na receção, conferência e armazenamento dos medicamentos e produtos de saúde dos fornecedores diários da Farmácia Saúde – *Alliance Healthcare*, *Cooprofar*, *OCP*, *Empifarma* e *Plural*- Cooperativa Farmacêutica. Durante a receção de encomendas, estava especialmente atenta aos produtos que deviam permanecer no frio bem como aos estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas, armazenando-os nas respetivas condições, à parte dos restantes. Adicionalmente, estava atenta ao prazo de validade de todos medicamentos, produtos de saúde e cosmética, bem como o seu Preço de Venda ao Público. Dada a organização das gavetas de medicamentos, por forma farmacêutica e ordem alfabética, o armazenamento dos mesmos permitiu-me conhecer as embalagens, as dosagens e relacionar as substâncias ativas com os nomes comerciais, bem como as suas principais indicações terapêuticas e com o tempo, localizá-los com maior facilidade. Nesta etapa estava, também, responsável pela organização das reservas e pela gestão de devoluções. Deste modo, tornou-se uma etapa fulcral e

de elevada responsabilidade em todo o estágio, que, além disso, era também determinante para o bom funcionamento da farmácia.

Na Farmácia Saúde o controlo dos prazos de validade é realizado mensalmente, através de uma listagem de produtos gerada pelo sistema informático, cujo prazo de validade termina passados três meses. Durante o estágio, tive a oportunidade de auxiliar o farmacêutico responsável pela tarefa, algo que me permitiu perceber a importância da definição de critérios na gestão de *stocks* para o funcionamento da farmácia, com especial relevância na organização, de modo a garantir a qualidade e segurança dos medicamentos e produtos de saúde.

Durante o estágio, houve a oportunidade de medir parâmetros bioquímicos, tais como: a glicemia, colesterol e, também, fisiológicos como peso, pressão arterial. Este serviço como era realizado em ambiente privado, num gabinete próprio, permitia uma abordagem cuidada acerca dos resultados obtidos com um foco no acompanhamento farmacoterapêutico e incentivo da implementação de medidas não farmacológicas, sempre que se justificasse.

Sempre que possível procurei acompanhar a equipa no atendimento para conhecer o modo de funcionamento do sistema informático nesta vertente e para observar diferentes abordagens. No mês de março iniciei o atendimento com supervisão e, posteriormente, fi-lo de forma autónoma. A grande maioria de atendimentos que efetuei consistiram na dispensa de MSRM com prescrição eletrónica e manual. Como tal, aquando do atendimento, tentei sempre perceber se se tratava de uma primeira dispensa ou se, por outro lado, de medicação habitual. Quando era uma situação de primeira dispensa questionava os utentes relativamente à sua preferência por medicamentos de marca ou medicamentos genéricos. Neste sentido, tive muitas vezes, a oportunidade de verificar que, por parte dos utentes, ainda existiam bastantes dúvidas relativamente às principais diferenças entre os mesmos, o que me permitia intervir no sentido de promover a literacia em saúde neste tópico. Em qualquer atendimento procurava escutar o utente de modo a compreender a razão da sua prescrição. Após recolher todas as informações necessárias, elucidava o utente sobre as indicações terapêuticas, a posologia e o modo de administração do medicamento, de forma completa e adequada. Além de MSRM, houve a abordagem da dispensa de MNSRM bem como outros produtos de saúde e produtos de cosmética. Desta forma, procurava obter informação adicional com questões direcionadas para a situação, bem como as preferências do utente. Após esta primeira observação, procurava a indicação mais correta, contando, no início, com a ajuda da equipa para uma melhor indicação, por não estar familiarizada com todas as opções possíveis existentes. Com o tempo, tornei-me mais experiente e confiante na dispensa destes produtos, no entanto, sempre que surgia alguma dúvida tentava esclarecer com fontes de informação.

Por fim, estive atenta às necessidades dos utentes, bem como da equipa, pelo que trabalhei para mitigar parte das mesmas, daí, além das tarefas que integram a rotina da farmácia, procurei realizar atividades com esse objetivo, que serão exploradas na parte 3 da secção A.

3. Atividades desenvolvidas durante o período de estágio curricular na Farmácia Saúde

3.1 A importância da Saúde Menstrual – “Ver o lado cheio do copo”

Contextualização

Durante o primeiro mês do meu estágio curricular na farmácia saúde constatei que existiam algumas dúvidas sobre a regulação do ciclo menstrual e, também, sobre os produtos menstruais. Deste modo, optei por escrever um texto sobre Saúde Menstrual, com uma abordagem do copo menstrual, para publicação no *blog* da farmácia e elaborei um folheto informativo (Anexo 1) que foi colocado junto dos produtos em exposição com o âmbito de divulgar a importância da Saúde Menstrual.

Desenvolvimento

Normalmente, a menstruação ocorre desde a menarca até à menopausa, no entanto, nem todas as mulheres possuem um ciclo menstrual regular, habitualmente definido, por um ciclo entre 21 a 35 dias, com sangramento durante 2 a 7 dias. Existem ciclos menstruais irregulares dada a variabilidade de duração das diferentes fases do ciclo menstrual, bem como existem patologias decorrentes de irregularidades no ciclo menstrual (1, 2).

O ciclo menstrual baseia-se em alterações, tanto ao nível do ovário como do útero, sob a regulação do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Ao nível do ciclo uterino, as alterações dividem-se em menstruação, fase proliferativa e fase secretora, enquanto que ao nível do ovário, dividem-se em fase folicular, ovulação e fase lútea (3). A fase folicular do ciclo menstrual inicia com a menstruação e termina com a ovulação. Esta é a principal determinante da duração do ciclo menstrual, com uma duração média de 14 dias. Num primeiro momento da fase folicular, existe um baixo nível de estradiol e progesterona que estimula a libertação da hormona libertadora de gonadotrofina, produzida pelo hipotálamo, e que, consequentemente leva à secreção da hormona luteinizante (LH) e da hormona estimuladora de folículos (FSH) pela hipófise anterior. A LH e a FSH atuam diretamente no ovário, com a estimulação da produção de estradiol e androgénios. Além disso, a FSH é ainda responsável pelo crescimento folicular, pelo recrutamento de folículos primordiais e pela maturação e crescimento folicular, conduzindo à formação de um folículo dominante. Num último momento da fase folicular (fase proliferativa, ao nível uterino), o folículo dominante produz quantidades crescentes de estradiol, o que estimula a proliferação do revestimento endometrial. À medida que os níveis de estradiol aumentam, um ciclo de *feedback* negativo leva à diminuição dos níveis de LH e FSH. Os níveis de estradiol continuam a aumentar até atingirem um pico crítico, onde permanecem, pelo menos, 36 horas. Durante este período, o *loop* de *feedback* negativo do eixo hipotálamo - hipófise anterior -ovários altera para *feedback* positivo no sentido dos ovários para o hipotálamo. Como resultado, existe um pico de LH que

desencadeia a fase ovulatória. A ovulação consiste no rompimento do folículo maduro e libertação de um óócito que, posteriormente, se transforma em corpo lúteo e inicia a fase lútea.

Durante a fase lútea (fase secretora, a nível uterino), que dura em média 14 dias, o corpo lúteo secreta progesterona (e quantidades menores de estradiol) sob a influência da LH. Como os níveis de progesterona aumentam, há uma diferenciação no revestimento endometrial, de forma a que o útero se prepare para uma possível implantação. Há, também, um aumento da temperatura corporal e engrossamento do muco cervical, que, de modo a permitir a fertilização, permaneceu fino e aquoso durante as fases anteriores. Na ausência de fertilização, o corpo lúteo degenera em corpo *albicans* e, conseqüentemente, há uma diminuição dos níveis circulantes de estradiol e progesterona o que resulta no desprendimento do revestimento endometrial e no início da menstruação com o recomeço do ciclo menstrual (4).

A abordagem do tópico tem de ser personalizada dado que parte da população poderá não ter dor ou desconforto associado ao ciclo menstrual, enquanto que a restante população o mesmo poderá impactar negativamente a sua qualidade de vida (5). Desta forma, a atividade teve o objetivo de permitir abertura de discussão do tópico ao balcão do atendimento, bem como incentivar a população na procura de diagnóstico. Além disso, o artigo e o folheto informativo abordam o copo menstrual com clarificação da sua forma de utilização, uma vez que, este era alvo de questões no atendimento.

Conclusão

Com a realização desta atividade foi possível constatar a escassez de conhecimento da população acerca deste tema, mas, também, o seu reconhecimento relativamente à importância do mesmo. Além disso, a abordagem do tópico ao balcão começou a ser recorrente o que, posteriormente. Deste modo, a equipa da Farmácia Saúde teve a oportunidade de instruir os utentes da farmácia não só sobre a utilização do copo menstrual, mas, também, de o educar noutras vertentes associadas.

3.2 Formação Interna- “O papel do farmacêutico na ostomia”

Contextualização

Uma ostomia consiste na criação cirúrgica de uma abertura à superfície da pele que é conectada a um órgão interno (6). Estima-se que em 2020, em Portugal, existiam cerca de 16 000 pessoas ostomizadas (7). Dada a relevante prevalência de doentes em Portugal, bem como a existência de utentes na Farmácia Saúde com ostomias, notei que toda a equipa podia evoluir e ter um maior impacto na saúde do doente ostomizado. Desta forma, realizei uma formação interna intitulada de “O papel do farmacêutico na Ostomia”, constando a respetiva apresentação no Anexo 2.

Desenvolvimento

As ostomias classificam-se de acordo com o seu objetivo, pelo que se dividem em ostomias de alimentação, com o objetivo de fornecer o alimento ao doente; ostomias de eliminação, com o objetivo de excretar a urina ou as fezes fisiologicamente produzidas; e ostomia de respiração, com o objetivo de substituir a função respiratória. Estas, ainda se subdividem de acordo com o local onde é realizada a abertura cirúrgica. As ostomias de alimentação subdividem-se em gastrostomia e jejunostomia. As ostomias de eliminação subdividem-se em ileostomia, colostomia e urostomia. E, por último, a ostomia de respiração consiste na traqueostomia. A abertura criada cirurgicamente no decorrer de uma ostomia denomina-se de estoma. Este pode ser permanente ou temporário, em casos em que existe o seguimento do doente com resolução da causa, seguido da remoção da ostomia e reconexão do órgão interno (8). As causas mais comuns passam por defeitos congénitos, cancro nos diferentes órgãos, lesões e/ou obstruções nos diferentes órgãos, doenças inflamatórias intestinais (como, doença de Crohn e Colite Ulcerosa), entre outras (9).

As ostomias de alimentação podem decorrer de diferentes situações como desnutrição proteica-calórica grave, distúrbios ao nível do sistema nervoso que afetem a deglutição, coma, entre outros. Na gastrostomia existe uma abertura cirúrgica do abdómen com ligação ao estômago, enquanto na jejunostomia a ligação é feita ao intestino delgado. Ao nível da alimentação, devem existir diferentes cuidados, de acordo com a situação em causa, associados a uma variedade de dispositivos médicos, mencionados na apresentação bem como os seus cuidados de manutenção. Ao nível da medicação, esta deverá ser, sempre que for possível, administrada recorrendo a formas farmacêuticas líquidas. Todavia, na impossibilidade de tal se verificar, caso apenas exista a substância ativa na forma farmacêutica sólida, esta deve ser triturada, diluída na menor quantidade de água possível e administrada uma forma farmacêutica sólida de cada vez (10-12).

Ao nível das ostomias de eliminação, a ileostomia consiste na criação da abertura cirúrgica no abdómen e tem ligação ao íleo (secção do intestino delgado) (13), enquanto que numa colostomia a ligação é feita ao cólon (porção do intestino grosso) (14). Os efluentes da ileostomia são altamente irritantes para a pele, devido ao elevado teor em enzimas digestivas, bem como ao pH ácido do conteúdo, para além de que são excreções líquidas com um maior risco de fuga (13). Por outro lado, na colostomia, em conformidade com a localização da ostomia, a consistência, bem como o seu teor, variam (14). Numa urostomia, poderão existir ostomias em que a abertura cirúrgica tem ligação com o íleo e nesta porção do intestino delgado encontram-se conectados os ureteres, designada de urostomia de conduto ileal. Também, poderá existir uma ostomia em que a abertura cirúrgica conecta-se aos ureteres e, desta forma, designa-se por uretostomia (15). Os dispositivos médicos utilizados nas ostomias de eliminação consistem em sacos ou bolsas, que se destinam à recolha e armazenamento do conteúdo excretado; placas ou barreiras protetoras, cuja função é suportar o saco/bolsa e proteger a pele periestomal - pele que

se encontra à volta do estoma - e, ainda, vários acessórios (pastas, anéis, tiras para preencher lacunas entre o estoma e a pele, pós absorventes da humidade na pele periestomal, *spray* de barreira cutânea para proteger a pele de possíveis agressões, *spray* de remoção da barreira cutânea, cintos, desodorizantes de forma a neutralizar os odores associados, entre outros). Existe uma variedade de dispositivos médicos e acessórios de forma a haver uma maior adaptação ao estoma, ao doente ostomizado e a evitar possíveis complicações (8). O farmacêutico pode auxiliar o doente ostomizado na escolha de dispositivos médicos e acessórios para a sua situação e, neste sentido, na formação interna debruzei-me na exibição da variedade destes produtos bem como nas respetivas instruções de utilização. Ainda abordei algumas complicações deste grupo de ostomias que se prendem com o aparecimento de hérnias, retração do estoma, prolapso do estoma, entre outras, pelo que o farmacêutico deve vigiar os sintomas associados e estar atento a alterações que os doentes ostomizados possam abordar e encaminhar o doente para o médico, se necessário (14).

Na ostomia de respiração, a traqueostomia, a abertura situa-se na zona do pescoço que conecta à traqueia e tem a função de respiração. É uma ostomia muito particular, pois a respiração ocorrerá naquela zona e irá diretamente para os pulmões. O doente estará mais suscetível à entrada de agentes externos, dado que não possui a função do nariz limpar, aquecer e humedecer o ar. Os dispositivos médicos utilizados nesta ostomia dividem-se em cânula externa, que encaixa no estoma, mantém-se fixa e permite que o mesmo se mantenha aberto; a cânula interna, que conecta à externa; o obturador que é apenas utilizado quando a cânula externa é trocada e, em último, o nastro, que permite a fixação da cânula externa. Do mesmo modo das ostomias anteriores, existe um leque de acessórios e instruções de limpeza e manutenção, também, mencionados na apresentação (16, 17).

Por último, abordei a alimentação e a medicação de um doente ostomizado onde o farmacêutico tem um papel interveniente nas possíveis transições e ajustes, de acordo com as queixas do doente. A abordagem da alimentação de um doente ostomizado prendeu-se com exemplos de alimentos e os seus efeitos. Já a abordagem da medicação consistiu na exposição de grupos de medicamentos que exigem uma maior atenção na sua dispensa, pelos seus possíveis efeitos na saúde de um doente ostomizado (18).

Conclusão

Em suma, a apresentação reúne todas as diferentes particularidades das diferentes ostomias e permitiu a discussão do tópico, pela experiência da equipa, bem como permitiu esclarecer dúvidas e trocar opiniões. De facto, tornou-se um tema importante a abordar pela oportunidade de aplicação no dia a dia da equipa da Farmácia Saúde, pela mitigação da fragilidade existente quando questionados pelo tópico.

3.3. Utilização de Inibidores da bomba de protões e deficiência em vitamina B12

Contextualização

No decorrer da fase de atendimento constatei um elevado número de dispensas de inibidores da bomba de protões, principalmente, em indivíduos polimedicados. Tendo por base, as recomendações e indicações de tratamento aprovadas, procurei identificar possíveis reações adversas, a curto e longo prazo e reconhecer o uso inadequado da utilização dos mesmos.

Desenvolvimento

De facto, os inibidores da bomba de protões são dos fármacos mais utilizados a nível mundial, recomendados pelas *guidelines* do colégio americano de gastroenterologia, como fármacos de primeira linha na doença do refluxo gastroesofágico sintomática (19). Para além desta recomendação, estes fármacos encontram-se indicados nos estadios graves da doença do refluxo gastroesofágico (esofagite erosiva e o esófago de Barret), bem como no tratamento e profilaxia de outras patologias (20). Este grupo de fármacos têm como estrutura molecular um anel piridínico e um anel benzimidazol, unido por um grupo metilsulfinil, diversificando as suas propriedades devido às várias substituições nos anéis. Adicionalmente, são bases fracas e, deste modo, são instáveis em meio ácido, pelo que, de forma a diminuir a sua degradação, os medicamentos são, na sua maior parte, revestidos entericamente (21).

Após a absorção, os fármacos migram pela circulação sanguínea até as células parietais gástricas. Estas células são responsáveis pela produção do suco gástrico, após a estimulação de mediadores (como acetilcolina, gastrina, histamina) libertados após a ingestão de alimentos. O suco gástrico, responsável pela digestão de alimentos e degradação de microrganismos e é produzido através do transporte de hidrogénio (H^+) pela bomba de hidrogénio-potássio (H^+/K^+ -ATPase). A bomba H^+/K^+ -ATPase transporta, contra o gradiente de concentração, iões H^+ do citoplasma das células parietais para o meio extracelular, enquanto transporta potássio do meio extracelular para as células parietais. Como este transporte é efetuado contra o gradiente de concentração, tem inerente um gasto de energia na forma de adenosina trifosfato (ATP), pelo que a sua hidrólise leva a alterações conformacionais na bomba H^+/K^+ -ATPase, que permite o seu funcionamento. Simultaneamente, é libertado cloro (Cl^-) pelos canais de cloro, reagindo com os iões de hidrogénio com consequente formação de ácido hidrocloreídrico, constituinte do suco gástrico (22). Devido ao ambiente ácido do meio e a basicidade dos inibidores da bomba de protões, estes sofrem reações ácido-base, transformando-se nas suas formas ativas e, como tal, ligam-se covalentemente, por pontes dissulfato, aos resíduos de cisteína da bomba H^+/K^+ -ATPase ativadas. Desta forma, há a inibição da secreção de ácido clorídrico até renovação das bombas de protões, que dura cerca de 36 horas (21).

Inicialmente, os fármacos inibidores de protões devem ser administrados na menor dose efetiva para o doente e cerca de 30 a 60 minutos antes do pequeno-almoço de forma a controlar o

pH intragástrico. A duração do tratamento varia consoante a patologia e o doente, pelo que na sua maioria, o alívio dos sintomas atinge o pico entre as 8 e as 12 semanas, no entanto, poderá ser necessário prolongar a duração do tratamento (19). Neste último caso, a suspensão de tratamento deve ser feita de forma gradual, com diminuição progressiva da dose, uma vez que a maior parte dos doentes é afetada pelo efeito *rebound* com a suspensão abrupta do tratamento (20). Os efeitos secundários mais comuns consistem em dor de cabeça, dor abdominal, náuseas, vómitos, diarreia, obstipação e flatulência, no entanto, melhoram na substituição por outro fármaco inibidor da bomba de prótons e, também, quando o tratamento termina. Além disso, o uso crónico da terapia com inibidores das bombas de prótons leva a consequências mais graves, entre as quais, a deficiência em cobalamina ou vitamina B12 (19, 20).

A vitamina B12 é uma vitamina hidrossolúvel obtida através da dieta, interveniente na síntese de DNA, na produção de glóbulos vermelhos e em 3 reações como cofator: na conversão de ácido metilmalónico em succinil coenzima A; na conversão de homocisteína em metionina; e na conversão de 5-metiltetrahidrofolato em tetrahidrofolato (23). Esta fica disponível para absorção intestinal, por difusão passiva, através da degradação das proteínas pela pepsina. Esta enzima digestiva é obtida através da conversão do pepsinogénio pelo ácido hidrocloreídrico, nas células parietais. Com a utilização dos inibidores da bomba de prótons haverá diminuição da conversão do pepsinogénio em pepsina e, concludentemente, diminuição da absorção da vitamina B12 (24). Este défice associa-se a anemia megaloblástica com sintomas como palpitações, rápido cansaço durante exercício, palidez, glossite, mas, também, poderá levar a manifestações neurológicas devido à progressiva desmielinização, neuropatia, entre outras (23).

Conclusão

De facto, encontra-se demonstrado que a utilização de inibidores da bomba de prótons a longo prazo leva a uma diminuição dos níveis de vitamina B12, mas os níveis não provam existir deficiência (25). Tal pode ser justificado por uma não monitorização da ingestão dietética de vitamina B12 ou de uma elevada reserva hepática que retarda as manifestações num período superior a 12 meses (23). Contudo, dado que um elevado número de doentes utilizam estes fármacos em Portugal, na sua maioria com idade superior a 65 anos e por um período de utilização superior a 3 anos, (20) o farmacêutico, como agente de saúde mais próximo da população, tem o papel preponderante de avaliação da prescrição e do seu período de utilização, bem como os efeitos secundários da utilização de inibidores da bomba de prótons, a curto e longo prazo. No tópico da deficiência em vitamina B12, o farmacêutico deve estar atento aos doentes que possuem fatores de risco tais como ressecções gástricas ou do intestino delgado, doença intestinal, uso de metformina por mais de quatro meses, uso de inibidores da bomba de prótons ou bloqueadores H₂ da histamina por mais de 12 meses, veganos ou vegetarianos estritos e adultos com mais de 75 anos (23).

3.4. Preparação e Cuidados da pele para o Sol

Contextualização

Com a aproximação do Verão constatei uma maior procura de aconselhamento no âmbito da proteção solar na Farmácia Saúde. Neste sentido, realizei um fluxograma (Anexo 3) que facilitasse o aconselhamento completo sobre o tópico.

Desenvolvimento

A pele está constantemente exposta a radiação solar e outros agentes externos, pelo que possui mecanismos como aumento da camada de estrato córneo, mecanismos de reparação de ADN, apoptose, enzimas antioxidantes e pigmentação, de forma a diminuir os danos provocados pela mesma. Deve-se optar por um comportamento preventivo na preparação da pele para o sol, com o foco em medidas como a suplementação, a esfoliação, a hidratação e a proteção solar.

A suplementação oral em antioxidantes, como carotenoides (b-caroteno e licopeno), vitaminas C e E, tem impacto na redução dos danos oxidativos pela neutralização das espécies reativas de oxigénio, formadas pela radiação ultravioleta. Já a suplementação em vitamina A, D, colagénio e ácido hialurónico tem como objetivo a manutenção da estrutura da pele (26). Por sua vez, a esfoliação tem como objetivo remover a camada superficial de células altamente queratinizadas mortas, secreções sebáceas, promovendo a renovação celular e, também, um bronzeado homogéneo (27). A hidratação deve ser adequada ao tipo e estado de pele, com o objetivo da reposição do manto hidrolipídico e da manutenção do processo de produção do fator humectante natural (28).

Por último, a proteção solar envolve o comportamento adequado durante a exposição à luz solar, a utilização de roupas adequadas e o uso correto de proteção solares. A utilização de protetores solares tem como objetivo a proteção contra eritemas solares, a diminuição do fotoenvelhecimento, a prevenção de cancro da pele, entre outros aspetos. Neste tópico, a quantidade e a frequência de aplicação do produto é um fator importante para a manutenção da proteção solar. Encontra-se recomendada a aplicação de 2 mg/cm² para alcançar o Fator de Proteção Solar (FPS) indicado pelo produtor. Este consiste no tempo mínimo de exposição à radiação solar capaz de provocar eritema na pele. Outro fator importante é a adequação do fator de proteção solar ao fototipo de pele: indivíduos com fototipo I, II ou com administração de medicamentos fotossensíveis ou após procedimentos fototóxicos (cirurgia estética, laser e *peelings* químicos) devem utilizar formulações com maior FPS (FPS50); indivíduos com fototipo III, formulações com, pelo menos, FPS30; e, indivíduos com fototipo IV ou superior, formulações com, pelo menos, FPS15. Acrescento que os protetores solares diferem no tipo de filtros utilizados, poderão ser filtros físicos que têm capacidade de reflexão do espectro ultravioleta, ou então filtros químicos em que a radiação de menor comprimento de onda é absorvida e convertida em energia térmica, enquanto a restante é refletida (26).

Conclusão

Através da análise destes tópicos, foi possível realizar uma revisão e sintetização de recomendações nos cuidados solares. O fluxograma apresenta algumas questões de caracterização do utente, bem como indicações ao nível da suplementação, esfoliação, hidratação, proteção solar, com a particularidade dos cuidados na pediatria, e cuidados pós-solares. Desta forma, facilitou o enquadramento das características inerentes ao utente e, também, as suas preferências, no aconselhamento da escolha de produtos.

SECÇÃO B – Farmácia hospitalar

1. Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular em farmácia hospitalar teve início a 4 de setembro e fim a 31 de outubro no Hospital Lusíadas Porto, situado na Avenida da Boavista, 171, pertencente ao grupo Lusíadas. O grupo Lusíadas conta com 11 unidades, localizados de norte a sul do país, com diferentes especialidades médicas e cirúrgicas.

O Hospital Lusíadas Porto é um dos principais hospitais do grupo com inúmeras especialidades médicas, tais como análises clínicas, cardiologia, várias especialidades cirúrgicas, clínica geral, cuidados intensivos, dermatologia, ginecologia e obstetrícia, imagiologia, medicina física e de reabilitação/ fisioterapia, medicina geral e familiar, medicina interna, neurologia, nutrição clínica, oftalmologia, oncologia médica, ortopedia, pediatria, psicologia, psiquiatria, reumatologia, entre outras. Além disso, apesar de ser um hospital privado, detém acordos e convenções com as principais seguradoras, subsistemas de saúde e equiparadas, o que lhe permite abranger uma vasta população.

Os serviços farmacêuticos, situam-se no piso 0 e -1 do Hospital Lusíadas Porto. No piso 0, o espaço encontra-se dividido em seis zonas que comunicam entre si, a zona de receção de encomendas, a sala de reembalagem e reetiquetagem, a sala de preparação da unidade, a zona de armazenamento dos produtos farmacêuticos, a sala das câmaras de fluxo laminar e o gabinete dos serviços farmacêuticos. Estes possuem duas câmaras de fluxo laminar: horizontal e vertical. A câmara de fluxo laminar vertical é a mais utilizada pelos serviços devido à elevada produção de quimioterapia e fracionamento de preparações intravítreas. No piso -1, encontram-se ainda duas zonas de armazenamento distintas: a sala de armazenamento de soros de maior volume e a sala de armazenamento de gases medicinais.

A direção técnica está encarregue à Dr^a Ana Araújo, sendo que a equipa é constituída por mais quatro farmacêuticos, três técnicos de farmácia, um assistente operacional com funções administrativas e dois auxiliares de farmácia. A equipa ainda é completada com prestadores de serviços, três farmacêuticos, um técnico de farmácia e três auxiliares de farmácia. Deste modo, os serviços farmacêuticos encontram-se abertos de segunda-feira a sexta-feira, das 9h00 às 20h00 e, ao sábado, em regime parcial, das 12h00 às 18h00.

De forma a auxiliar todas as funções dos serviços farmacêuticos do Hospital Lusíadas Porto, este possui integrado os seguintes sistemas informáticos: BIQ, SAP e Glintt.

2. Cronograma de atividades desenvolvidas e breve explicação

Na seguinte tabela (Tabela 2) encontram-se descritas todas as atividades desenvolvidas no Hospital Lusíadas Porto, durante o período de setembro a outubro.

Tabela 2. Sistematização de atividades desenvolvidas durante o estágio curricular no Hospital Lusíadas Porto.

Atividades desenvolvidas	setembro	outubro
Receção e conferência de produtos farmacêuticos		
Armazenamento dos produtos e controlo dos prazos de validade		
Reembalagem e/ou Reetiquetagem		
Distribuição clássica		
Distribuição Individual Diária em Dose Unitária		
Acompanhamento de validação de prescrições		
Observação da preparação de Quimioterapia, Colírios e Fracionamento de Intravítreos		

Inicialmente, fui instruída sobre o funcionamento dos Serviços Farmacêuticos, bem como, a contextualização do circuito normal do medicamento e o circuito especial do medicamento (aplicado a Hemoderivados e Estupefacientes/Benzodiazepinas e Psicotrópicos). No seguimento, também, consultei o Manual de Qualidade dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Lusíadas Porto, onde se encontram descritos os procedimentos das atividades a desempenhar. Este primeiro contacto permitiu ter uma maior noção da atividade dos serviços farmacêuticos bem como a forma de desempenhar a mesma.

Em seguida, comecei por rececionar e conferir as encomendas adquiridas pelos Serviços Farmacêuticos. O Hospital Lusíadas Porto, possui integrado o sistema BIQ que permite a gestão de todos os produtos farmacêuticos através da utilização do código QR. Deste modo, na primeira etapa, estava responsável pela leitura do código QR do fornecedor, conferir a quantidade, o lote e o prazo de validade com integração no sistema informático. Ainda nesta etapa, separava os medicamentos de frio, colocando-os imediatamente sob as suas condições de armazenamento (entre 2°C a 4°C), bem como os Estupefacientes/Psicotrópicos, Eletrólitos, Citoxicos e Produtos Perigosos, colocando-os nos armários respetivos que se encontram à parte dos restantes medicamentos. O armazenamento dos produtos farmacêuticos é realizado por forma farmacêutica e ordem alfabética do nome da substância ativa. Além disso, os medicamentos de alto risco como medicamentos LASA (*look-alike, sound-alike*), os concentrados de eletrólitos e medicamentos alerta possuem uma sinalética, quer no local de armazenamento como no sua forma reembalada e/ou reetiquetada. Por último, o seu acondicionamento no local cumpre a metodologia *First* –

Expired – First – Out, isto é, o produto que tem um prazo de validade mais curto é posicionado de forma a ser o primeiro a sair.

Posteriormente, passei pela área de reembalamento e reetiquetagem dos produtos farmacêuticos. Estes processos têm o objetivo de atribuir um código QR interno para que exista um maior rastreamento dos produtos farmacêuticos e para que, na fase de administração, o medicamento certo siga para o doente certo, na posologia certa. Adicionalmente, têm em conta as condições de armazenamento quer em relação ao frio, quer em relação ao abrigo da luz e, como tal, para facilitar o processo, encontra-se listado e disponibilizado na sala, os produtos que necessitam de serem armazenados ao abrigo da luz, os quais são revestidos por papel de alumínio. A intervenção do farmacêutico nesta etapa consiste na validação do processo com a libertação dos lotes dos produtos farmacêuticos reembalados e/ou reetiquetados, com a verificação da estanquicidade e integridade dos mesmos, da presença da denominação comum internacional, da dose, da forma farmacêutica, do lote, do prazo de validade, da atribuição de lote interno e prazo de validade interno (se aplicável), da simbologia de alerta, entre outros aspetos.

Na Distribuição Clássica estive responsável por nivelar os *stocks* dos serviços do Hospital Lusíadas Porto, através de níveis parametrizados no processo denominado de *picking*. Este processo era auxiliado pelo sistema BIQ que apresentava os produtos farmacêuticos, a sua quantidade e localização no armazém. Diariamente, realizava-se o *picking* dos blocos operatórios, da urgência de pediatria, da urgência de adultos e da unidade de cuidados intensivos. Os restantes serviços eram distribuídos pelos restantes dias. Ainda na Distribuição Clássica fui responsável pela satisfação de pedidos *standard* criados pelos serviços aquando da sua necessidade.

Na Distribuição Individual Diária em Dose Unitária, o farmacêutico é responsável pela validação da prescrição do doente de acordo com o seu estado de saúde, histórico clínico, análises bioquímicas e patologias. Este processo é efetuado em estreito contacto com o médico prescritor para que, em caso de dúvidas, se esclareça o mais prontamente possível. Além de ter observado o modo de validação da prescrição, realizei a sua preparação. A Distribuição Individual Diária em Dose Unitária é realizada por gavetas, divididas pelos pisos de internamento (1, 4 e 5) do Hospital Lusíadas Porto e unidade de cuidados intensivos. Além disso, o sistema BIQ indica, de acordo com o código de barras associado ao doente, a posologia da prescrição anteriormente validada. Desta forma, é necessário registar cada medicamento, através da leitura do código QR interno para garantir, uma vez mais, que o doente certo, recebe o medicamento certo na dose certa.

Nos serviços farmacêuticos do Hospital Lusíadas Porto, neste momento, são apenas manipulados citotóxicos para preparação de quimioterapia e preparação de colírios, bem como o fracionamento de preparações intravítreas. Este processo divide-se em três fases: validação da prescrição, preparação dos tabuleiros e preparação dos medicamentos manipulados propriamente dita. Durante a parte final do meu estágio, tive a oportunidade de acompanhar as três fases. No tópico da quimioterapia, o farmacêutico inicia o processo pela validação do protocolo de

quimioterapia, bem como o intervalo de tempo decorrido entre os ciclos de tratamento e a respetiva dose. Posteriormente, necessita da validação do hospital de dia que confere a presença do doente e as suas análises bioquímicas. O processo seguinte é a preparação propriamente dita de citotóxicos. De forma a rentabilizar o tempo, o técnico de farmácia e/ou o farmacêutico realiza a preparação do tabuleiro respetivo ao protocolo de quimioterapia do doente, no dia anterior sempre que o for possível, segundo os protocolos pré-definidos com o respetivo ajuste de dose. No tabuleiro referente ao protocolo de quimioterapia do doente consta: os medicamentos respetivos à sua pré-medicação, que é realizada em ambiente hospitalar; todo o material necessário para a manipulação; e os medicamentos referentes à pós-medicação, realizada em ambulatório. Assim, após a validação por parte do hospital do dia, segue a pré e pós-medicação para o doente com a identificação do mesmo, da medicação e a sua posologia, e é iniciada a preparação propriamente dita do ciclo de quimioterapia na câmara de fluxo laminar vertical. Já o fracionamento de preparações intravítreas é realizada de acordo com as marcações de administração de doentes no serviço de oftalmologia, tendo em conta a estabilidade físico-química e microbiológica dos fármacos. As preparações seguem as Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar.

Por último, durante o meu percurso nos Serviços Farmacêuticos no Hospital Lusíadas Porto, tive a oportunidade de conhecer o circuito do medicamento experimental e o papel do farmacêutico nos ensaios clínicos, uma vez que o hospital foi selecionado por uma indústria farmacêutica, através de um monitor – BlueClinical- para conduzir um ensaio clínico.

3. Atividades desenvolvidas durante o período de estágio curricular no Hospital Lusíadas Porto

3.1 O uso *off-label* da eritromicina

Introdução

O farmacêutico é responsável por validar as prescrições dos doentes em internamento, para que estas sigam para o processo seguinte de preparação da distribuição individual diária em dose unitária. Durante este processo, deparei-me com uma prescrição de eritromicina num doente que se encontrava com neoplasia maligna do rim, cólon irritável e outras patologias não relevantes para o contexto da atividade. Concomitantemente, encontrava-se prescrito outro fármaco antifúngico e outro antibiótico com indicação para infeções urinárias. Deste modo, procurei esclarecer a indicação da eritromicina no caso, pelo que esta foi utilizada como agente pro-cinético.

Desenvolvimento

A eritromicina é um agente antibacteriano pertencente à classe dos macrólidos comumente utilizado em infeções respiratórias, infeções de pele, doenças sexualmente

transmissíveis, entre outras patologias. A eritromicina liga-se à porção 23S do RNA ribossomal na subunidade 50S do ribossoma bacteriano, bloqueando a cadeia peptídica e consequentemente inibindo a síntese proteica. Desta forma, tem ação bacteriostática, isto é, impede o crescimento bacteriano através da inibição da síntese proteica (29).

Como agente pro-cinético, a eritromicina é utilizada na gastroparesia. A gastroparesia é uma patologia definida pelo atraso no esvaziamento gástrico, na ausência de obstrução mecânica. Esta patologia caracteriza-se por náuseas, vômitos, saciedade precoce, distensão abdominal e dor abdominal superior. A maior parte dos doentes com gastroparesia possuem diabetes *mellitus*, denominando-se como gastroparesia diabética, podendo também surgir sem causa primária associada – gastroparesia idiopática - ou, então, após uma cirurgia gástrica com lesão do nervo vago – gastroparesia pós-cirúrgica. O tratamento e manutenção da patologia baseia-se no suporte nutricional e dietético, uma vez que a gastroparesia pode levar a uma baixa ingestão calórica e um déficit em vitaminas e minerais. Desta forma, é importante que a alimentação tenha por base pequenas refeições com ingestão de baixo teor em gorduras e em fibra. Adicionalmente, o arsenal terapêutico baseia-se nos agentes pro-cinéticos mais conhecidos, tais como a domperidona e a metoclopramida, antagonistas dos recetores dopaminérgicos. Além desses, a eritromicina é muito utilizada a nível hospitalar como agente pro-cinético, mas de forma *off-label*, uma vez que apenas se encontra indicada pelo INFARMED como agente antibacteriano (30, 31).

Como agente pro-cinético, a eritromicina atua através da ligação aos recetores do músculo liso e aos neurónios mioentéricos, com resultado num efeito semelhante à motilina. Desta forma, promove contrações antrais e inibe as contrações pilóricas, o que estimula o esvaziamento gástrico com melhoria dos sintomas da gastroparesia (32, 33).

A eritromicina pode ser administrada por perfusão intravenosa, em ambiente hospitalar, ou de forma oral, em ambulatório. Em ambulatório, é recomendada uma dose de 125 mg, duas vezes ao dia. Por outro lado, em ambiente hospitalar, é administrado entre 1,5 a 3 mg/kg por perfusão intravenosa, a cada 6 a 8 horas (32, 33). Este fármaco apenas pode ser utilizado durante algumas semanas devido à regulação negativa dos recetores de motilina que ocorre após 4 semanas, isto é, os recetores tornam-se menos sensíveis à motilina devido ao estímulo constante (31).

Conclusão

Apesar de prática comum a nível hospitalar devido a sua elevada eficácia em comparação com os fármacos pró-cinéticos mais conhecidos, a utilização da eritromicina na gastroparesia deve ser uma exceção dado que a eritromicina é um antibiótico com risco significativo de provocar resistência bacteriana, através de mutação de genes. Contudo, esta atividade deu-me a conhecer esta utilização *off-label* e o seu benefício clínico, bem como, observar ao detalhe o caso e avaliar o risco-benefício perante a história clínica do doente.

3.2 Faricimab: Introdução de nova terapêutica no Hospital Lusíadas Porto Introdução

Durante o meu período de estágio, foi introduzido um novo fármaco - o faricimab - nos serviços farmacêuticos do Hospital Lusíadas Porto. Este fármaco surgiu após aprovação da Comissão de Fármaco e Terapêutica do mesmo Hospital. Esta aprovação teve por base um pedido com a devida justificação de eficácia do fármaco e importância de implementação do tratamento no doente específico.

Desenvolvimento

O faricimab encontra-se indicado no tratamento de doentes adultos com degenerescência macular relacionada com a idade e, também, no tratamento de doentes adultos com insuficiência visual devida a edema macular diabético (34). Estas patologias são responsáveis pela maioria de casos de cegueira e deficiência visual na população ativa e idosa (35). A degenerescência macular relacionada com a idade pode ser dividida em seca/não-neovascular ou húmida/neovascular. A degenerescência macular relacionada com a idade húmida/neovascular consiste no desenvolvimento de uma membrana neovascular, constituída por vasos coroidais, por baixo da mácula o que resulta em derrames do fluido subretinal e intraretinal, bem como lesões fibróticas. Por sua vez, o edema macular diabético decorre em consequência dos diabetes, caracterizando-se por acumulação de fluido na mácula devido a danos nos vasos sanguíneos, o que resulta em edema (35, 36). O arsenal terapêutico para estas patologias, aprovado e comercializado em Portugal, consiste em fármacos inibidores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), tais como: bevacizumab, ranibizumab, aflibercept, brolucizumab (35, 37) .

O faricimab é um anticorpo monoclonal biespecífico uma vez que possui dois fragmentos de ligação ao antígeno (Fab), um fragmento anti-angiopoietina-2 (Ang-2) e um fragmento anti-VEGF-A, e, ainda uma região cristalizável de fragmento modificado (região Fc). (38, 39) Desta forma, este fármaco liga-se e neutraliza o VEGF-A, fator essencial na permeabilidade vascular e na neovascularização, e a Ang-2, fator crítico na estabilidade vascular e na regulação da angiogénese. Assim, suprime o crescimento neovascular e consequente permeabilidade, bem como reduz a acumulação de fluido retinal e inflamação.

Para ambas as patologias - degenerescência macular relacionada com a idade neovascular e insuficiência visual devida a edema macular diabético – a dose recomendada é de 6 mg administrada por injeção intravítrea, a cada 4 semanas (isto é, mensalmente), nas primeiras 4 doses. Posteriormente, o tratamento é individualizado com base na opinião do médico e dos resultados anatómicos e/ou visuais do doente (34). Os estudos clínicos evidenciaram que o faricimab permite uma extensão do tratamento, isto é, permite que o intervalo entre administrações de fármaco seja superior com igual segurança e eficácia que os restantes fármacos, quer em doentes naïve quer em doentes não naïve. O intervalo máximo de administração de faricimab aprovado é de 16 semanas, enquanto o aflibercept o intervalo máximo aprovado é de

12 semanas e o ranibizumab é de 4 semanas (37). Desta forma, se o tratamento não resultar em benefício clínico, deve ser descontinuado.

Conclusão

Em suma, apesar do tratamento com o faricimab ser invasivo, doloroso e ter igual probabilidade de levar a complicações oculares e sistémicas como os restantes fármacos aprovados nestas patologias, poderá levar a uma maior adesão à terapêutica bem como uma redução de custos. Tal acontece devido ao extenso intervalo entre administrações e demonstração de igual eficácia.

3.3 Protocolo de Quimioterapia do fármaco sacituzumab gotivecano

Introdução

Durante o meu percurso no Hospital Lusíadas Porto, tive a oportunidade de acompanhar o farmacêutico e técnico de farmácia na preparação de medicamentos manipulados estéreis, em particular a preparação de fármacos citotóxicos como, por exemplo, o sacituzumab gotivecano. Os protocolos de quimioterapia incluem a pré-medicação, os soros de lavagem, os fármacos citotóxicos e os respetivos soros de reconstituição e, ainda, a pós-medicação.

Desenvolvimento

O sacituzumab gotivecano encontra-se indicado no tratamento de estadios mais avançados do cancro de mama triplo negativo irressecável ou metastático. O cancro da mama expressa tipicamente três recetores chave: estrogénio, progesterona e recetores HER2. Desta forma, um cancro da mama triplo negativo significa que o doente não expressa nenhum dos três recetores mencionados e, assim, não responderá à terapêutica hormonal nem à terapêutica direcionada para os recetores HER2. Além disto, os doentes elegíveis para tratamento com o sacituzumab gotivecano devem ter recebido anteriormente duas ou mais linhas terapêuticas sistémicas, com pelo menos uma delas no cenário metastático e, se aplicável, deve ter as metástases cerebrais assintomáticas/estáveis(40, 41).

Este fármaco é um conjugado fármaco-anticorpo construído pelo metabolito ativo do irinotecano, o 7-etil-10-hidroxicamptotecina (SN-38), e um anticorpo monoclonal humanizado (Hrs7) direcionado contra o antígeno-2 da superfície celular trofoblástica (Trop-2), covalentemente ligados através de um ligando hidrolisável. Desta forma, o anticorpo dirige-se para o Trop-2 e, após a sua ligação, a ligação é quebrada e é libertado o fármaco, o SN-38, para o meio intracelular (42, 43). O Trop-2 funciona como um transdutor de sinal de cálcio e, consequentemente, ativa vias de formação de tumores. Este encontra-se expresso nos vários tipos de cancro da mama, incluindo o triplo negativo irressecável, e está associado a um pior prognóstico. O SN-38 inibe a topoisomerase-1, enzima responsável pela quebra reversível de uma cadeia simples de ADN de cadeia dupla de forma a abrir o mesmo, na fase S da replicação.

A sua inibição traduz-se na preservação da quebra, o que impede a formação da cadeia dupla, através da religação das fitas e resulta em apoptose e morte celular. (42) A particularidade de ser um conjugado fármaco-anticorpo permite que haja uma maior libertação do SN-38 na sua forma mais ativa no Trop-2, em comparação com o irinotecano. Além disso, leva a uma menor incidência de diarreia do que o irinotecano (43).

A dose recomendada de sacituzumab gotivecano é de 10 mg/kg de peso corporal administrada por perfusão intravenosa, uma vez por semana, no primeiro e oitavo dia de ciclos de tratamento de 21 dias. O término do tratamento acontece quando há progressão de doença ou quando este atinge toxicidade inaceitável (40).

No tópico do protocolo de quimioterapia, encontra-se indicada a realização de pré-medicação com dois ou três fármacos antieméticos para a prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia, uma vez que o sacituzumab gotivecano é emetogénico – antagonistas dos recetores da 5-hidroxitriptamina 3 (dexametasona numa dosagem adequada ao doente, por exemplo), antagonista dos recetores da neucocinina-1 (netupitant-palonossetrom, em dose fixa de 300 mg/0,5 mg uma hora antes do início do ciclo de quimioterapia). Além disso, encontra-se, também, recomendado antipiréticos, antagonistas H1 e H2 ou corticosteroides como pré-medicação de forma a prevenir a hipersensibilidade ao fármaco. Neste caso, pode ser administrado hidrocortisona 100 mg, por perfusão intravenosa, 30 minutos antes do início do ciclo de quimioterapia; paracetamol, por perfusão intravenosa, numa dosagem adequada ao doente; cloridrato de difenildramina 50 mg, por perfusão intravenosa, cerca de 15 minutos antes do ciclo de quimioterapia. Poderá ser ainda necessária a administração de atropina caso o doente possua uma resposta colinérgica exacerbada com espasmos abdominais, diarreia, salivação num tratamento anterior com o sacituzumab gotivecano (40, 41, 44).

Posteriormente, deve, então, ser administrado o sacituzumab gotivecano previamente preparado. Em primeiro lugar, a dose deve ser calculada de acordo o peso corporal do doente, bem como deve ser calculado o volume final da solução para perfusão de forma a obter uma concentração de sacituzumab gotivecano entre 1,1 mg/ml e 3,4 mg/ml. Este fármaco encontra-se comercializado na forma de pó, pelo que tem de ser reconstituído previamente à sua diluição. A reconstituição é realizada com a injeção de 20 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml em cada frasco de sacituzumab gotivecano, com a obtenção de uma concentração de 10 mg/ml de fármaco. Após homogeneização suave dos frascos, deixa dissolver até 15 minutos ou até o mesmo se encontrar isento de partículas visíveis e não possuir alteração de cor. Logo de seguida, deve ser realizada a reconstituição do fármaco também numa solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml equivalente ao volume necessário da solução reconstituída, de acordo com a dose apropriada ao doente. Apenas deve ser utilizada solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml, uma vez que a estabilidade do produto reconstituído não foi determinada com outras soluções para perfusão. A solução de lavagem da linha intravenosa é, pela mesma razão, uma

solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml e deve ser realizada entre pré-medicação e ciclo de quimioterapia e após o ciclo de quimioterapia (40). A primeira perfusão do ciclo deve ter a duração de 3 horas com a observação do doente de 30 minutos em 30 minutos. Se não existirem reações adversas, poderá ser alterado para uma 1 hora de perfusão nas restantes administrações do ciclo. O doente deve sempre permanecer durante 30 minutos para vigiar possíveis reações adversas (40, 41).

A pós-medicação deve ser constituída por loperamida, bem como indicações de prevenção e tratamento da diarreia, caso sofra dessa reação adversa. Bem como um esquema antiemético com dexametasona 4 mg na noite da quimioterapia, e 2 vezes ao dia nos próximos 4 dias; e metoclopramida 10 mg ou 20 mg a cada 4 ou 6 horas, durante 4 dias (40, 41, 44). Poderá existir a necessidade de alterações ao nível da pré e pós medicação do ciclo de quimioterapia de acordo com o doente em causa e os seus parâmetros bioquímicos, por decisão do médico prescritor.

Conclusão

A observação da preparação de medicamentos manipulados estéreis permitiu-me esclarecer o circuito do medicamento citotóxico, bem como todo o esquema envolvente. Desta forma, foi também possível compreender terapêuticas avançadas e o seu processo de implementação no esquema dos doentes, como é o caso do Sacituzumab gotivecano. Além disso, possibilitou-me a observação da implementação das “boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia hospitalar”, bem como estratégias de gestão interna.

Parte 2. Temas de desenvolvimento

Tema 1 - Análogos do Peptídeo Semelhante ao Glucagon-1: A eficácia do semaglutido no tratamento da obesidade

Introdução

A obesidade e o excesso de peso são definidos, pela Organização Mundial de Saúde como a acumulação anormal ou excessiva de gordura com efeitos negativos na saúde (45). Na prática clínica, são utilizadas medidas antropométricas para definir os limites de diagnóstico de pré-obesidade e obesidade, tais como o perímetro abdominal e o índice de massa corporal (IMC). O IMC calcula-se através da divisão do peso, em quilogramas, pelo quadrado da altura, em metros (46, 47). Segundo a Organização Mundial de Saúde, um IMC entre 25 kg/m² e 29,9 kg/m² significa que o indivíduo está perante um estado de pré-obesidade. Já com um IMC igual ou superior a 30 kg/m² está perante um estado de obesidade e com um IMC igual ou superior a 40 kg/m² está perante obesidade severa (46, 48). A nível de perímetro abdominal, os limites diferem consoante a população em que o indivíduo se insere. No caso europeu, o limite de perímetro abdominal a partir do qual é indicado como obesidade, é de 102 cm, para os homens, e 88 cm, para as mulheres (47, 49, 50).

Em 2016, 13% da população adulta mundial, isto é, com 18 ou mais anos, era considerada obesa e 39% encontrava-se em excesso de peso (51). Já em Portugal, em 2019, 17,7% da população adulta, era considerada obesa, e 38,2% encontrava-se em excesso de peso (52). A obesidade é, ainda, considerada um dos fatores de risco que leva a morte prematura (51). Dada a elevada prevalência desta patologia, já classificada como uma epidemia global, decidi incidir na sua fisiopatologia e as opções de tratamento atualmente aprovadas, em Portugal.

Fisiopatologia

A fisiopatologia da obesidade é complexa, incluindo fatores genéticos, epigenéticos, psicológicos, sociais e ambientais (53). Consequentemente, estes fatores conduzem a um balanço energético positivo com acumulação de energia, na forma de triglicérides, no tecido adiposo e, deste modo, há um aumento de peso e consequente alteração da forma física (47).

A nível genético, encontra-se evidenciado que há genótipos associados a uma maior suscetibilidade à obesidade e, assim, pode ser dividida em obesidade poligénica, monogénica e síndrómica. Na obesidade poligénica, a interação entre a suscetibilidade genética e o ambiente aumentam a probabilidade de o indivíduo ter obesidade. Por outro lado, a obesidade monogénica, é resultado de mutações nos genes do eixo leptina-melanocortina, que desempenham um papel importante no controlo hipotalâmico de ingestão de alimentos. Por último, a obesidade síndrómica está relacionada com deficiência intelectual, características dimórficas, anormalidades de órgãos e disfunção hipotalâmica (53).

As alterações existentes a nível epigenético como a metilação do ADN, modificações de histonas e alterações no ácido ribonucleico não codificante demonstraram estar relacionadas com o controlo do apetite, a resistência à insulina e os processos metabólicos. Estas alterações são desencadeadas por fatores ambientais como a dieta, a atividade física, a ansiedade, o sono, a microbiota gastrointestinal, entre outros. Desta forma, poderão surgir marcadores biológicos importantes para o diagnóstico e tratamento da obesidade (53).

A nível psicológico, o *stress* é considerado um fator de risco para obesidade, pois em resposta a estímulos sensoriais, ele pode aumentar o desejo alimentar. Isto ocorre devido à ativação de circuitos mesocorticolímbicos que levam à libertação de neurotransmissores como a dopamina e o glutamato no *nucleus accumbens*. Esta ativação desencadeia o sistema de recompensa, levando a um maior consumo alimentar. Consequentemente, poderá resultar em hiperglicemia, aumento dos níveis de cortisol, inflamação, resistência à insulina e alteração do metabolismo lipídico (53).

Alguns dos fatores ambientais que podem desencadear a obesidade incluem, por exemplo, a exposição a poluentes orgânicos e o desequilíbrio na microbiota. Os poluentes orgânicos tais como: os pesticidas; os produtos químicos industriais; e os químicos utilizados na agricultura; interferem na diferenciação dos adipócitos. Consequentemente, afetam, também, a síntese e transporte de lípidos, na sensibilidade à insulina e outros mecanismos relacionados. Os produtos químicos utilizados na agricultura influenciam a microbiota intestinal, uma vez que aumentam os níveis de *Methanobacteriales*, que estão associadas a um maior peso corporal e um maior perímetro abdominal. A composição da microbiota intestinal varia de acordo com fatores como a alimentação, o *stress*, as variações hormonais e a atividade física. Os indivíduos saudáveis possuem uma elevada diversidade microbiana, ao contrário dos indivíduos com excesso de peso. Encontra-se demonstrado que a baixa diversidade microbiana, a nível intestinal, resulta em obesidade através de vários mecanismos, principalmente através da inflamação crónica (53).

Desenvolvimento

Os objetivos do tratamento na obesidade incluem a perda de peso, a diminuição do risco de morte prematura e a melhoria da qualidade de vida. Estes visam principalmente a redução das comorbidades associadas à obesidade, tais como diabetes *mellitus* 2 (DM2), dislipidemia, hipertensão, apneia do sono, osteoartrite, entre outras. É importante ressaltar que o tratamento deve ser individualizado, seguindo as diretrizes estabelecidas para o acompanhamento e tratamento de adultos obesos ou em excesso de peso, conforme ilustrado na Figura 1 (49).

Guidelines para o tratamento da Obesidade

1. COMUNICAÇÃO

1. Estabelecer uma relação de comunicação entre o doente e uma equipa multidisciplinar (médicos especialistas em obesidade, nutricionistas, psicólogos/psiquiatras, especialista em atividade física);
2. Motivar o doente a perder peso;
3. Ajudar na alteração do estilo de vida;
4. Evitar tecer juízos em relação ao aspeto do doente.

2. AVALIAÇÃO CLÍNICA

1. Entrevista Clínica ao Doente, para avaliar:

- a. Fatores endógenos [predisposição genética; alteração epigenéticas; histórico familiar; anormalidades endócrinas; alterações da fisiologia (como gravidez)];
- b. Alteração de peso ao longo do tempo;
- c. Fatores exógenos (comportamento alimentar; o estilo de vida; a profissão; possíveis distúrbios alimentares; estado psicológico; entre outros);
- d. Impacto da imagem corporal tem no doente;
- e. Motivação do doente e as suas expectativas.

2. Avaliação Física:

- a. Registo do **peso corporal** e **altura**, e, respetivo cálculo do **Índice de Massa Corporal (IMC)**:
 - i. Um **adulto** é considerado obeso quando o **IMC é igual ou superior a 30 kg/m²**;
- b. Registo do **perímetro abdominal**:
 - i. Indicativo de risco: **perímetro abdominal >88 cm para as mulheres e >102 cm para os homens**;
- c. Registo de pressão arterial;
- d. Registo de comorbidades.

3. Avaliação Laboratorial:

- a. Glicemia em jejum;
- b. Perfil lipídico;
- c. Outros testes: Creatinina, Ferritina, Ácido úrico;
- d. Se aplicável: Avaliação Endócrina, Cardiovascular, de apneia do sono.

3. TRATAMENTO

1. Terapia Cognitivo Comportamental;
2. Educação Alimentar;
3. Atividade Física;
4. Farmacoterapia, se IMC ≥ 30 kg/m² ou comorbidades+IMC ≥ 27 kg/m²;
5. Cirurgia Bariátrica, se IMC ≥ 40 kg/m² ou comorbidades+IMC 35,0-39,9 kg/m² ou IMC 30,0-34,9 kg/m²+DM2

Figura 1. Abordagem Clínica para adultos com excesso de peso ou com obesidade, presente nas Guidelines Europeias para Obesidade, 2019

De acordo com as orientações europeias, as abordagens no tratamento da obesidade, devem se basear em estabelecimento de comunicação, com posterior avaliação clínica e, em último, o tratamento adaptado ao doente. (49)

Este tratamento assenta-se em alterações no estilo de vida, incluindo alterações ao nível da alimentação, um aumento de atividade física e a implementação de terapia cognitivo comportamental. O objetivo de perda de peso deve ser baseado na avaliação clínica do doente e nas respetivas alterações no estilo de vida. A farmacoterapia é considerada uma opção indicada, como tratamento adjuvante, nos casos em que o IMC seja igual ou superior a 30 kg/m² ou, quando há comorbidades e o IMC seja igual ou superior a 27 kg/m². Por sua vez, a cirurgia bariátrica ou metabólica deve ser considerada apenas quando as outras opções de tratamento abordadas anteriormente falharam e, especificamente, quando o IMC for igual ou superior a 40 kg/m². Também pode ser considerado como opção quando existem comorbidades e o IMC se encontrar entre 35,0-39,9 kg/m². Além disso, pode ser uma opção em casos de IMC na faixa de 30,0-34,9 kg/m², desde que o paciente esteja diagnosticado com DM2 (48, 49).

Farmacoterapia

Em Portugal, a farmacoterapia aprovada para o tratamento de obesidade resume-se a quatro substâncias ativas: orlistato, bupropiom-naltrexona, liraglutido e semaglutido.

O orlistato é um inibidor específico da lipase pancreática, com ação prolongada, que estabelece uma ligação covalente com o local ativo da serina das lipases gástricas e pancreáticas, inativando estas enzimas. Desta forma, as lipases inativadas perdem a capacidade de hidrolisar os lípidos provenientes da alimentação, que se apresentam na forma de triglicerídeos, transformando-os em ácidos gordos livres e monoglicerídeos absorvíveis. Isto tem como consequência a inibição da absorção de lípidos (54, 55). Existem formas farmacêuticas de orlistato com as dosagens de 60 mg (56) e de 120 mg, sendo recomendado para ambas as doses uma administração prévia a cada refeição principal (49).

A formulação bupropiom-naltrexona, comercializada em Portugal sob o nome Mysimba®, combina um inibidor não seletivo da dopamina e dos transportadores norepinefrínicos, o bupropiom, com um antagonista opiáceo μ , a naltrexona. Estes fármacos atuam em duas áreas distintas do cérebro: o núcleo arqueado do hipotálamo e o sistema de recompensa dopaminérgico mesolímbico. O bupropiom estimula os neurónios pró-opiomelanocortina (POMC) no núcleo arqueado do hipotálamo, o que resulta na libertação da hormona estimulante de melanócitos alfa (α -MSH), um neuropeptídeo que suprime o apetite. Simultaneamente, ocorre a libertação de β -endorfina, um agonista endógeno dos recetores opiáceos μ , que desencadeia um *feedback* negativo nos neurónios POMC, levando a uma redução na libertação da α -MSH. No entanto, a naltrexona antagoniza este *feedback* negativo e, assim, prolonga o efeito do bupropiom (49, 55, 57).

O liraglutido é um análogo do péptido semelhante ao glucagon - 1, denominado *Glucagon like peptide-1* (GLP-1) humano, com uma sequência de aminoácidos 97% semelhante à do GLP-1 humano endógeno (58). Por outro lado, o semaglutido, tem uma sequência de aminoácidos 94% homóloga à do GLP-1 humano, sendo também um análogo seletivo do GLP-1 (59). Ambos ligam-se ao GLP-1 humano e ativam o recetor de GLP-1 (GLP-1R).

Mecanismos de ação do GLP-1 e os seus análogos

O GLP-1 endógeno é secretado, em resposta à presença de alimentos, através da clivagem do pro-glucagon nas células L enteroendócrinas no intestino distal (60, 61). O GLP-1 ao se ligar aos seus recetores, recetores acoplados à proteína G, ativa a adenilciclase que, consequentemente, estimula a conversão de adenosina trifosfato (ATP) em adenosina monofosfato. Por sua vez, a acumulação de adenosina monofosfato ativa a proteína quinase A e o fator de troca de nucleóticos rap guanina 4, no pâncreas. A proteína quinase A ativada fecha os canais de potássio dependentes de ATP e ativa os canais de cálcio dependentes de voltagem, conduzindo a um influxo de cálcio e formação de potenciais de ação. Já o fator de troca de nucleóticos rap guanina 4 ativado poderá estimular a proteína Ras 1 e fosfolipase C, que, consequentemente, desencadeia as vias do inositol trifosfato e do diacilglicerol, o que leva à libertação de cálcio. Desta forma, há um aumento da concentração de cálcio intracelular nas células β -pancreáticas que promove a libertação de grânulos citoplasmáticos que contêm insulina e, consequentemente, promove, também, a secreção de insulina (62). Por sua vez, o aumento da concentração de insulina desencadeia um *feedback* negativo que reduz a secreção de glucagon quando a glicemia está elevada, provocando um atraso no esvaziamento gástrico na fase pós-prandial (59).

Outro mecanismo de ação do GLP-1 apontado na obesidade, atribui-se à sua ação direta nos recetores que se encontram localizados no núcleo arqueado do hipotálamo, no Sistema Nervoso Central. Os neurónios que se localizam nesta zona são responsáveis pela homeostase da energia, com a divisão de neurónios estimuladores de apetite (denominados por neurónios orexígenos) e neurónios supressores de apetite (denominados por neurónios anorexígenos). Os neurónios orexígenos expressam o neuropeptídeo Y e o peptídeo relacionado a agouti, com o objetivo de aumentar o apetite, diminuir o metabolismo e, consequentemente, diminuir o gasto de energia. Os neurónios anorexígenos expressam pró-opiomelanocortina e CART (peptídeo transcrito regulado por cocaína e anfetamina), de forma a transmitir sinais de saciedade, diminuir a ingestão de alimentos e, consequentemente, gastar a energia armazenada. O GLP-1 estimula a expressão de neurónios anorexígenos, diminuindo, desta forma, o apetite (55, 63).

Farmacocinética e Farmacodinâmica

Além dos efeitos já referidos, produzidos através dos mecanismos acima mencionados, o GLP-1, dada a extensa distribuição dos GLP-1R, possuem um amplo espectro de efeitos, mencionados na Figura 2.

Os agonistas de recetores GLP-1 (GLP-1RAs) podem ser divididos em duas classes: os polipeptídeos e os não-polipeptídeos. Os polipeptídeos são, ainda, divididos de acordo com as semelhanças da sequência de aminoácidos em GLP-1 e derivados e exenatido-4 e derivados (62). Na sequência do tópico, apenas abordarei os GLP-1RAs polipeptídeos e o grupo denominado de GLP-1 e derivados.

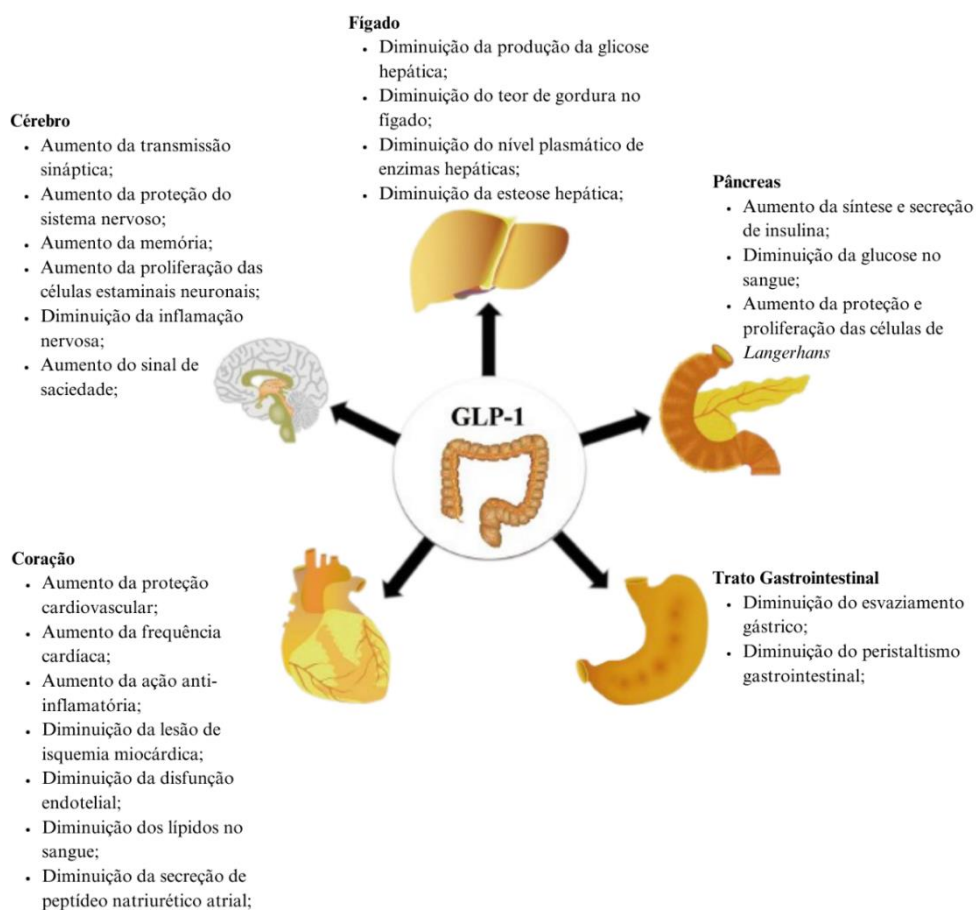


Figura 2. Efeitos da ação terapêutica do GLP-1 no trato gastrointestinal, pâncreas, coração, fígado e sistema nervoso central. Adaptado de Zhao et al., 2021 (62)

O GLP-1 endógeno possui um tempo de semi-vida curto uma vez que é facilmente clivado pela dipeptidil-peptidase 4 e, além disso, sofre uma elevada *clearance* renal. Desta forma, não produz efeitos na perda de peso devido à baixa biodisponibilidade (62). Os GLP-1RAs polipeptídeos são produzidos por tecnologia de ADN recombinante, em *Saccharomyces cerevisiae*, de forma a serem análogos do GLP-1 com superior tempo de semi-vida (58, 59, 64).

Outra característica dos GLP-1RAs é a elevada ligação à albumina que lhes protege da degradação e clearance renal. Cerca de 99% de semaglutido liga-se a esta, (59) e o mesmo acontece com cerca de 98% de liraglutido (58). Além disso, o semaglutido, através de uma substituição da alanina na posição 8, permanece protegido da degradação pela dipeptidil-peptidase 4, o que lhe permite ter um tempo de semi-vida de cerca de uma semana e permanecer no organismo durante cinco a sete semanas, após a última dose (65). Por sua vez, o liraglutido possui um tempo de semi-vida de apenas 13 horas, devido à extensa metabolização que sofre (58).

No que diz respeito ao mecanismo de ação dos GLP-1RAs, o liraglutido tem a capacidade de ativar diretamente os neurónios POMC/CART no hipotálamo. Este, também, demonstra possuir uma capacidade superior de ativação da via glutamatérgica em relação à via GABAérgica, o que contribui para o seu efeito no controlo da homeostase energética. O semaglutido também ativa diretamente os neurónios POMC/CART, no entanto, demonstrou ter a capacidade de afetar outras áreas do cérebro, levando a uma atividade neuronal e expressão genotípica diferente. Deste modo, os fármacos possuem resultados diferentes na perda de peso (66).

Dos GLP-1RAs mencionados, o liraglutido, indicado para o tratamento da obesidade ou excesso de peso, encontra-se aprovado e comercializado em Portugal sob a marca comercial Saxenda® (58). O semaglutido, também indicado para o tratamento da obesidade e excesso de peso sob a marca comercial Wegovy®, apesar de aprovado em Portugal, ainda não se encontra comercializado (59). Os efeitos do tratamento com semaglutido em indivíduos obesos foram abordados no programa STEP (*Semaglutide Treatment Effect in People*).

Programa STEP (*Semaglutide Treatment Effect in People*)

O programa tem como “objetivo demonstrar o efeito, a segurança, o perfil de tolerabilidade da administração subcutânea de semaglutido 2,4 mg, uma vez por semana, no controlo do peso, em indivíduos obesos ou com excesso de peso” (67).

Na primeira semana de tratamento, é administrada uma dose de 0,25 mg de semaglutido. Esta deve ser administrada por via subcutânea, a qualquer altura do dia. A dose é aumentada a cada quatro semanas por um período de dezasseis semanas, até alcançar a dose de manutenção de 2,4 mg. Isto traduz-se numa administração de 0,25 mg de semaglutido na semana um a quatro, de 0,5 mg na semana cinco a oito, de 1 mg na semana nove a doze, de 1,7 mg na semana treze a dezasseis, e de 2,4 mg a partir da semana dezassete. Este aumento gradual da dose tem como finalidade reduzir os sintomas gastrointestinais associados à administração de semaglutido (59).

O programa foi dividido em vários ensaios de acordo com os diferentes objetivos e métodos. No entanto, foram aplicadas as mesmas condições base a todos os ensaios, tais como: a administração gradual de dose; e as modificações no estilo de vida (implementação de uma dieta sob défice calórico - redução em 500 quilocalorias, por dia - e aumento da atividade física - pelo menos 150 minutos, por semana) (68).

O STEP 1 teve como principal objetivo avaliar a percentagem de perda de peso corporal e verificar se a mesma era, pelo menos, 5% do peso corporal inicial. (65, 68). Este contava como população em estudo 1961 participantes, com idade superior ou igual a 18 anos, com $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou um $\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ e com, pelo menos uma comorbidade (com a exceção de DM2). A população em estudo recebeu, numa proporção 2:1 e de forma aleatória, uma dose semanal de semaglutido 2,4 mg (n=1306) ou placebo (n=655), durante 68 semanas (67). Ao final deste período, a amostra (população em que foi administrado o semaglutido 2,4 mg) perdeu, em média, 14,9% de peso corporal, enquanto que o grupo controlo (população em que foi administrado o placebo), sob as mesmas condições, apenas perdeu, em média, 2,4% de peso corporal. Cerca de 86,4% da amostra, perdeu 5% ou mais do seu peso corporal inicial, em comparação com 31,5% de perda de peso verificada com o grupo controlo. (65, 68).

O STEP 2 teve o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da administração subcutânea de semaglutido 2,4 mg em comparação com semaglutido 1,0 mg e placebo, em indivíduos com excesso de peso ou obesidade e com DM2. Deste modo, reuniram uma população adulta, num total de 1210 pacientes, com as seguintes condições: indivíduos que tentaram perder peso, pelo menos uma vez, e sem sucesso; com um $\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$; hemoglobina glicada entre 7,0% e 10,0%; e que tenha tido um diagnóstico de DM2, pelo menos 180 dias antes do ensaio, e que esteja controlada com dieta, exercício, e doses estáveis de até 3 antidiabéticos orais, pelo menos, 90 dias antes da seleção. A população selecionada recebeu, numa proporção de 1:1:1, semaglutido 2,4 mg (n=404), semaglutido 1,0 mg (n=403) e placebo (n=403), durante 68 semanas. Após este período, houve uma redução de 9,6% em média de peso corporal com a administração de semaglutido 2,4 mg, em comparação, com 7,0% com o semaglutido 1,0 mg e 3,4% com o placebo (65, 67, 68).

Por sua vez, o propósito do STEP 3 foi avaliar os efeitos no peso corporal e o risco cardiovascular com a administração de semaglutido 2,4 mg com terapêutica cognitivo comportamental adjuvante. Este ensaio reuniu 611 adultos com $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou um $\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ e com, pelo menos uma comorbidade (com a exceção de DM2) em que foi administrado, numa proporção 2:1 e de forma aleatória, semaglutido 2,4 mg (n=407) e placebo (n=204). Nas primeiros 8 semanas, todos participantes receberam uma dieta baixa em calorias (1000-1200 kcal/dia) e, nas 60 semanas seguintes, uma dieta hipocalórica (1200-1800 kcal/dia). Todos os participantes tiveram 30 sessões individuais de terapia cognitivo comportamental. Perante estas condições, constou-se, do mesmo modo dos ensaios anteriores, uma perda de peso superior perante a administração de semaglutido 2,4 mg (16,0%), em comparação com o grupo controlo (5,7%). E, ainda, uma percentagem de 86,6% da população em estudo que perdeu 5% ou mais do seu peso corporal inicial, em comparação com 47,6% do grupo controlo (65, 67, 68).

O STEP 4 teve o objetivo de determinar o efeito na alteração no peso perante a administração contínua de semaglutido, em contraste, com a descontinuação da administração de

semaglutido 2,4 mg, após 20 semanas, de administração semanal do fármaco em estudo, administrando o placebo até à semana 68. A seleção reuniu 803 pacientes adultos com, pelo menos, uma tentativa falhada de perda de peso, um IMC ≥ 27 kg/m² e com, pelo menos uma comorbidade (com a exceção de DM2). Todos receberam semaglutido 2,4 mg, nas primeiras 19 semanas, e na 20^a semana foram distribuídos de forma aleatória, numa proporção 2:1, em que 535 indivíduos continuaram a receber semaglutido, enquanto 268 alteraram para placebo. No final de 68 semanas, verificou-se uma perda de peso corporal superior ou igual a 5% em 88,7% da população sob administração subcutânea contínua de semaglutido 2,4 mg, em contraste, com 47,6% na população que alterou para placebo na 20^a semana. No tópico de perda de peso, da 20^a semana para a 68^a semana, a população que continuou com semaglutido 2,4 mg perdeu 7,9% do seu peso corporal inicial, enquanto, a população que alterou para placebo ganhou cerca de 6,9% em relação ao seu peso corporal inicial (65, 67, 68).

O STEP 5 pretendeu clarificar o efeito e a segurança da administração de semaglutido 2,4 mg, em comparação com o placebo, durante 2 anos como tratamento adjuvante de mudanças no estilo de vida. Deste modo, reuniu 304 adultos com um IMC ≥ 30 kg/m² ou um IMC ≥ 27 kg/m² e com, pelo menos uma comorbidade (com a exceção de DM2), durante 104 semanas. Estes foram distribuídos, aleatoriamente, numa proporção de 1:1. No final de 2 anos, 77,1 % dos pacientes tratados com semaglutido 2,4 mg, perderam 5% ou mais do seu peso inicial, em contraste com 34,4% dos pacientes tratados com placebo. Os resultados, também, se traduziram em 15,2% de perda de peso corporal inicial nos pacientes tratados com semaglutido 2,4 mg, em comparação com 2,6% nos pacientes tratados com o placebo (65, 67, 68).

O STEP 6 consistiu num ensaio realizado em adultos, asiáticos, com um IMC ≥ 27 kg/m² e com duas ou mais comorbidades ou um IMC ≥ 35 kg/m² e com, pelo menos uma comorbidade, durante 68 semanas, em que foi administrada, de forma randomizada, semaglutido 2,4 mg, semaglutido 1,7 mg e placebo. Nesta população, também se verificou uma maior perda de peso nos pacientes tratados com semaglutido 2,4 mg, em comparação com os pacientes tratados com semaglutido 1,7 mg e placebo (13,2%, 9,6% e 2,1%, respetivamente) (68).

Por último, ainda foi realizado um estudo comparativo da eficácia e segurança da administração diária de liraglutido 3,0 mg, com a eficácia da administração semanal de semaglutido 2,4 mg na perda e manutenção de peso, o STEP 8. Este estudo reuniu 338 adultos, com um IMC ≥ 30 kg/m² ou um IMC ≥ 27 kg/m² e com, pelo menos uma comorbidade (com a exceção de DM2), e foram distribuídos, de forma randomizada, numa proporção de 3:1:3:1, com a administração de semaglutido 2,4 mg e placebo e, ainda, comparativamente, com a administração de liraglutido 3,0 mg e placebo, durante 68 semanas. Os estudos relataram que, ao final de 68 semanas, houve uma perda de peso de 15,8% com a administração semanal de semaglutido 2,4 mg, comparativamente a 6,4% com a administração diária de liraglutido 3,0 mg. Ainda relataram que 87,2% da população perdeu $\geq 5\%$ do peso corporal inicial com a

administração semanal de semaglutido 2,4 mg, comparativamente a 58,1 % com a administração diária de liraglutido 3,0 mg (65, 68).

Além destes ensaios, encontram-se a decorrer estudos do efeito do semaglutido 2,4 mg em adolescentes (STEP TEENS), estudos do efeito do semaglutido 2,4 mg na população chinesa (STEP 7), estudos sobre manutenção do peso com semaglutido 2,4 mg na osteoartrite do joelho e ainda, a reversão de pré diabetes para normoglicemia com semaglutido 2,4 mg (STEP 10) (67, 68).

Os estudos STEP 1 a 5, realizados em diversos países com variabilidade inter-racial, evidenciaram uma perda de peso notória com a administração semanal de semaglutido 2,4 mg, em comparação, com placebo e liraglutido. Além disso, monitorizaram as percentagens de perda de peso corporal superiores ou iguais a 10% e 15%; as diferenças no diâmetro abdominal, pressão arterial sistólica, hemoglobina glicada, colesterol total, *Low-Density Lipoprotein*, *High-Density Lipoprotein*, *Very-Low-Density Lipoprotein* e triglicerídeos; em parte da dimensão populacional do ensaio, com igual evidência de maior eficácia com a administração semanal de semaglutido 2,4 mg. Estas determinações são designadas como *endpoints* secundários. Os dados recolhidos demonstraram uma redução dos parâmetros bioquímicos podendo existir benefício na redução do risco cardiovascular. O STEP 6, realizado apenas com a população asiática, também demonstrou eficácia da administração semanal com semaglutido 2,4 mg na perda de peso na população asiática (65, 68).

Encontra-se demonstrado o benefício de perda de 5% do peso corporal inicial na melhoria da qualidade de vida de um indivíduo obeso e na redução das comorbidades, no entanto, como a obesidade é uma doença crónica, existe uma elevada probabilidade de voltar a ganhar o peso. Este aspeto foi inquirido no estudo STEP 4, quando alteraram a administração de semaglutido 2,4 mg para placebo, após 20 semanas de administração contínua de semaglutido 2,4 mg. Por outro lado, foi visível no STEP 5 que a administração contínua de semaglutido 2,4 mg demonstrou eficácia e segurança (68).

Apesar de a administração gradual da dose de semaglutido, no decorrer dos estudos, foram relatadas reações adversas, na maioria gastrointestinais, como vómitos, diarreia, obstipação, náuseas, dor abdominal, tal como acontece com os restantes GLP-1RAs. Nos casos em que estes sintomas foram persistentes ou com uma maior severidade, não existiu aumento da dose até a melhoria dos sintomas gastrointestinais (59, 68).

Conclusão

A obesidade é considerada como uma epidemia em ascensão, pela Organização Mundial de Saúde, com um elevado impacto na qualidade de vida das pessoas, mas, também, na economia dos países por ser causa de doenças crónicas e por, também, levar à morte prematura dos

indivíduos (69). O programa STEP, além de terem fornecido dados de eficácia, segurança e tolerabilidade da administração de semaglutido 2,4mg na redução do peso, como na manutenção do peso, a longo prazo, também revelou melhorias no estado físico e na qualidade de vida (65).

O semaglutido 2,4 mg, Wegovy®, encontra-se aprovado, pelo Infarmed, agência reguladora do medicamento em Portugal, como “complemento de uma dieta reduzida em calorias e de um aumento da atividade física para o controlo de peso, incluindo perda de peso e manutenção de peso, em adultos com um IMC inicial de $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesidade), ou $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $<30 \text{ kg/m}^2$ (com excesso de peso) na presença de, pelo menos, uma comorbidade relacionada com o peso, como disglícemia (pré-diabetes ou DM2), hipertensão, dislipidemia, apneia obstrutiva do sono ou doença cardiovascular” (59). Como ainda não se encontra comercializado, tem existido um aumento de utilização *off-label* de Ozempic®, semaglutido com dosagem de 0,25mg, 0,5mg e 1mg, com a indicação no tratamento de adultos com DM2 insuficientemente controlada, como adjuvante à dieta e exercício, em Portugal e outros países (70). Por sua vez, o Wegovy® poderá não ser a primeira opção terapêutica pois, apesar dos seus benefícios clínicos, tem um elevado custo o que em alguns casos poderá não levar a uma ótima adesão terapêutica.

Desta forma, é necessária a consciencialização da obesidade como doença crónica; dos benefícios de um estilo de vida saudável, com a execução de exercício físico diário e uma dieta calórica adaptada a cada indivíduo. Além disso, torna-se relevante diagnosticar precocemente a patologia, acompanhar o doente nutricionalmente, psicologicamente, bem como acompanhar a sua execução de atividade física diária. Por último, garantir um bom acompanhamento farmacoterapêutico e aplicar regimes de comparticipação nos fármacos indicados na obesidade para tornar as opções terapêuticas mais acessível aos doentes. Acredito que, deste modo, haveria uma diminuição da prevalência da obesidade e, conseqüentemente, das comorbidades e mortes prematuras associadas, culminando num aumento da qualidade de vida e contribuição na economia dos países.

Tema 2 – Opções Terapêuticas na Artrite Reumatóide

Introdução

A artrite reumatóide é uma doença crónica associada a um processo inflamatório. Numa fase inicial, manifesta-se por poliartrite inflamatória simétrica nas pequenas articulações, como mãos e pés e, posteriormente, alastra-se para as articulações maiores (70). Consequentemente, a longo prazo, afeta órgãos como o coração, os rins, os pulmões, o sistema digestivo, os olhos, a pele e o sistema nervoso (71).

O estudo EpiReumaPt analisou a prevalência de doenças reumáticas e musculoesqueléticas na população adulta portuguesa, em 2016. Este estudo de prevalência reuniu indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos de todo o território nacional, com exclusão de indivíduos residentes em hospitais, lares, instituições militares e prisionais e, também excluiu, indivíduos incapazes de falar português e/ou responder ao questionário. Concluindo, no ano de 2016, 0,7% da população portuguesa (com um intervalo de confiança de 95%) tinha artrite reumatóide (72). Verifica-se, também, a nível mundial, um aumento da prevalência de artrite reumatóide com uma maior incidência na América do Norte, seguida da Europa Ocidental. Esta elevada prevalência traduz-se num elevado número de anos de vida ajustados por incapacidade, conhecidos por DALY. A medida DALY é calculada através da soma de anos de vida perdidos por morte prematura, devido à patologia, e dos anos de vida saudável perdidos devido à incapacidade, provocada pela patologia em causa. Sabe-se que, em 2017, a artrite reumatóide foi responsável por 3,4 milhões de DALYs a nível global. Tendo em conta os dados epidemiológicos, deve-se considerar a artrite reumatóide como um problema de saúde pública, existindo uma necessidade crescente de políticas de saúde (70). Desta forma, decidi realizar uma formação interna (Anexo 5) à equipa da Farmácia Saúde de forma a enriquecer o acompanhamento farmacoterapêutico destes doentes, bem como, reconhecer a patologia.

Etiologia da artrite reumatóide

A etiologia da artrite reumatóide cruza fatores genéticos, ambientais e epigenéticos. Ao nível genético, encontram-se identificados cerca de 100 locus, presentes na indução, regulação e manutenção de respostas imunes que contribuem no desenvolvimento da patologia (73). Um dos principais marcadores de suscetibilidade genética é o HLA-DRB1 (complexo de histocompatibilidade, de classe II, cadeia beta), pertencente à família de antígenos leucocitários humanos. O HLA-DR4 também pode ser utilizado como marcador genético da artrite reumatóide, estando associado a casos mais severos da patologia. Indivíduos com mutação R620W no gene tirosina fosfatase do tipo não-recetor 22 (PTPN22) também se encontram mais predispostos a desenvolver artrite reumatóide, uma vez que este gene codifica a enzima tirosina fosfatase responsável pela regulação da sinalização dos recetores dos antígenos das células B e T, ao nível

das células hematopoiéticas. Desta forma, uma mutação no PTPN22 contribuirá para uma desregulação desta sinalização. Além destes fatores genéticos, as alterações nas vias de co-estimulação (por exemplo, alterações na expressão de CD28 ou CD40), alterações na ativação do sistema imune inato ou na sinalização de citocinas desempenham, também, um papel ativo no desenvolvimento da artrite reumatóide (73-75).

Os fatores ambientais consistem no tabagismo, obesidade, exposição à luz ultravioleta, hormonas sexuais, drogas de abuso, alterações no microbioma oral, intestinal e pulmonar, periodontite e infeções (73). Por sua vez, estes estímulos externos podem resultar em alterações epigenéticas. Estas incluem alterações na regulação de expressão genética, através da metilação de ADN, modificação de histonas e de ácido ribonucleico não codificante. Dado que todos os fatores interferem com mecanismos essenciais no desenvolvimento de células imunes e na diferenciação das mesmas, culminam no desenvolvimento de artrite reumatoide (75).

Desenvolvimento

Mecanismo Fisiopatológico

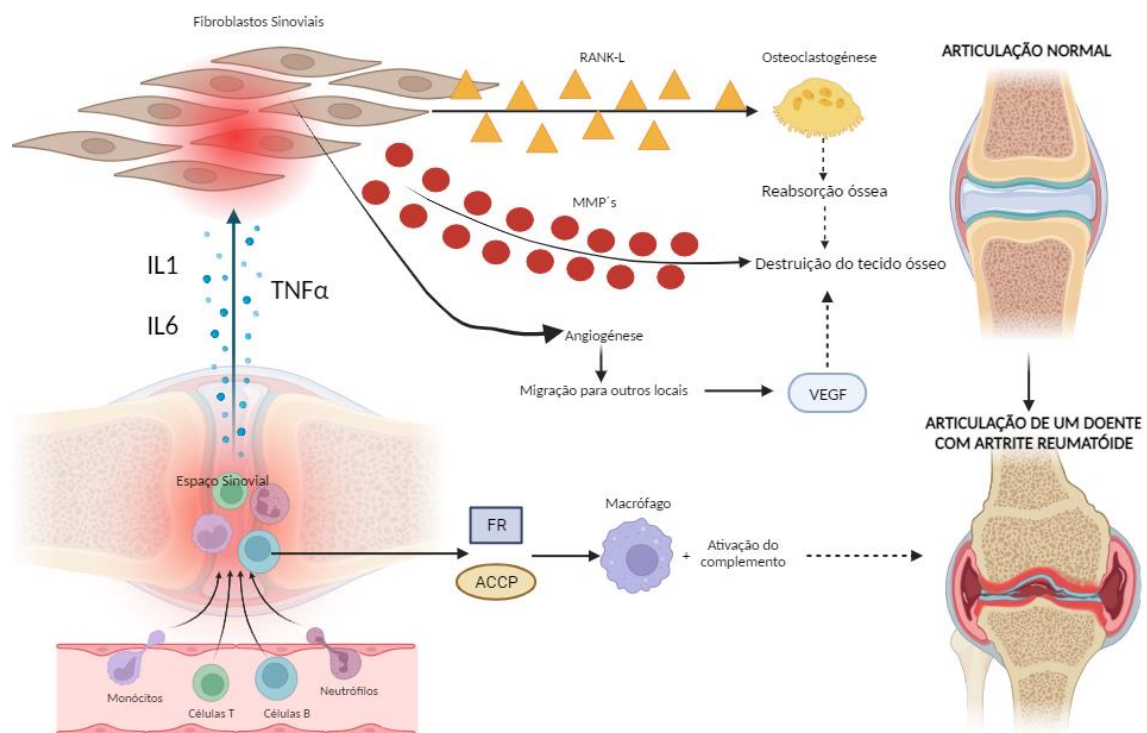


Figura 3. Mecanismo fisiopatológico da artrite reumatóide. Este mecanismo inicia-se com a ativação autoimune da resposta inflamatória com posterior recrutamento dos monócitos, células T e B, neutrófilos para o local, o espaço sinovial. Posteriormente, há ativação de células inflamatórias que resultam em destruição do tecido ósseo e aumento da inflamação na articulação, com possível migração para outros locais.

De modo a compreender a patologia e a terapêutica associada, é fundamental elucidar o mecanismo fisiopatológico (conforme representado na Figura 3). Este é iniciado pela ativação de uma resposta autoimune nas articulações, cuja origem ainda permanece em estudo. Esta ativação do sistema imunológica resulta na migração de células apresentadoras de antígenos (tais como, células B, células T, monócitos e neutrófilos) para os tecidos alvo (espaço sinovial - espaço entre as articulações afetadas) (71, 73).

No espaço sinovial, os macrófagos sinoviais libertam citocinas tais como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6) que se encontram associadas a processos inflamatórios e resultam na estimulação dos fibroblastos sinoviais. Os fibroblastos sinoviais produzem metaloproteinases de matriz, enzimas cuja função é degradar a matriz extracelular com posterior destruição de cartilagem óssea. Estes fibroblastos têm a capacidade de migrar entre articulações devido à envolvimento da angiogénese na artrite reumatóide. A angiogénese é o processo de formações de novos vasos sanguíneos a partir de vasos já existentes, assim, surge a possibilidade de migração de células imunes e, conseqüentemente, a manifestação anteriormente mencionada de poliartrite inflamatória simétrica. Esta migração promove a permeabilidade vascular e a expressão de moléculas de adesão, como, por exemplo, o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF). O VEGF possui um papel relevante na destruição do tecido ósseo e estimulação da osteoclastogénese (71, 73).

As células T, os fibroblastos sinoviais levam à estimulação de RANK-L (ligando do recetor do fator nuclear kappa beta), um importante regulador da regeneração e remodelação óssea. Por sua vez, o RANK-L ao ligar-se ao respetivo recetor (recetor do fator nuclear kappa beta) induz a osteoclastogénese e promove a reabsorção óssea, uma vez que os osteoclastos produzidos são responsáveis por destruir o tecido ósseo (71).

A ativação anormal de células B contribuiu para a formação de imunocomplexos e, subsequente ativação do complemento. Os principais imunocomplexos, denominados, também, de autoanticorpos encontrados na artrite reumatóide são o fator reumatóide e os autoanticorpos contra peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP ou ACCP). A presença de ambos autoanticorpos define a artrite reumatóide como soropositiva. O fator reumatóide é um anticorpo IgM pentamérico que se liga à porção Fc da imunoglobina G (IgG). Por sua vez, os ACCP podem ser do isotipo IgG, IgA e IgM, e podem se ligar a vários resíduos de proteínas citrulinadas, tais como o colagénio tipo II, histonas, fibrinogénio, fibronectina, entre outras. Estes autoanticorpos, além de contribuírem para a osteoclastogénese, contribuem na ativação e manutenção da resposta inflamatória, através da ativação de macrófagos e do sistema complemento. Os mecanismos de glicosilação dos ACCP alteram os seus efeitos na doença, com diferenças ao nível da sintomatologia (73).

Esta destruição do tecido ósseo caracteriza-se por sinovite, isto é, uma inflamação da cápsula articular constituída pela membrana sinovial, líquido sinovial e os respetivos ossos. Esta

inflamação torna-se crónica, o que resulta na expansão da membrana sinovial, levando à formação de “pannus”. Este consiste num tecido anormal que cresce no ligamento da cartilagem e invade o osso e, desta forma, contribui para a erosão óssea e a degradação da cartilagem (73).

Sintomatologia

Numa fase inicial, a artrite reumatóide é caracterizada fisicamente por: fadiga; rigidez matinal; sensação de gripe; tumefação e sensibilidade das articulações, inicialmente as mais pequenas e posteriormente maiores, quer da extremidade superior quer inferior; e bioquimicamente por: elevados níveis de proteína-C reativa (PCR) e uma elevada velocidade de sedimentação eritrocítica. Numa fase tardia, a artrite reumatóide atinge locais extra-articulares devido à angiogénese e, desta forma, atinge vários tecidos e órgãos. Algumas manifestações extra-articulares podem ser derrames pleurais, nódulos pulmonares, doença pulmonar intersticial, linfomas, vasculite em artérias de pequeno e médio calibre, ceratoconjuntivite, aterosclerose, patologias hematológicas (anemia, leucopenia, neutropenia, eosinofilia, trombocitopenia ou trombocitose), desalinhamento articular, perda de amplitude de movimento, nódulos reumáticos, entre outras (71, 73).

Diagnóstico

O diagnóstico tem por base: a sintomatologia apresentada; a avaliação dos fatores de risco; o histórico familiar; os resultados dos exames médicos; a avaliação dos marcadores laboratoriais, como o PCR e a velocidade de sedimentação eritrocítica; a avaliação por ultrassom das articulações inflamadas que permite a observação do espaço sinovial, a inflamação e erosões ósseas; a deteção de autoanticorpos específicos da patologia, como o fator reumatóide e ACCP. Sabe-se que o ACCP está na circulação sanguínea até cerca de 10 anos antes dos primeiros sintomas da artrite reumatóide, assim, torna-se relevante no diagnóstico dos estadios iniciais (73). Tendo em conta estes guias de diagnóstico, o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e a Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) elaboraram, em 2010, critérios de classificação da AR (76). (Tabela 3)

Tabela 3. Critérios de Classificação da artrite reumatóide, segundo ACR/EULAR, 2010.

Critérios		Pontuação (Score)
A. Envolvimento Articular (tumefação da articulação ou sensibilidade ao exame, com	1 articulação grande	0
	2 a 10 articulações grandes	1
	1 a 3 articulações pequenas (com ou sem o envolvimento de articulações grandes)	2
	4 a 10 articulações pequenas (com ou sem o envolvimento de articulações grandes)	3

confirmação por imagem de sinovite)	> 10 articulações (com, pelo menos, 1 articulação pequena)	5
B. Serologia (pelo menos, um resultado de um teste)	Fator reumatóide e ACCP negativo (valores inferiores ao limite normal)	0
	Fator reumatóide e ACCP baixo-positivo (valores iguais ou superiores ao limite normal mas inferiores a 3x o limite normal)	2
	Fator reumatóide e ACCP alto-positivo (valores iguais ou superiores ao limite normal)	3
C. Marcadores de Fase Aguda (pelo menos, um resultado de um teste)	PCR e velocidade de sedimentação eritrocítica normal	0
	PCR e velocidade de sedimentação eritrocítica anormal	1
D. Duração dos sintomas (período em que o doente sentiu os sintomas de sinovite nas articulações)	< 6 semanas	0
	≥ 6 semanas	1

Notas: Articulação grande - ombros, cotovelos, anca, joelhos e tornozelos; articulação pequena - articulações metacarpofalângicas, articulações interfalângicas proximais, segunda a quinta articulações metatarsofalângicas, articulações interfalângicas do polegar e punhos.

Os pacientes com uma pontuação igual ou superior a seis são diagnosticados com artrite reumatóide, no entanto, poderá ser necessário realizar mais exames para distinção de patologias semelhantes (77).

Medidas Não Farmacológicas e Medidas Farmacológicas

Após o diagnóstico é importante iniciar medidas não farmacológicas e farmacológicas de forma a evitar a progressão da patologia. As medidas não farmacológicas centram-se na redução da dor e ansiedade associada à artrite reumatóide, mas, também, têm o objetivo de aumentar a mobilidade do doente através de repouso, terapia ocupacional, eliminação de fatores de risco, exercício físico direcionado para a patologia, e, em certos casos, cirurgia (71, 73). A suplementação em ómega-3 demonstrou reduzir a rigidez matinal, a dor, a sensibilidade articular, a velocidade de sedimentação eritrocítica e, desta forma, poderá desempenhar um papel importante na melhoria da função física do doente com artrite reumatóide. Este facto é explicado pela competição dos ómegas-3 com os ómegas-6 que resultam na alteração de vias inflamatórias, através da transformação de ómegas-6 em eicosanóides pró-inflamatórios e, ainda, na alteração de vias de sinalização de antioxidantes (78).

A terapia farmacológica divide-se em tratamento direcionado aos sintomas da patologia e fármacos antirreumáticos modificadores da doença (*disease modifying management* ou DMARDs). O tratamento direcionado aos sintomas da patologia limita-se a anti-inflamatórios não esteroides e glucocorticoides. O objetivo deste consiste em controlar a dor e a inflamação com a inibição de mediadores inflamatórios e consequente diminuição dos sintomas associados à artrite reumatóide. Os anti-inflamatórios não esteroides como o ibuprofeno, naproxeno, diclofenac, etoricoxib e celecoxib atuam através da inibição da cicloxigenase- 1 (COX-1) e/ou COX-2 com consequente bloqueio da formação de prostaglandinas pró-inflamatórias do metabolismo do ácido araquidónico e interrupção do ciclo inflamatório. Por sua vez, os glucocorticoides como a prednisolona e a budesonida têm como mecanismo de ação a inibição da síntese de citocinas, quimiocinas, enzimas inflamatórias e moléculas de adesão ao recetor citosólico de glucocorticoide, bem como a inibição da sua migração com alteração da resposta inflamatória. No entanto, a administração prolongada de anti-inflamatórios não esteroides e glucocorticoides causa efeitos indesejáveis, por exemplo, a nível gastrointestinal, como vómitos, úlceras estomacais, azia, sangramento gastrointestinal (73, 75).

Os fármacos antirreumáticos modificadores da doença dividem-se, ainda, em sintéticos e biológicos. Os sintéticos são separados em terapia convencional e terapia direcionada, enquanto que os biológicos são separados em inibidores de TNF(R), inibidores da IL-6, depletors de células B e inibidores da estimulação de células T. Os mecanismos de ação dos fármacos antirreumáticos modificadores da doença aprovados e comercializados em Portugal vão ser evidenciados em seguida.

Fármacos Antirreumáticos Modificadores da Doença Sintéticos Convencionais

Neste grupo a única substância ativa com aprovação e comercialização em Portugal, com a indicação para o tratamento de artrite reumatoide ativa é o metotrexato (79, 80).

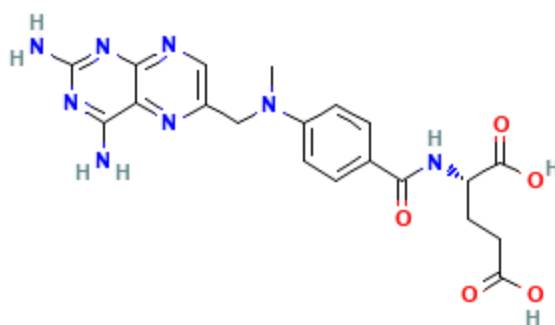


Figura 4. Estrutura molecular do metotrexato

O metotrexato ou ácido 4-amino-4-desoxi-N-10-metilpteroilglutâmico é administrado semanalmente, por via subcutânea. A dose inicial recomendada é de 7,5 mg, sendo que pode ser aumentada gradualmente em 2,5 mg por semana, consoante o caso em causa e a tolerabilidade do doente, até uma dose máxima semanal de 25 mg. Após alcançar o resultado terapêutico

pretendido, a dose deve ser reduzida gradualmente até à menor dose de manutenção eficaz possível (79) .

Os mecanismos de ação do metotrexato resumem-se à inibição de citocinas pro-inflamatórias, o antagonismo do folato, efeitos na produção de poliaminas, efeitos da acumulação de adenosina, entre outras hipóteses ainda a ser fundamentadas.

Antagonismo do folato

O metotrexato e o seu metabolito, 7-hidroxi-metotrexato são transportados para o interior das células, através dos recetores e transportadores de folato reduzidos. Consecutivamente, sofrem ação da folilpoliglutamato sintase transformando a maior parte do fármaco na sua forma ativa, ou seja, em poliglutamatos de metotrexato. O metotrexato e a sua forma ativa inibem a enzima dihidrofolato redutase (DHFR), responsável pela transformação de dihidrofolato em tetrahydrofolato (THF) no ciclo do folato e, conseqüentemente, diminuem a síntese de purinas e pirimidinas que são essenciais na replicação e reparação do ADN. Estes mecanismos traduzem-se na supressão da produção de linfócitos T, devido à redução de purinas e pirimidinas, o que constitui um mecanismo de supressão da resposta imune, uma vez que, reduz, também, a capacidade de produção de citocinas inflamatórias, como o IFN- γ , IL-4, IL-3 e TNF, além de reduzir células T CD4 (73, 81).

Efeitos na produção de poliaminas

O metotrexato e a forma ativa de metotrexato, também, inibem a formação de metionina e S-adenosilmetionina (82), e outras poliaminas. Uma vez que a inibição de DHFR no ciclo do folato, além de levar à redução da formação de THF, também, reduz a formação de metil-tetrahydrofolato, que é utilizado como doador de metil, no ciclo da metionina. Em doentes com artrite reumatóide, as poliaminas acumulam-se na urina, fluido sinovial e tecido sinovial e, por sua vez, são convertidas pelos monócitos em produtos linfotóxicos, como amónia e peróxido de hidrogénio. Desta forma, como a sua formação encontra-se inibida, há a redução da formação destes produtos linfotóxicos com melhoria do ambiente inflamatório (83, 84).

Efeitos da acumulação da adenosina

A forma ativa do metotrexato inibe a transformação do ribonucleotídeo 5-aminoimidazol-4-carboxamida em ribosídeo 5-formamidoimidazol-4-carboxamida, na síntese de purinas. Desta forma, há uma acumulação de ribonucleotídeo 5-aminoimidazol-4-carboxamida que é um potente inibidor da adenina desaminase, enzima responsável pela separação de adenosina em inosina, o que resulta num aumento de adenosina. Além disso, o ribonucleotídeo 5-aminoimidazol-4-carboxamida também inibe a adenosina monofosfato desaminase o que faz também aumentar os

níveis intracelulares de adenosina. Como na artrite reumatóide o metabolismo encontra-se aumentado, há um aumento do gasto de energia, sob a forma de ATP, há, também, uma maior transformação de ATP em adenosina monofosfato e, conseqüentemente, um aumento da libertação de adenosina. A adenosina é um mediador anti-inflamatório que ativa recetores transmembranares acoplados à proteína G, cuja expressão é evidenciada nos doentes com artrite reumatóide, o que se traduz, na redução de diversas células pró-inflamatórias (83, 84).

Fármacos Antirreumáticos Modificadores da Doença Sintéticos Direcionados

Neste grupo encontram-se aprovados e comercializados, em Portugal, os fármacos, tofacitinib e o baracitinib, com indicação no tratamento de artrite reumatóide moderada a grave, em doentes adultos, com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais fármacos antirreumáticos modificadores da doença; em monoterapia ou em associação com o metotrexato (73, 85, 86).

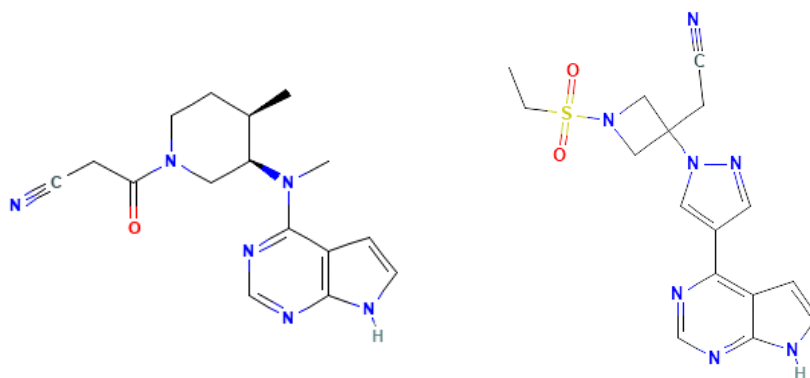


Figura 5. Estrutura molecular do tofacitinib e baracitinib, respetivamente.

Estes fármacos atuam através da inibição da resposta inflamatória, mediada por citocinas, pela via Janus quinase (JAK) e transmissores de sinal e ativadores de transcrição (73). Os JAK são proteínas citoplasmáticas responsáveis pela transmissão do sinal dos recetores das citocinas aos fatores de transcrição, os STAT. Existe 4 membros da família JAK [JAK 1, JAK 2, JAK 3 e tirosina quinase 2 (TYK2)] e sete membros da família STAT (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B, STAT6) (71). Na artrite reumatóide, ao se estabelecer a ligação de citocinas pró-inflamatórias aos seus respetivos recetores desencadeia o recrutamento de JAK's para os recetores das citocinas. Estes, por sua vez, induzem a fosforilação nos próprios recetores com ativação dos STAT que sofrem dimerização. Os dímeros de STAT promovem a expressão de genes pro-inflamatórios que mantêm a inflamação nas articulações e o dano nos tecidos (73).

A diferença entre os fármacos está relacionada com os recetores que inibem, isto é, o tofacitinib inibe a JAK1, JAK2, JAK 3 (87) e, em menor extensão a TYK2, enquanto que o baracitinib inibe a JAK1 e JAK2. Em resultado, há a diminuição da resposta inflamatória. A dose

recomendada de tofacitinib é 5 mg, duas vezes por dia, (87) enquanto a de baracitinib é de 4 mg, uma vez por dia.

Fármacos Antirreumáticos Modificadores da Doença Biológicos

Este grupo divide-se em inibidores de TNF(R), inibidores de IL-6(R), depletors de células B e, por último, inibidores da co-estimulação das células T.

Os fármacos inibidores de TNF(R) aprovados e comercializados, em Portugal, são o infliximab, adalimumab, certolizumab, etanercept (73). O infliximab é um anticorpo monoclonal IgG1 quimérico homem-murino, que inibe a forma solúvel e transmembranar do TNF α , com elevada afinidade. Este deve ser administrado de forma concomitante com o metotrexato, sob forma de perfusão intravenosa, de 3 mg/kg do peso corporal (pc), seguido por doses adicionais de 3mg/kg pc, 2 e 6 semanas após a primeira administração e, posteriormente, em intervalos de 8 semanas (82). O adalimumab é um anticorpo monoclonal humano recombinante que se liga especificamente ao TNF, e, consequentemente, bloqueia a interação com os recetores TNF p55 e p75 da superfície celular. A dose recomendada de adalimumab, em doentes adultos, é uma dose única de 40 mg, administrado concomitantemente com o metotrexato e, em semanas alternadas, por injeção subcutânea (88). Por sua vez, o certolizumab é um fragmento Fab' de um anticorpo recombinante humanizado contra o TNF α , expresso na *Escherichia coli* e conjugado com polietilenoglicol (PEG), com a capacidade de neutralizar seletivamente o TNF α . A dose inicial deste fármaco é de 400 mg, administrado em 2 injeções subcutâneas de 200 mg cada, em concomitância com o metotrexato. A dose de manutenção é de 200 mg a cada 2 semanas, ou, em caso de resposta clínica positiva, 400 mg a cada 4 semanas (89). Por último, o etanercept é uma proteína de fusão do recetor p75 Fc do fator de necrose tumoral humano que atua através da inibição competitiva da ligação do TNF ao seu recetor na superfície celular. O etanercept deve ser administrado duas vezes por semana, uma dose de 25 mg, ou, em alternativa, uma dose de 50 mg, uma vez por semana (90).

Por sua vez, o único fármaco inibidor de interleucina 6 (IL-6) aprovado e comercializado, em Portugal, denomina-se tocilizumab e é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado. A IL-6 é responsável pela ativação das células T, indução da secreção de imunoglobulinas, indução de síntese de proteínas hepáticas de fase aguda e estimulação da hematopoiese (91). O tocilizumab bloqueia a sinalização pró-inflamatória induzida pela IL-6 através da ligação ao recetor de IL-6 e, em resultado, não há a ativação de JAK, nem subsequente fosforilação, dimerização e translocação nuclear de STAT, inibindo, assim, a expressão pró-inflamatória (73, 91). O tratamento deve ter atenção às alterações laboratoriais e, sempre que necessário deve ser ajustado, no entanto, a posologia recomendada é de 8 mg/kg pc, numa toma única, de quatro em quatro semanas (91).

O único fármaco depletor de células B, aprovado e comercializado, em Portugal, é o rituximab. Este consiste em um anticorpo monoclonal quimérico, constituindo uma imunoglobina glicosilada com regiões constantes de IgG1 humana e sequências variáveis de cadeias leves e pesadas de ratinho (92). O rituximab liga-se às células B que apresentam à superfície a molécula CD20, que consiste num canal de cálcio membranar que é expresso na formação das células B, consequentemente, impede o desenvolvimento de células B (73). O fármaco deve ser administrado, por perfusão intravenosa, a dose de 1000 mg com diferença de 2 semanas – ou seja, na semana 0 é administrado 1000 mg e duas semanas depois é administrado, novamente, 1000 mg - de forma a realizar 1 ciclo. Deve repetir o ciclo a cada 24 semanas ou, de acordo, avaliação clínica, no entanto, não poderá realizar um ciclo antes das 16 semanas após o ciclo anterior (93).

Por último, o fármaco inibidor da co-estimulação de células T, aprovado e comercializado em Portugal, é o abatacept. O abatacept é uma molécula quimérica com um domínio da molécula inibidora de CTLA-4 e, outro domínio, que consiste na porção Fc do anticorpo IgG1 humano. O mecanismo de ação do abatacept consiste na ligação do domínio CTLA-4 às moléculas CD80 ou CD86 na superfície das células apresentadoras de antígeno ativadas e, consequente inibição da ativação de linfócitos T (73). Tal acontece dado que os linfócitos T são ativados devido ao reconhecimento de um antígeno específico por um recetor da célula T e por um fator de co-estimulação, como, por exemplo, a ligação de moléculas CD80 e CD86 à superfície das células apresentadoras de antígeno nos linfócitos T (94). Este fármaco, também, demonstrou inibir a diferenciação dos osteoclastos, reduzir a expressão do fator nuclear de células T ativadas, entre outros mecanismos de ação (73). Deve ser administrado aproximadamente 10mg/kg pc de abatacept, por perfusão intravenosa de 30 minutos, posteriormente, deve ser administrada, também, 10 mg/kg, 2 e 4 semanas após a primeira perfusão e, de seguida, a cada 4 semanas (94).

.

Conclusão

Tendo em conta todas as opções terapêuticas existentes, a EULAR elaborou um algoritmo de tratamento e manutenção da artrite reumatóide, que se foca nas recomendações do médico reumatologista; na atividade da doença; nas comorbidades do doente; e, em outros fatores como, por exemplo, o preço associado ao tratamento do doente que engloba não só o custo do fármaco como o custo a nível do serviço hospitalar. O objetivo do tratamento, em qualquer fase, resume-se à remissão da doença ou, então, à diminuição da atividade da mesma, pelo menos, durante 6 meses (76).

O fármaco de referência é o metotrexato e, tal como já indicado, a dose inicial recomendada é de 7,5 mg, uma vez por semana, via subcutânea e, deve ser aumentada gradualmente (79). O metotrexato pode ser combinado com glucocorticoides, num curto período de tempo, de forma a diminuir os sintomas e atingir rapidamente o objetivo terapêutico. No entanto, deve ser feita a monitorização da doença a cada 3 meses e, caso não haja melhorias no

estadio da doença ou o objetivo terapêutico não tenha sido atingido em 6 meses, o tratamento deve ser ajustado. Se o objetivo for atingido, deve ser iniciada uma diminuição gradual da dose de forma a manter a remissão da doença (76).

Numa segunda fase, após existir falha no tratamento com o metotrexato, poderão optar por um fármaco antirreumático modificador da doença sintético direcionado, como o tofacitinib ou o baracitinib. Estes fármacos inibidores de JAK apenas podem ser prescritos se não existirem outras alternativas de tratamento adequadas para doentes com idade igual ou superior a 65 anos, com historial tabágico passado ou presente, sofram de doenças cardiovasculares (diabetes, obesidade, hipertensão) ou que estejam perante risco tromboembólico e risco de malignidade (76). Ambos os inibidores de JAK podem ser administrados em monoterapia ou em associação com o metotrexato (87, 95).

Se as estratégias anteriores não resultarem e, na presença de maus fatores de prognóstico, tais como: elevados níveis do fator reumatóide e ACCP; elevada atividade da doença; dano precoce na articulação; poderão optar por um fármaco antirreumático modificador da doença biológico. Neste sentido, a EULAR aconselha ter a devida atenção aos efeitos secundários, e, caso não haja resultado com o fármaco em utilização deve ser selecionado outro fármaco com um diferente mecanismo de ação (76). Os fármacos antirreumáticos modificadores da doença biológicos disponíveis para tratamento em Portugal são o infliximab, abatacept, rituximab, certolizumab, etanercept, adalimumab e tocilizumab. Deste grupo, o infliximab e o adalimumab têm de ser administrado concomitantemente com o metotrexato. Os restantes poderão ser administrados em monoterapia ou, em paralelo, com o metotrexato. De realçar que são necessários ajustes posológicos de acordo com as alterações laboratoriais, com o tocilizumab (82, 88, 89, 91, 92, 94, 96).

A nível de prática farmacêutica, a identificação de sinais e sintomas da patologia, com o posterior reencaminhamento para o médico, torna-se significativo no diagnóstico precoce com posterior melhoria na atividade da doença e alcance de sucesso terapêutico. Além disso, o farmacêutico terá papel predominante na dispensação e acompanhamento terapêutico de todos os fármacos. Desta forma, apesar da artrite reumatóide não ser das patologias com maior incidência, em Portugal, é na mesma relevante a atualização no conhecimento da patologia e da sua terapêutica farmacológica, e, também, das medidas não farmacológicas. Assim, foi apresentado este tema de desenvolvimento como formação interna à equipa da Farmácia Saúde, no final do meu estágio curricular na mesma com um ótimo feedback por parte dos colaboradores.

Conclusão global

A realização do estágio curricular em duas áreas distintas da profissão farmacêutica, bem como o contacto com diferentes profissionais, permitiu-me obter novas experiências e perspetivas da prática de farmácia comunitária e hospitalar.

O estágio em farmácia comunitária na Farmácia Saúde, onde fui recebida de braços abertos pela equipa e pela população, permitiu-me reconhecer o farmacêutico comunitário como a “mão longa do Serviço Nacional de Saúde” que se estende na saúde e na doença, com o bem-estar do doente no centro do seu serviço de saúde. Reconhecer, também, a importância do estabelecimento de uma relação farmacêutico-doente para ajudar a resolver não só o que o doente procura como também ir além e resolver os problemas não visíveis. Permitiu-me valorizar a formação académica dos 4 anos anteriores, mas, também, perceber que o farmacêutico tem de ser proativo e procurar ser sempre mais e melhor na prestação de cuidados de saúde.

Por sua vez, durante o estágio em farmácia hospitalar, identifiquei os serviços farmacêuticos como a força motriz de um hospital, dado que a maior parte dos seus serviços clínicos dependem do trabalho diário da equipa farmacêutica. Este trabalho diário requer uma boa gestão de colaboradores, de produtos e condições, mas, também, um grande cuidado, preocupação e responsabilidade perante o doente. Neste sentido, valorizei a importância da comunicação entre farmacêutico-médico-doente, mas, também entre todos os colaboradores envolvidos no processo.

Em suma, o estágio curricular permitiu-me reconhecer a importância da literacia em saúde e formação contínua acerca de medicamentos, produtos de saúde e cosméticos e, ainda, a importância da entreajuda entre os colegas de equipa e a empatia para com o outro.

Perante o fim desta etapa, tenho a certeza de que o caminho para me tornar na profissional que anseio ser ainda é longo. No entanto, estou certa de que ser farmacêutico é possuir uma multidiversidade de aptidões e competências e encontro-me preparada para realizar o meu próprio caminho.

Bibliografia

1. Cole LA, Ladner DG, Byrn FW. The normal variabilities of the menstrual cycle. *Fertility and sterility*. 2009;91(2):522-7.
2. Health–Americas TLR. Menstrual health: a neglected public health problem. *Lancet Regional Health-Americas*. 2022;15.
3. D'Souza AC, Wageh M, Williams JS, Colenso-Semple LM, McCarthy DG, McKay AK, et al. Menstrual cycle hormones and oral contraceptives: A multi-method systems physiology-based review of their impact on key aspects of female physiology. *Journal of Applied Physiology*. 2023.
4. Itriyeva K. The normal menstrual cycle. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. 2022;101183.
5. Critchley HO, Babayev E, Bulun SE, Clark S, Garcia-Grau I, Gregersen PK, et al. Menstruation: science and society. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2020;223(5):624-64.
6. Kalibjian C. New Ostomy Patient Guide: United Ostomy Associations of America, The Phoenix; 2020 08/06/2023]. Available from: <https://www.ostomy.org/wp-content/uploads/2020/10/UOAA-New-Ostomy-Patient-Guide-2020-10.pdf>.
7. Pessoa HF. Hospital Fernando Fonseca assinala o Dia Mundial do Ostomizado. In: Saúde Md, editor. Online: Serviço Nacional de Saúde; 2020.
8. Kalibjian C. New Ostomy Patient Guide: United Ostomy Associations of America, The Phoenix; 2020 08/06/2023]. Available from: <https://www.ostomy.org/wp-content/uploads/2020/10/UOAA-New-Ostomy-Patient-Guide-2020-10.pdf>.
9. Diseases NIoDaDaK. Definition and Facts for Ostomy Surgery of the Bowel Onlin42021 [updated 06-202108/06/2023]. Available from: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/digestive-diseases/ostomy-surgery-bowel/definition-facts>.
10. Tapia J, Murguia R, Garcia G, de los Monteros PE, Oñate E. Jejunostomy: techniques, indications, and complications. *World journal of surgery*. 1999;23:596-602.
11. Gentil IPdOdLF. Viver com Gastrostomia- Guia Prático2019 08/06/2023]. Available from: https://www.ipolisboa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2021/01/221_VIVER-COM-GASTROSTOMIA_guia-pratico.pdf.
12. Trust GOSHfCNF. Gastrostomy care Online2020 [updated 03-202008/06/2023]. Available from: <https://www.gosh.nhs.uk/conditions-and-treatments/procedures-and-treatments/living-gastrostomy-feeding-device/>.
13. America UOAo. Living with an Ileostomy 2022 08/06/2023]. Available from: https://www.ostomy.org/wp-content/uploads/2022/10/UOAA_Living_with_an_Ileostomy_Guide-2022-10.pdf.

14. America UOAo. Living with a colostomy: United Ostomy Associations of America; 2022 08/06/2023]. Available from: https://www.ostomy.org/wp-content/uploads/2023/01/UOAA_Living_with_a_Colostomy_Guide-2022-11a.pdf.
15. America UOAo. Living with an Ileostomy 2023. Available from: https://www.ostomy.org/wp-content/uploads/2023/06/UOAA_Living_with_a_Urostomy_Guide_2023-01b.pdf.
16. OHSU. Trach care guide 2019. Available from: <https://www.ohsu.edu/sites/default/files/2019-03/OHSU-Trach-Care-Guide.pdf>.
17. Society AT. What is a Tracheostomy? Online2019 [Available from: <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/treatment-types/surgery/ostomies/tracheostomy/what-is-tracheostomy.html>.
18. America UOAo. Eating with an ostomy. The Phoenix Magazine: United Ostomy Associations of America; 2022. Available from: https://www.ostomy.org/wp-content/uploads/2022/02/Eating_with_an_Ostomy_2022-02.pdf.
19. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. The American journal of gastroenterology. 2022;117(1):27-56.
20. Jorge C, Tuna C, Carlos P, Ferreira S, Gonçalves R, Louro M. Indicações Terapêuticas e Profiláticas de Uso de Inibidores da Bomba de Protões e Prescrição Inadequada. Medicina Interna. 2022;29(1):8-12.
21. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 years of proton pump inhibitors: a comprehensive review. Gut and liver. 2017;11(1):27.
22. Engevik AC, Kaji I, Goldenring JR. The physiology of the gastric parietal cell. Physiological reviews. 2020;100(2):573-602.
23. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 deficiency: recognition and management. American family physician. 2017;96(6):384-9.
24. Swarnakari KM, Bai M, Manoharan MP, Raja R, Jamil A, Csendes D, et al. The effects of proton pump inhibitors in acid hypersecretion-induced vitamin B12 deficiency: a systematic review (2022). Cureus. 2022;14(11).
25. Qorraj-Bytyqi H, Hoxha R, Sadiku S, Bajraktari IH, Sopjani M, Thaçi K, et al. Proton pump inhibitors intake and iron and vitamin B12 status: a prospective comparative study with a follow up of 12 months. Open access Macedonian journal of medical Sciences. 2018;6(3):442.
26. Skotarczak K, Osmola-Mankowska A, Lodyga M, Polanska A, Mazur M, Adamski Z. Photoprotection: facts and controversies. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015;19(1):98-112.
27. DeHaven C. Mechanisms of exfoliation. Science of Skincare. 2015.
28. Fowler J. Understanding the role of natural moisturizing factor in skin hydration. Pract Dermatol. 2012;9:36-40.

29. Farzam K, Nessel TA, Quick J. Erythromycin. 2018.
30. LABESFAL - Laboratórios Almiro SA. Resumo das Características do Medicamento - Eritrocel 1000 mg. Infomed.1998.
31. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L. Clinical guideline: management of gastroparesis. The American journal of gastroenterology. 2013;108(1):18.
32. Berthet S, Charpiat B, Mabrut J. Erythromycin as a prokinetic agent: risk factors. Journal of visceral surgery. 2010;147(2):e13-e8.
33. Camilleri M, Atieh J. New developments in prokinetic therapy for gastric motility disorders. Frontiers in Pharmacology. 2021;12:711500.
34. GmbH RR. Resumo das Características do Medicamento - Faricimab. Infomed.2022.
35. Liberski S, Wichrowska M, Kocięcki J. Aflibercept versus faricimab in the treatment of neovascular age-related macular degeneration and diabetic macular edema: a review. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(16):9424.
36. Panos GD, Lakshmanan A, Dadoukis P, Ripa M, Motta L, Amoaku WM. Faricimab: Transforming the Future of Macular Diseases Treatment-A Comprehensive Review of Clinical Studies. Drug Design, Development and Therapy. 2023:2861-73.
37. Nair AA, Finn AP, Sternberg Jr P. Spotlight on faricimab in the treatment of wet age-related macular degeneration: design, development and place in therapy. Drug Design, Development and Therapy. 2022:3395-400.
38. Sahni J, Patel SS, Dugel PU, Khanani AM, Jhaveri CD, Wykoff CC, et al. Simultaneous inhibition of angiopoietin-2 and vascular endothelial growth factor-A with faricimab in diabetic macular edema: BOULEVARD phase 2 randomized trial. Ophthalmology. 2019;126(8):1155-70.
39. Ferro Desideri L, Traverso CE, Nicolò M, Munk MR. Faricimab for the Treatment of Diabetic Macular Edema and Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Pharmaceutics. 2023;15(5):1413.
40. UC GSI. Resumo das Características do Medicamento - Sacituzumab gotivecano. Infomed.2021.
41. LeVasseur N. BC Cancer Protocol Summary for Palliative Therapy for Metastatic Triple Negative Breast Cancer using Sacituzumab Govitecan.
42. Fenn KM, Kalinsky K. Sacituzumab govitecan: Antibody-drug conjugate in triple negative breast cancer and other solid tumors. Drugs of today (Barcelona, Spain: 1998). 2019;55(9):575.
43. Syed YY. Sacituzumab govitecan: first approval. Drugs. 2020;80:1019-25.
44. Brok DWd. Guidelines for prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adults. In: Authority PHS, editor.; 4 de novembro de 2023: BC Cancer; 2022.
45. Saúde OMd. Obesity and overweight [Online]: WHO; 2021 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>].

46. WHO. Obesidade e excesso de peso [Online]2021 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
47. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019;92:6-10.
48. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of, O. European Guidelines for Obesity Management in Adults Obes Facts. 2015;8:402-24.
49. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, et al. European practical and patient-centred guidelines for adult obesity management in primary care. *Obesity facts*. 2019;12(1):40-66.
50. Organization WH. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. 2011.
51. Hannah Richie MR. Obesity. *OurWorldinData.org*; 2017.
52. Observatory GO. Obesity prevalence in Portugal. *data.worldobesity.org*; 2019.
53. Cuciureanu M, Carataşu C-C, Gabrielian L, Frăsinariu OE, Checheriţă LE, Trandafir LM, et al. 360-Degree Perspectives on Obesity. *Medicina*. 2023;59(6):1119.
54. Sanofi-Produtos Farmacêuticos L. Resumo das Características do Medicamento - Orlistato Zentiva, 120 mg. *Infomed: Infarmed*; 2016.
55. Ard J, Fitch A, Fruh S, Herman L. Weight loss and maintenance related to the mechanism of action of glucagon-like peptide 1 receptor agonists. *Advances in therapy*. 2021;38(6):2821-39.
56. Sanofi- Produtos Farmacêuticos L. Resumo das Características do Medicamento- Orlistato Zentiva 120 mg. *Infomed*.2016.
57. Limited OTI. Resumo das Características do Medicamento- Mysimba. *Infomed*.2015.
58. Nordisk N. Resumo das Características do Medicamento- Saxenda. *Infomed*.2015.
59. Nordisk N. Resumo das Características do Medicamento- Wegovy. *Infomed*.2022.
60. Guo X, Zhou Z, Lyu X, Xu H, Zhu H, Pan H, et al. The Antiobesity Effect and Safety of GLP-1 Receptor Agonist in Overweight/Obese Patients Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hormone and Metabolic Research*. 2022;54(07):458-71.
61. Klausen MK, Thomsen M, Wortwein G, Fink-Jensen A. The role of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in addictive disorders. *British Journal of Pharmacology*. 2022;179(4):625-41.
62. Zhao X, Wang M, Wen Z, Lu Z, Cui L, Fu C, et al. GLP-1 receptor agonists: beyond their pancreatic effects. *Frontiers in endocrinology*. 2021;12:1040.
63. Kim KK. Understanding the mechanism of action and clinical implications of anti-obesity drugs recently approved in Korea. *Korean Journal of Family Medicine*. 2019;40(2):63.
64. Nordisk N. Resumo das Características do Medicamento - Saxenda. *Infomed*.2015.
65. Fornes A, Huff J, Pritchard RI, Godfrey M. Once-weekly semaglutide for weight management: a clinical review. *Journal of Pharmacy Technology*. 2022;38(4):239-46.

66. Gabery S, Salinas CG, Paulsen SJ, Ahnfelt-Rønne J, Alanentalo T, Baquero AF, et al. Semaglutide lowers body weight in rodents via distributed neural pathways. *JCI insight*. 2020;5(6).
67. Kushner RF, Calanna S, Davies M, Dicker D, Garvey WT, Goldman B, et al. Semaglutide 2.4 mg for the treatment of obesity: key elements of the STEP trials 1 to 5. *Obesity*. 2020;28(6):1050-61.
68. Bergmann NC, Davies MJ, Lingvay I, Knop FK. Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: A review. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2023;25(1):18-35.
69. WHO. Obesity 2023 [Available from: https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_3].
70. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019;78(11):1463-71.
71. Radu A-F, Bungau SG. Management of rheumatoid arthritis: an overview. *Cells*. 2021;10(11):2857.
72. Branco JC, Rodrigues AM, Gouveia N, Eusébio M, Ramiro S, Machado PM, et al. Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health-related quality of life, physical function and mental health in Portugal: results from EpiReumaPt—a national health survey. *RMD open*. 2016;2(1):e000166.
73. Lin Y-J, Anzaghe M, Schülke S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis. *Cells*. 2020;9(4):880.
74. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *Journal of autoimmunity*. 2020;110:102400.
75. Mueller A-L, Payandeh Z, Mohammadkhani N, Mubarak SM, Zakeri A, Alagheband Bahrami A, et al. Recent advances in understanding the pathogenesis of rheumatoid arthritis: new treatment strategies. *Cells*. 2021;10(11):3017.
76. Smolen JS, Landewé RB, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2023;82(1):3-18.
77. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham III CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & rheumatism*. 2010;62(9):2569-81.
78. Raad T, Griffin A, George ES, Larkin L, Fraser A, Kennedy N, et al. Dietary interventions with or without omega-3 supplementation for the management of rheumatoid arthritis: A systematic review. *Nutrients*. 2021;13(10):3506.

79. S.L.U. AH. Resumo das Características do Medicamento - Metotrexato. Infomed.2023.
80. Pubchem Compound Summary for CID 126941, Methotrexate [Internet]. 2023 [cited 17/08/2023]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Methotrexate>.
81. Yan H, Su R, Xue H, Gao C, Li X, Wang C. Pharmacomicrobiology of methotrexate in rheumatoid arthritis: gut microbiome as predictor of therapeutic response. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:789334.
82. Bioepis S. Resumo das Características do Medicamento - Infliximab. Infomed.2016.
83. Bedoui Y, Guillot X, Sélambarom J, Guiraud P, Giry C, Jaffar-Bandjee MC, et al. Methotrexate an old drug with new tricks. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(20):5023.
84. Zhao Z, Hua Z, Luo X, Li Y, Yu L, Li M, et al. Application and pharmacological mechanism of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;150:113074.
85. PubChem Compound Summary for CID 44205240, Baricitinib [Internet]. 2023. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/44205240>.
86. PubChem Compound Summary for CID 9926791, Tofacitinib [Internet]. 2023. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9926791>.
87. Europe P. Resumo das Características do Medicamento - Tofacitinib. Infomed.2017.
88. B.V. AE. Resumo das Características do Medicamento - adalimumab. Infomed.2017.
89. S.A. UP. Resumo das Características do Medicamento - Certolizumab. Infomed.2009.
90. B.V. SBN. Resumo das Características do Medicamento - Etanercept. Infomed.2016.
91. GmbH RR. Resumo das Características do Medicamento - Tocilizumab. Infomed.2009.
92. GmbH RR. Resumo das Características do Medicamento - Rituximab. Infomed.1998.
93. Drugs & Diseases - Rituximab (Rx) [Internet]. 2023 [cited 16/09/2023]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/rituxan-truxima-rituximab-342243>.
94. EEIG B-MSP. Resumo das Características do Medicamento - Abatacept. Infomed.2007.
95. B.V. ELN. Resumo das Características do Medicamento - Baracitinib. Infomed.2017.
96. Europe A. Resumo das Características do Medicamento - Adalimumab. Infomed2017.

Índice de Anexos

Anexo 1. Folheto Informativo sobre a Saúde Menstrual

Sabia que?

Em média, uma mulher pode:

- Menstruar desde os **13 anos até aos 51 anos, a cada 28 dias**, por um período de 3 a 7 dias;
- Ter cerca de **456 ciclos menstruais, em 38 anos**;
- Usar **10.000 produtos menstruais** na sua vida.

Contatos:

<https://www.farmaciasaude.com.pt/>
geral@farmaciasaude.com.pt
Avenida dos Combatentes da Grande Guerra, 689, Porto

U.PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

FARMÁCIA SAÚDE

Saúde Menstrual



Trabalho realizado no âmbito do Estágio Curricular 2022/2023 do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade do Porto pela Maria Inês Pinto Pereira

Saúde Menstrual

A **saúde menstrual** está diretamente relacionada com:

- O **conhecimento adequado do ciclo menstrual**– o normal é que um ciclo dure 28 dias, no entanto, pode haver diferenças consoante os ciclos;
- O **diagnóstico e tratamento de qualquer desconforto**– é importante ter em atenção à dor abdominal que sente ou então à quantidade de fluxo menstrual. Poderá ser indicativo de algum problema e necessitar de aconselhamento médico ou farmacêutico;
- O **cuidado com o corpo durante a menstruação**.

Cuidado com o corpo durante a menstruação:

Atualmente, existe uma variedade de produtos menstruais à disposição:

- Pensos Higiênicos (descartáveis e reutilizáveis);
- Tampões Higiênicos;
- Cuecas de Menstruação;
- Copos Menstruais.



O que é o copo menstrual?

- O copo menstrual é um recipiente que se introduz na vagina durante a menstruação para **recolher o fluxo menstrual**.

Quais são as vantagens do copo menstrual?

- Não absorve o sangue, apenas recolhe e armazena até o copo ser retirado e o conteúdo despejado;
- Pode ser **utilizado** por longos períodos, **até 12 horas**;
- Ao invés de descartar, **deve esterilizar o copo**, pelo menos, **1 vez por mês**;
- **Não interfere com o pH vaginal**;
- O seu material é **totalmente compatível** com o organismo;
- Não é necessário comprar 1 copo menstrual por mês. **1 copo menstrual pode durar até 10 anos**.



Anexo 2. Apresentação da Formação Interna- “O papel do farmacêutico na Ostomia”

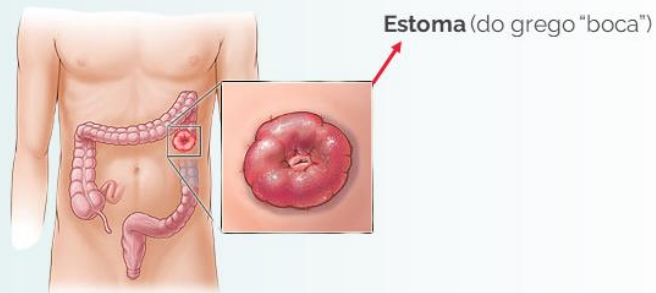


Índice	
1. Definição de ostomia e possíveis causas	d. Ostomias de Respiração
2. Tipos de ostomia e os seus cuidados	i. Traqueostomia
a. Sistema Digestivo Normal	ii. Dispositivos Médicos e Acessórios
b. Ostomias de Alimentação	iii. Cuidados na Traqueostomia
i. Gastrostomia	iv. Complicações com estoma
ii. Jejunostomia	3. Alimentação de um Doente Ostomizado
iii. Medicação	4. Medicação de um Doente Ostomizado
iv. Higiene e Manutenção	
c. Ostomias de Eliminação	
i. Ileostomia	
ii. Colostomia	
iii. Urostomia	
iv. Dispositivos Médicos e Acessórios	
v. Troca de Saco	
vi. Complicações com estoma	

2

1. Definição de ostomia

Criação cirúrgica de uma abertura que conecta um órgão interno à superfície da pele.



Pode ser **permanente** ou **temporária**, em casos, em que existe um seguimento do doente, há a remoção da ostomia e reconexão do órgão interno.

3

Possíveis Causas

Defeitos congênitos

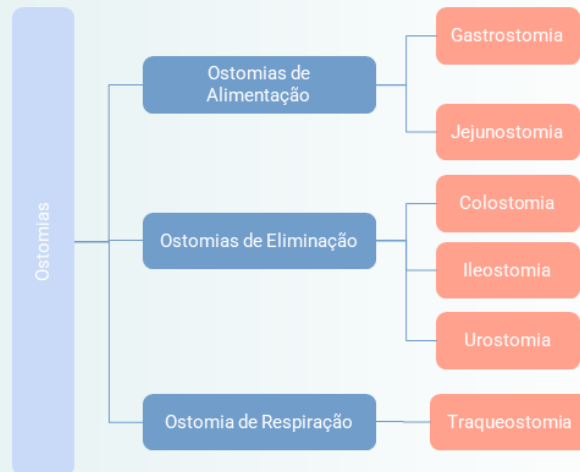
Câncer nos diferentes órgãos

Lesões e/ou obstruções nos diferentes órgãos

Doenças inflamatórias intestinais: Doença de Crohn e Colite Ulcerosa

4

2. Tipos de Ostomia e os seus Cuidados



5

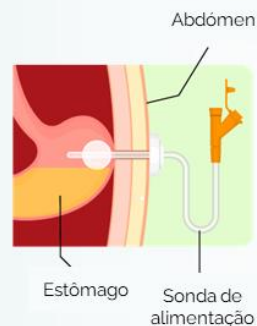
B. Ostomias de Alimentação

I. Gastrostomia

Abertura cirúrgica do abdômen com ligação ao estômago.

Pode decorrer de diferentes situações como:

- Distúrbios ao nível do Sistema Nervoso Central que afetam a deglutição ou que aumentam a probabilidade de aspiração de alimentos;
- Cancro;
- Distúrbios gastrointestinais que afetem a passagem dos alimentos pela boca, esófago até ao estômago.



6

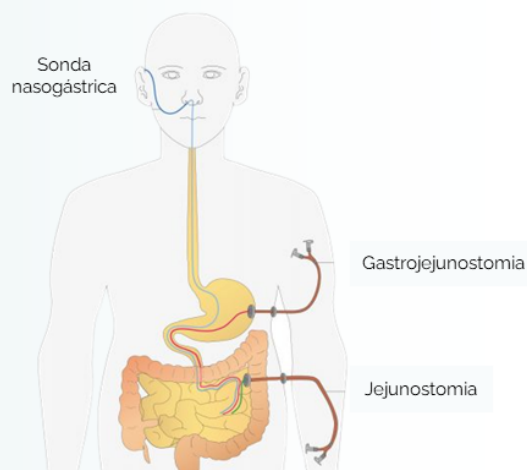
B. Ostomias de Alimentação

II. Jejunostomia

Abertura cirúrgica do abdômen com ligação ao intestino delgado.

Pode decorrer de diferentes situações como:

- Impossibilidade de realização de gastrostomia;
- Desnutrição proteica-calórica grave;
- Distúrbios ao nível do Sistema Nervoso Central; etc...



7

B. Ostomias de Alimentação

- A alimentação pode ser realizada com auxílio de uma seringa de alimentação, gravitacional ou com o auxílio de uma bomba perfusora;
- A alimentação por sonda pode ser realizada pelo próprio ou com ajuda de um cuidador;
- Deverá **sempre** administrar **água**, antes e depois, de cada refeição;
- Os alimentos a incluir na alimentação devem ser variados, bem triturados e diluídos para não obstruir a sonda;
- A alimentação deve ser fraccionada e repartida em **6 a 8 refeições por dia**, com uma administração de cerca de 200-250 ml (1/4L) de alimentos a cada refeição, à temperatura ambiente;
- A administração da alimentação deve ser na **posição de sentado ou em pé** e não deve se deitar num período de pelo menos 60 minutos após a refeição;
- Se estiver acamado deve ter a cabeceira da cama elevada pelo menos 30°, para facilitar a progressão dos alimentos e evitar a sensação de enfartamento. Uma almofada ajudará a conseguir este efeito;

8

B. Ostomias de Alimentação

Medicação

Preferencialmente em forma de **solução oral**:

Em caso de impossibilidade, os medicamentos devem ser **triturados, diluídos em água e administrados um de cada vez**.

A diluição deve ser feita na **menor quantidade de água possível**.

9

B. Ostomias de Alimentação

Higiene e Manutenção

- A sonda deve ser mantida junta ao corpo, de forma a evitar dobras e puxões;
- A sonda deve ser lavada diariamente durante a higiene corporal, de forma a manter-se limpa e seca;
 - Lavar com água morna e sabão neutro e secar com compressa, cotonete de algodão ou pano limpo;
- Deve mobilizar e rodar a sonda, uma vez por dia, para prevenir aderências e complicações;

10

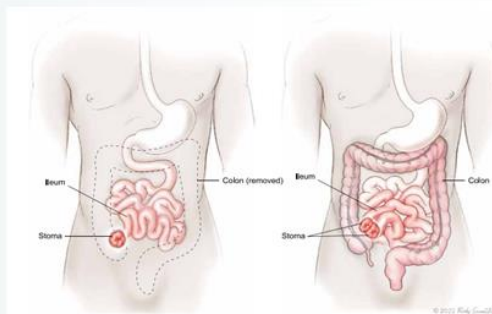
C. Ostomias de Eliminação

I. Ileostomia

Abertura cirúrgica do abdômen com ligação ao íleo, secção do intestino delgado.

Existem 2 tipos de Ileostomia:

- **Ileostomia terminal:** tem um estoma (abertura) e, geralmente, é redonda;
- **Ileostomia em alça:** tem 2 aberturas e, geralmente, é oval.



Ileostomia terminal

Ileostomia em alça

- Os efluentes da ileostomia são **altamente irritantes** para a pele, devido ao seu teor elevado em enzimas digestivas;
- As excreções são **líquidas/soltas** e, podem acontecer durante todo o dia e toda a noite, pelo que o saco deve ser esvaziado quando estiver de $\frac{1}{3}$ a meio cheio.

11

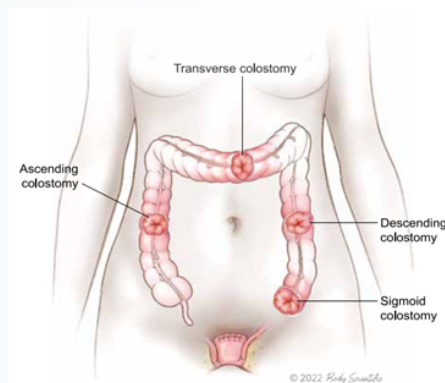
C. Ostomias de Eliminação

II. Colostomia

Abertura cirúrgica do abdômen com ligação ao cólon, porção do intestino grosso.

Consoante a patologia, a colostomia terá uma designação diferente, bem como a consistência do efluente:

- **Colostomia ascendente:** cólon ascendente; fezes soltas e muito irritantes.
- **Colostomia transversal:** cólon transversal; fezes semisólidas; ainda irritantes.
- **Colostomia descendente:** cólon descendente; consistência normal; não irritantes.



Número de excreções: 2-5 x/dia.

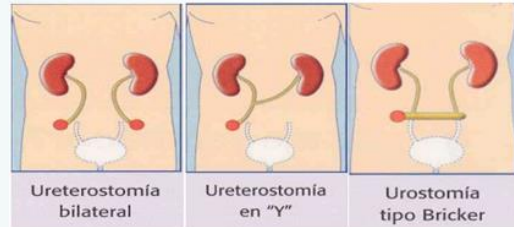
12

C. Ostomias de Eliminação

III. Urostomia

Abertura cirúrgica do abdômen com ligação a uma porção do íleo onde se encontram conectados os ureteres, ou com ligação aos ureteres.

- A causa mais comum é cancro na bexiga, no entanto, pode haver também a necessidade de realização de uma urostomia em doenças inflamatórias da bexiga, danos nos nervos (lesão no cordão umbilical) e defeitos congénitos (ex: espinha bífida).



13

C. Ostomias de Eliminação- Dispositivos Médicos

1

Sacos ou Bolsas

Recolha e armazenamento dos efluentes.

2

Barreira protetora ou Placa

Proteção da Pele periestomal

3

Acessórios

14

C. Ostomias de Eliminação- Dispositivos Médicos

1 Sacos ou Bolsas

Transparentes	Visualização do aspeto dos efluentes.
Opacos	Maior conforto no dia a dia.
Abertos/Drenáveis	Efluente Líquido.
Fechados	Efluente Sólido
Sistema de 1 peça	O saco inclui a barreira protetora.
Sistema de 2 peças	O saco encontra-se separado da barreira protetora.



15

C. Ostomias de Eliminação- Dispositivos Médicos

2 Barreira Protetora ou Placa

Convexa	Estoma retraído ou localizado entre pregas da pele.
Plana	Abdômen liso com estoma sobressalente da pele.
Pré-cortado	Tamanho já definido.
Recortável	Ajustado ao tamanho do estoma consoante a sua progressão.
Rígido	
Flexível	



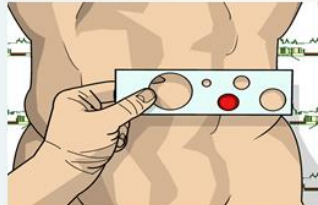
NOTA: Após cirurgia, os **estomas** encontram-se **inflamados** pelo que o saco deve ser adaptado até atingir o tamanho final (cerca de **6 semanas**);

16

C. Ostomias de Eliminação- Dispositivos Médicos

Como se recorta uma placa?

Com **tesoura de pontas redondas**, após medição do diâmetro do estoma, recorta-se no tamanho exato. Depois de cortar devemos passar um **dedo pela zona cortada** para verificar que se encontra liso e não tem nada que possa irritar.



17

C. Ostomias de Eliminação- Dispositivos Médicos

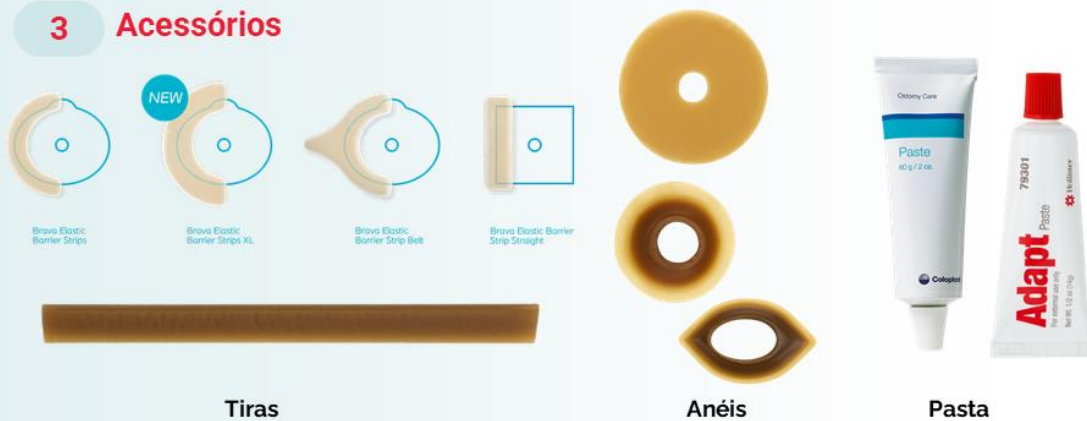
3 Acessórios

Pasta, Anéis, Tiras	Preenche espaços entre o estoma e a placa
Pó	Absorve humidade na pele periestomal
Spray de Barreira Cutânea	Forma uma barreira cutânea (2ª pele), protegendo de agressões
Spray Removedor	Facilita a remoção da placa. Ajuda a remover qualquer resto de adesivo
Cintos	Dá um maior suporte à bolsa
Desodorizantes	Neutraliza o odor.
Gelificante	Solidificam as fezes líquidas, no saco. Reduz as fugas. Neutraliza o odor.

18

C. Ostomias de Eliminação- Dispositivos Médicos

3 Acessórios



19

C. Ostomias de Eliminação- Dispositivos Médicos

3 Acessórios



20

C. Ostomias de Eliminação- Dispositivos Médicos

3 Acessórios



Spray Removedor



Cintos

21

C. Ostomias de Eliminação- Dispositivos Médicos

3 Acessórios



Desodorizantes



Filtro de carvão ativado

22

C. Ostomias de Eliminação- Dispositivos Médicos

3 Acessórios

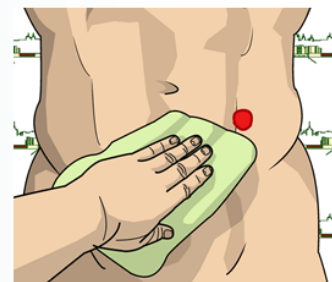


Gelificante

23

C. Ostomias de Eliminação- Troca de Saco

1. Trocar o saco sempre que está menos de meio cheio, quando existe uma fuga, sensação de desconforto ou ardor;
2. Reunir, previamente, o material necessário;
3. Retirar o saco e realizar a higiene da pele:
 - Lavar a pele com sabão neutro e uma esponja suave ou compressa TNT, com movimentos circulares;
 - Secar a pele com uma toalha suave ou compressa TNT
4. Se existirem pêlos na pele periestomal, fazer a depilação com uma tesoura de pontas redondas
5. Colocar o saco:
 - Colocar saco de uma peça
 - Colocar saco de duas peça



24

C. Ostomias de Eliminação- Troca de Saco

Saco de 1 peça

1. Ajustar a abertura do saco com o estoma e colocar delicadamente o sistema de bolsa sobre este
2. Aplicar o dispositivo de baixo para cima
3. Pressionar contra a pele
4. Com a ajuda do calor das mãos, adaptar corretamente a placa ao estoma
5. Durante a aplicação, manter uma leve pressão sobre o dispositivo, durante 30 segundos a um minuto

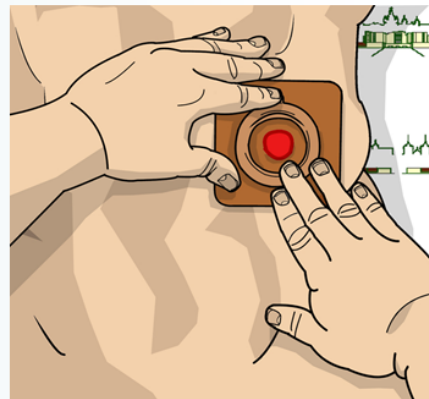


25

C. Ostomias de Eliminação- Troca de Saco

Saco de 2 peças

1. Colocar delicadamente a placa sobre o estoma e pressionar firmemente contra a pele
2. Posicionar o saco sobre o aro da placa
3. Encaixar o saco na placa, alinhando o aro do saco com o aro da placa
4. Assegurar que o saco fica bem preso



26

C. Ostomias de Eliminação- Sistema de drenagem noturna

1. Deixar uma pequena quantidade de urina na bolsa antes de anexar a bolsa de drenagem noturna para evitar a criação de um vácuo no sistema;
2. Colocar a bolsa de drenagem noturna no final da cama para evitar a torção do sistema, durante a noite;



27

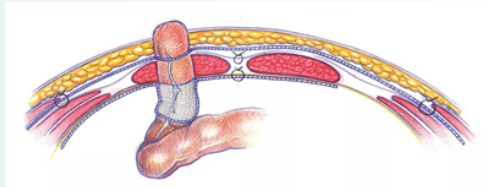
C. Ostomias de Eliminação- Troca de Saco

- Sempre que estiver a provocar ardor ou comichão, o sistema de ostomia deve ser retirado e deve ser colocado um novo. Outras situações são:
 - **Atividade Física**, devido à sudorese;
 - **Alergias**: se houver uma alérgica a adesivos, barreiras de pele, pasta, fita ou bolsa material. (Podem ser semanas, meses ou mesmo anos após o início de utilização de um produto, pois o corpo pode tornar-se gradualmente sensibilizado.)
 - **Dieta**: As influências dietéticas também podem contribuir para um menor tempo de uso. Por exemplo, alguns alimentos causam saída aquosa e saída aquosa é geralmente mais difícil de conter.
 - **Pêlo**: O excesso de pêlos ao redor do estoma pode interferir na barreira da pele e causar dor ao removê-lo. Desta forma, o pêlo naquela zona deve ser aparado.
 - **Pele**: cicatrizes, alterações no peso ou na forma do corpo perto do estoma afetam a colocação da barreira no estoma.

28

C. Ostomias de Eliminação- Complicações com estoma

- **Hérnia:** Consiste na formação de uma protuberância ao redor do estoma, devido a uma força feita pelo intestino contra a parede do abdômen.
 - Podemos indicar uma massagem no local da hérnia em direção ao interior do abdômen e eventual necessidade de usar uma cinta abdominal. De qualquer das formas, deve consultar o médico.



29

C. Ostomias de Eliminação- Complicações com estoma

- **Retração do estoma:** Consiste na retração do estoma, fica abaixo da superfície da pele.
 - Devemos encaminhar para o médico.



30

C. Ostomias de Eliminação - Complicações com estoma

- **Prolapso do estoma:** Consiste no prolapso do estoma.
 - Devemos encaminhar para o médico.



31

C. Ostomias de Eliminação - Complicações com estoma

- **Edema**
- **Hemorragia periestomal**
- **Necrose**, observando-se uma alteração na coloração da mucosa do estoma
- **Deiscência da sutura mucocutânea** na qual o estoma se desinsere, parcial ou totalmente, da pele e da parede abdominal
- **Infeção**, que pode ser desde uma inflamação periestomal até à formação de um abscesso, que se manifesta pela presença de dor



Podemos ajudar em todas as situações mas dependendo das mesmas pode haver a necessidade de encaminhar para o médico.

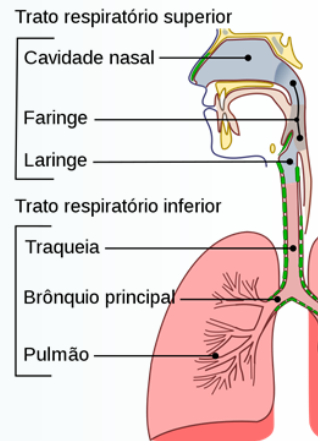
32

D. Ostomias de Respiração

Sistema Respiratório

1. Nariz e Boca
2. Faringe
3. Laringe
4. Traqueia
5. Pulmões

Este caminho permite que o ar seja **aquecido, limpo e humedecido**.

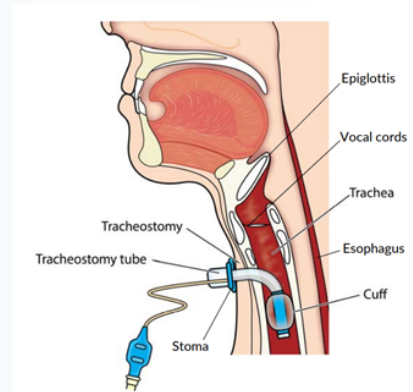


33

D. Ostomias de Respiração

I. Traqueostomia

- Consiste numa abertura realizada na zona do pescoço que conecta à traqueia com a **função de respiração**. Desta forma, a respiração ocorrerá naquela zona e irá diretamente pelos pulmões, ao invés, de respiração pela boca ou nariz. Assim, **não temos a função do nariz de aquecer, limpar e humedecer o ar**. Além disso, é necessário cuidados redobrados na alimentação para que os alimentos e bebidas não entrem nos pulmões-aspiração.



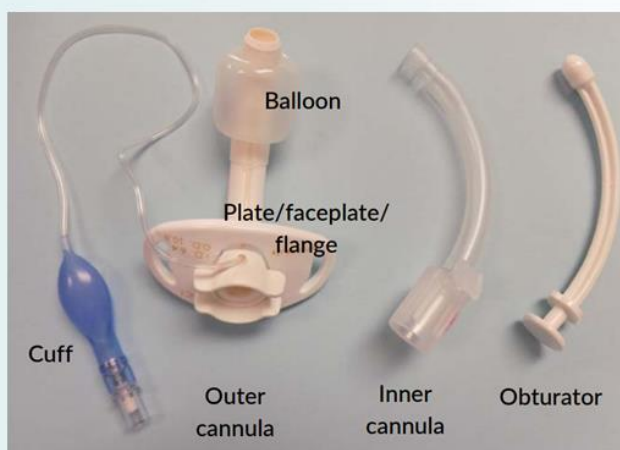
34

D. Ostomias de Respiração - Dispositivos Médicos

Cânula Externa	Encaixa no estoma e permite que este se mantenha aberto; é fixo.
Cânula Interna	Encaixa na cânula externa e pode ser retirado para que seja limpo.
Obturador	Um guia de plástico firme usado para inserir a cânula externa na traqueia. Usado apenas quando cânula externa é trocada.
Fita ou nastro	Fita que permite a fixação da cânula externa.
Filtro permutador de calor e humidade	Permite aquecer e humedecer o ar.
Compressas estéreis	Limpeza e Proteção da pele periestomal.

35

D. Ostomias de Respiração - Dispositivos Médicos



Fita ou nastro

36

D. Ostomias de Respiração - Dispositivos Médicos

Ventilador	Fornecer oxigénio, em casos em que o traqueostomizado não consiga respirar. Poderá ser portátil.
Máquina de sucção	Remover o muco



37

D. Ostomias de Respiração - Cuidados na Traqueostomia

Limpeza frequente da cânula interna (4x/dia)

1. A limpeza deve ser feita, se possível, antes da alimentação, pois poderão ocorrer acessos de tosse durante a saída e colocação da cânula interna
2. Lavar bem as mãos antes e depois de realizar a limpeza, para evitar infeções. Utilizar luvas descartáveis (no caso de ser um familiar ou cuidador)
3. O doente deve estar confortável, na posição sentado ou com a cabeceira da cama bem elevada durante a limpeza
4. Retirar a cânula interna
5. Realizar a limpeza com água corrente, utilizando sabão neutro e escova fina ou uma pinça e compressas, para retirar toda a secreção acumulada, tanto por dentro como por fora
6. Enxaguar bem para retirar todo o sabão
7. Secar a cânula interna, com compressas estéreis.

38

D. Ostomias de Respiração - Cuidados na Traqueostomia

Limpeza frequente da cânula interna (4x/dia)

8. Recolocar a cânula interna na cânula externa e girar o conector até travar (caso possua travão giratório)
9. Se a cânula interna sair acidentalmente e cair no chão, realizar a limpeza novamente,, conforme descrito



39

D. Ostomias de Respiração - Cuidados na Traqueostomia

Limpeza da pele periestomal (1x/dia)

1. Higienizar a pele próxima à abertura da traqueostomia, atrás e ao redor da placa de fixação, usando compressas e cotonetes humedecidos com água morna, sem deixar que ela escorra para dentro da abertura do pescoço, retirando toda a sujidade
2. Limpar da mesma maneira a placa de fixação, com cuidado para não deslocar a cânula
3. Secar bem toda a pele, atrás e ao redor da placa, com compressa e cotonetes
4. Higienizar a região do pescoço com água morna e sabão neutro, retirando todo o sabão e secando bem o local
5. Para proteger a pele, colocar uma compressa



40

D. Ostomias de Respiração - Complicações com o estoma

- Saída total ou parcial da cânula externa
- Dificuldade em retirar ou colocar a cânula interna durante a limpeza
- Problemas ou danos na cânula
- Febre ou dor
- Dificuldade em respirar
- Secreção muito grossa que dificulta a respiração
- Aumento considerável na quantidade de secreção
- Saída de saliva, alimentos ou líquidos ao redor ou pela traqueostomia
- Engasgo ou tosse durante a alimentação ou ingestão de líquidos
- Saída de sangue pela traqueostomia
- Inchaço do pescoço e face
- Vermelhidão intensa ou danos na pele, na região da traqueostomia
- Cheiro forte e desagradável nas secreções

41

3. Alimentação de um Doente Ostomizado

- Alimentação variada e equilibrada;
- 6-8 refeições por dia;
- Elevada ingestão de água;



42

3. Alimentação de um Doente Ostomizado

Produção de gases:

- Álcool
- Brócolos
- Couve-bruxelas
- Couve-flor
- Repolho
- Bebidas gaseificadas
- Mascar pastilhas elásticas
- Leite e derivados
- Pepino
- Ovos
- Leguminosas
- Melões
- Nozes
- Cebolas
- Pickles
- Comidas picantes
- Rabanete
- Produtos de soja

Produção de odor:

- Espargos
- Brócolos
- Couve-bruxelas
- Repolho
- Couve-flor
- Ovos
- Alimentos ricos em gordura
- Alho
- Leguminosas
- Cebolas
- Alimentos Fumados
- Queijos Fortes

Controlo de odor:

- Consumir probióticos, ajudam na digestão;
- Comer menos, mas de forma mais frequente;
- Hidratar-se bem e evitar a obstipação;
- Utilizar acessórios de ostomia que reduzam o odor.

Alteração da cor dos efluentes:

- Espargos;
- Beterraba;
- Corantes Alimentares;
- Suplementos de ferro;
- Geleia Vermelha;
- Molho de tomate.

43

3. Alimentação de um Doente Ostomizado

Produção de fezes líquidas, diarreia:

- Bebidas alcoólicas;
- Sumos de maçã e sumos de ameixa;
- Feijão cozido;
- Chocolate;
- Frutas frescas e cruas;
- Vegetais frescos e crus;
- Alimentos fritos ou picantes;
- Bebidas açucaradas;
- Vegetais com folhas verdes;
- Leite e queijo (se for intolerante à lactose).

O que comer de forma a aumentar a consistência das fezes:

- Papas de maçã;
- Bananas;
- Arroz branco cozido ou noodles;
- Manteiga de amendoim cremosa;
- Cereais (aveia, trigo, arroz);
- *Marshmallows*;
- Pão branco;
- Iogurte;
- Torradas;
- Bolachas simples;
- Pudim de tapioca;
- Batatas sem casca.

44

3. Alimentação de um Doente Ostomizado

Bloqueio do estoma:

- Repolho (fresco, cru ou cozinhado);
- Couve-flor (crua);
- Aipo;
- Coco;
- Milho;
- Frutas desidratadas;
- Cogumelos;
- Nozes e sementes;
- Sementes de citrinos;
- Pipocas;
- Pele de frutas frescas (por exemplo, de maçã e uvas).

Alívio de obstipação:

- Sumos de fruta;
- Frutas frescas, cruas ou cozinhadas;
- Aveia;
- Ameixas;
- Passas de uva;
- Vegetais frescos, crus ou cozinhados;
- Água;
- Bebidas quentes;
- Sopas quentes;
- Grãos integrais.

45

4. Medicação de um Doente Ostomizado

Grupos de Medicamentos	Interação na Ostomia
Antiácidos	Colostomia: Medicamentos que contenham alumínio podem provocar obstipação; Ileostomia: Medicamentos que contenham magnésio podem provocar diarreia; Urostomia: Medicamentos que contenham cálcio podem provocar cristais de cálcio;
Antibióticos	Colostomia: Podem desequilibrar a microflora intestinal, podendo provocar diarreia; Ileostomia: Podem levar a diarreia com risco de desidratação. Urostomia: - Podem levar a um forte odor.
Anticoncepcionais orais	Colostomia: - Ileostomia: Podem não ser totalmente absorvidos. Urostomia: -

46

4. Medicação de um Doente Ostomizado

Grupos de Medicamentos	Interação na Ostomia
Corticosteróides	Colostomia, Ileostomia e Urostomia: Retenção de sódio.
Diuréticos	Colostomia: - Ileostomia: Podem levar a desequilíbrio eletrolítico. Urostomia: Aumentam o fluxo de urina, podendo levar a desequilíbrio eletrolítico
Antiinflamatórios não esteóides	Colostomia, Ileostomia e Urostomia: Podem provocar dor e, como tal, não devem ser tomados num estômago vazio.

47

4. Medicação de um Doente Ostomizado

Grupos de Medicamentos	Interação na Ostomia
Vitaminas	Colostomia e Ileostomia: A forma farmacêutica líquida é a mais adequada. O complexo de Vitamina B pode causar odor. Urostomia: A forma de cápsulas ou comprimidos é adequada. O complexo de Vitamina B pode causar odor.

48



49

**Obrigada pela
vossa atenção!**

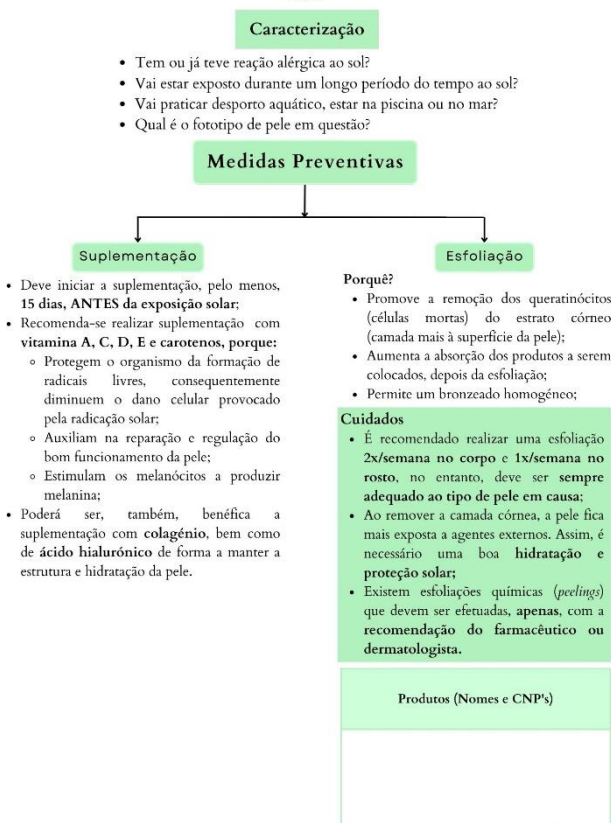
Estou disponível para esclarecer qualquer
questão!



50

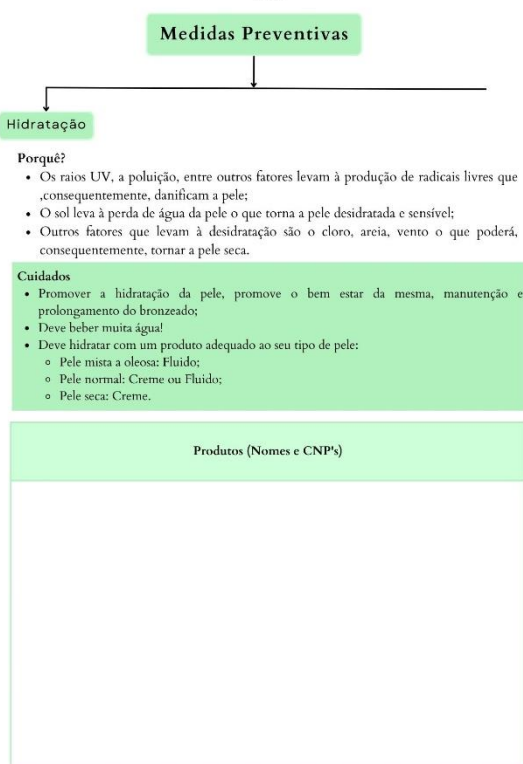
Anexo 3. Fluxograma de Preparação e Cuidados da pele para o Sol.

Fluxograma de Indicação Farmacêutica- Cuidados da pele para o Sol

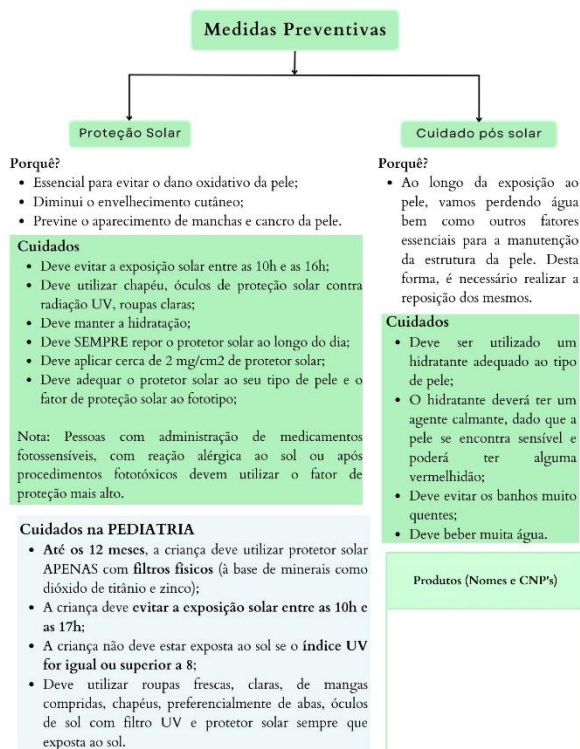


Suplementação	Produtos (Nomes e CNP's)
BioActivo	BioActivo Caroteno: 7350470 (cápsulas) ◦ O beta-caroteno é convertido em vitamina A, pelo organismo. A vitamina A ajuda a preparar a pele para a exposição solar.
Lierac	Lierac Sunissime Cápsulas Bronzeadoras: 7773226 (cápsulas) ◦ Vitamina E e selénio, concentrado antioxidante que protege as células do stress oxidativo; ◦ Óleo de cenoura, beta-caroteno de algas vermelhas, oleoresina de tomate e extrato de pétala de cravo da índia concentrado em luteína, concentrado carotenóide; ◦ Óleo de aceitona, óleo de borragem e extrato de cúrcuma.
Biocyte	Biocyte Terracotta Solar: 7022140 (cápsulas) ◦ Melanina: ajuda a bronzear a pele e atua como uma barreira de proteção natural da pele contra os danos causados pelo sol; ◦ Cobre e L-tirosina: contribuem para a pigmentação normal da pele e para a proteção das células contra o stress oxidativo
Arkopharma	ARKOSOL Preparador Solar: 7121822 (gomos) ◦ Selénio e Vitamina E: antioxidantes; ◦ Cobre: pigmentação normal da pele.
Cantabria labs	Heliocare 360° D Plus Cápsulas: 6457705 (cápsulas) ◦ Tecnologia <i>Fernblock</i>: ajuda a reparar os danos provocados pelo sol na pele; ◦ Nicotinamida e vitamina D: contribuem para o normal funcionamento do sistema imunitário e para a manutenção da pele e mucosas normais; ◦ Vitamina E: antioxidante que ajuda a prevenir o fotoenvelhecimento. Heliocare Cápsulas Oraais: 7351197 ◦ Tecnologia <i>Fernblock</i>; ◦ Chá verde: reduz os efeitos adversos na pele pela exposição aos raios UV; ◦ Betacaroteno: ajuda a preparar a pele para a exposição solar, promovendo um bronzeado mais bonito. Heliocare Ultra D Cápsulas Oraais: 7376400 ◦ Tecnologia <i>Fernblock</i>; ◦ Vitaminas C e E: antioxidantes; ◦ Lipoceno e a luteína: preparam a pele para o sol e promovem um bronzeado mais bonito; ◦ Vitamina D: normal funcionamento do sistema imunitário.

Fluxograma de Indicação Farmacêutica- Cuidados da pele para o Sol



Fluxograma de Indicação Farmacêutica- Cuidados da pele para o Sol



Fototipo	Aparência	Reação à exposição solar	Recomendação FPS
I	Pele muito branca, cabelo ruivo ou loiro, olhos claros e frequentemente sardas	Queima facilmente, nunca bronzeia	FPS50
II	Pele branca, olhos claros, cabelo claro	Queima facilmente, bronzeia muito pouco	FPS50
III	Pele clara, olhos e cabelos de cor variável	Queima pouco e bronzeia gradualmente	FPS30 ou FPS50
IV	Pele moderadamente pigmentada a muito pigmentada	Raramente queima e bronzeia com facilidade	FPS15 ou maior
V	Escura ou do Sudoeste Asiático	Não queima e bronzeia	FPS15 ou maior
VI	Muito Escura	Bronzeia facilmente	FPS15 ou maior

Produtos (Nomes e CNP's)

Anexo 4. Formações realizadas durante o período de estágio curricular na Farmácia Saúde.

Data	Entidade	Assunto	Duração
30/01/2023	Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto	Seminário: Preparação Individualizada da Medicação (PIM) da Teoria à Prática	2h
06/03/2023	Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto	Principais Patologias de Pele na Farmácia Comunitária - Aconselhamento em Dermocosmética	2h
03/04/2023	Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto	Webinar: “Mitos e Desafios no Tratamento da Alergia”	2h
05/04/2023	Mylan	Apresentação Allergodil, BrufenAct, BrufenOn, BrufenLIQ	30 min
26/04/2023	Caudalie	Apresentação das Gamas: Vinoperfect, Vinopure, Vinosource-Hydra, Premier Cru, Vinergetic C+, Resveratrol-Lift, Vinoclean, Vinosculpt, Vinotherapist, Vinosun Protect	2h30
08/05/2023	Academia Mais	Mobilidade & Bem-Estar- Módulo III Podologia	3h
22/05/2023	GlobalVet e Espaço Animal	3 P«s: Pele, Pelo e Parasitas- casos práticos	2h
23/05/2023	UACADEMY	Formação Uriage U.Learn Cosmética	3h
24/05/2023	Escola de Pós-Graduação em Saúde e Gestão	WEBINAR ESTEVE - O Contributo da Farmácia na melhoria da qualidade do sono	2h
25/05/2023	Escola de Pós-Graduação em Saúde e Gestão	WEBINAR DAVI - Mitos e Verdades na Abordagem da Otite	2h
30/05/2023	Escola de Pós-Graduação em Saúde e Gestão	WEBINAR HALEON – Gestão da Dor Musculoesquelética na Farmácia	2h
01/06/2023	Escola de Pós-Graduação em Saúde e Gestão	WEBINAR GSK – Dispositivos Inalatórios: para quê complicar quando podemos simplificar?	2h
22/06/2023	Escola de Pós-Graduação em Saúde e Gestão	WEBINAR Nutricia- As fórmulas HÁ são desadequadas, e agora?	2h
27/06/2023	Escola de Pós-Graduação em Saúde e Gestão	WEBINAR Sanofi- “Acha que já sabe tudo sobre a Obstipação? Saiba como ajudar na sua farmácia!”	2h

Anexo 5. Apresentação da Formação Interna - “Opções Terapêuticas na Artrite Reumatóide”



Índice

- 01** Definição de Artrite Reumatóide
- 02** Etiologia da Artrite Reumatóide
- 03** Mecanismo Patofisiológico
- 04** Sintomatologia
- 05** Diagnóstico
- 06** Terapêutica Não Farmacológica e Terapêutica Farmacológica
- 07** Papel do farmacêutico



Definição

- **Doença crónica associada a um processo inflamatório;**
- Em primeiro lugar, manifesta-se por poliartrite inflamatória simétrica nas **pequenas articulações** (mãos e pés) e, a longo prazo, afeta articulações maiores e, consequentemente, órgãos como o coração, rins, pulmões, entre outros.

Table 2 Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs) in Portugal, overall and stratified by gender

	Total prevalence (95% CI) n=3877	Women (95% CI) n=2630	Men (95% CI) n=1247
Low back pain (n=1393)	26.4% (23.3% to 29.5%)	29.6% (25.8% to 33.5%)	22.8% (17.9% to 27.8%)
Periarticular disease (n=929)	15.8% (13.5% to 18.0%)	19.1% (16.2% to 22.0%)	12.0% (8.4% to 15.6%)
Knee osteoarthritis (n=981)	12.4% (11.0% to 13.8%)	15.8% (13.7% to 18.0%)	8.6% (6.9% to 10.3%)
Osteoporosis (n=858)	10.2% (9.00% to 11.3%)	17.0% (14.7% to 19.2%)	2.6% (1.9% to 3.4%)
Hand osteoarthritis (n=625)	8.7% (7.5% to 9.9%)	13.8% (11.6% to 15.9%)	3.2% (2.2% to 4.1%)
Hip osteoarthritis (n=199)	2.9% (2.3% to 3.6%)	3.0% (2.3% to 3.7%)	2.9% (1.7% to 4.1%)
Fibromyalgia n=149)	1.7% (1.3% to 2.1%)	3.1% (2.4% to 3.9%)	0.0% (-0.0% to 0.2%)
Spondyloarthritis (n=92)	1.6% (1.2% to 2.1%)	2.0% (1.3% to 2.7%)	1.2% (0.7% to 1.8%)
Gout (n=92)	1.3% (1.0% to 1.6%)	0.1% (-0.0% to 0.2%)	2.6% (1.9% to 3.3%)
Rheumatoid arthritis (n=61)	0.7% (0.5% to 0.9%)	1.2% (0.8% to 1.5%)	0.3% (0.1% to 0.4%)
SLE (n=13)	0.1% (0.1% to 0.2%)	0.2% (0.1% to 0.4%)	0.0% (-0.0% to 0.1%)
Polymyalgia rheumatica (n=8)	0.1% (0.0% to 0.2%)	0.13% (0.0% to 0.2%)	0.1% (-0.0% to 0.2%)

The sample was calculated considering a minimum prevalence of 0.5%.¹⁸ For rare diseases the estimated number of Portuguese participants with the disease could be overestimated.
RMD, rheumatic and musculoskeletal disease; SLE, systemic lupus erythematosus.

Branco JC, et al. RMD Open 2016;2:e000166. doi:10.1136/rmdopen-2015-000166

3

Etiologia

01

Fatores Genéticos

- **Marcadores de Suscetibilidade Genética:** HLA1-DRB1 (complexo de histocompatibilidade, de classe II, cadeia beta) e o HLA-DR4;
- Mutação no gene PTPN22;
- Alterações nas vias de co-estimulação, na ativação do sistema imune inato, na sinalização de citocinas;

02

Fatores Ambientais

- Tabagismo;
- Obesidade;
- Exposição à luz UV;
- Hormonas Sexuais;
- Drogas de Abuso;
- Alterações no microbioma oral, intestinal e pulmonar;
- Periodontite;
- Infecções.

03

Fatores Epigenéticos

- Metilação de ADN;
 - Modificação de histonas
 - Modificação de ARN's não codificantes;
- ↓
- Alterações na regulação de expressão genética

01

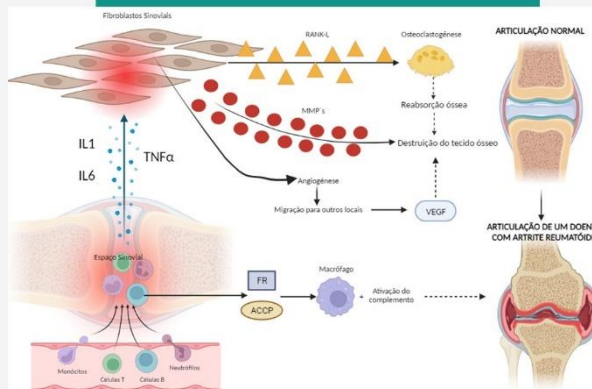
03

02

AR

4

Mecanismo Patofisiológico



• Inflamação no espaço sinovial

- Ativação de uma resposta autoimune nas articulações
- Recrutamento de células apresentadoras de antígenos (células B, células T, monócitos, neutrófilos)
- Expressão de citocinas (TNF- α , IL-1, IL-6)
- Inflamação
- Estimulação de fibroblastos sinoviais

2. Consequências da Inflamação

- Produção de metaloproteinases (MMP's) -> Destruição de tecido ósseo
- Migração dos fibroblastos para outros locais, devido à angiogênese, com manifestação simétrica da patologia
- Estimulação de RANK-L -> Promoção de Osteoclastogênese e reabsorção óssea -> Destruição do tecido ósseo
- Formação de imunocomplexos (FR e ACCP) -> Ativação do complemento -> Osteoclastogênese e Manutenção da resposta inflamatória

5

Sintomatologia inicial

Físicos:

Fadiga

Rigidez matinal

Sensação de gripe

Tumefacção e sensibilidade das articulações

Bioquímicos

Elevada velocidade de sedimentação eritrocitária

Elevados níveis de proteína C-reativa (PCR)

Sintomatologia tardia

Nódulos pulmonares	Ceratoconjuntivite	Perda de amplitude de movimento
Doença pulmonar intersticial	Aterosclerose	Nódulos Reumáticos
Linfomas	Patologias Hematológicas	Desalinhamento articular
Vasculite em artérias de pequeno e médio calibre	Desalinhamento articular	

DIAGNÓSTICO

Critérios de Classificação da AR, segundo ACR/EULAR, 2010		Pontuação (Score)
A. Envolvimento Articular (tumefação da articulação ou sensibilidade ao exame, com confirmação por imagem de sinovite)	1 articulação grande	0
	2 a 10 articulações grandes	1
	1 a 3 articulações pequenas (com ou sem o envolvimento de articulações grandes)	2
	4 a 10 articulações pequenas (com ou sem o envolvimento de articulações grandes)	3
	> 10 articulações (com, pelo menos, 1 articulação pequena)	5

Notas: Considera-se como uma articulação grande os ombros, cotovelos, anca, joelhos e tornozelos. Considera-se como uma articulação pequena as articulações metacarpofalângicas, articulações interfalângicas proximais, segunda a quinta articulações metatarsofalângicas, articulações interfalângicas do polegar e punhos.

DIAGNÓSTICO

Critérios de Classificação da AR, segundo ACR/EULAR, 2010		Pontuação (Score)
B. Serologia (pelo menos, um resultado de um teste)	FR e ACCP negativo (valores inferiores ao limite normal)	0
	FR e ACCP baixo-positivo (valores iguais ou superiores ao limite normal mas inferiores a 3x o limite normal)	2
	FR e ACCP alto-positivo (valores iguais ou superiores ao limite normal)	3
C. Marcadores de Fase Aguda (pelo menos, um resultado de um teste)	PCR e velocidade de sedimentação eritrocitária normal	0
	PCR e velocidade de sedimentação eritrocitária anormal	1

9

DIAGNÓSTICO

Critérios de Classificação da AR, segundo ACR/EULAR, 2010		Pontuação (Score)
D. Duração dos sintomas	< 6 semanas	0
	≥ 6 semanas	1

Notas: Considera-se como a duração dos sintomas, o período em que o doente sentiu os sintomas de sinovite nas articulações.

DIAGNÓSTICO DE AR SE SCORE ≥ 6

10

Medidas Não Farmacológicas

Repouso

Terapia Ocupacional

Eliminação de fatores de risco

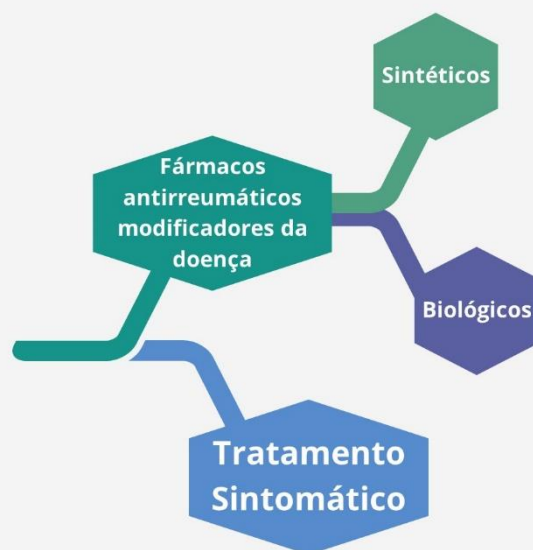
Exercício Físico direcionado

Cirurgia

Suplementação com ômega-3

11

Medidas Farmacológicas



12

Tratamento Sintomático

AINES

- Inibição da COX-1 e/ou COX-2
- Inibição da formação de prostaglandinas pró-inflamatórias do metabolismo do ácido araquidônico
- Interrupção da cascata de inflamação

Exemplos: Ibuprofeno, Naproxeno, Diclofenac, Etoricoxib, Celecoxib...

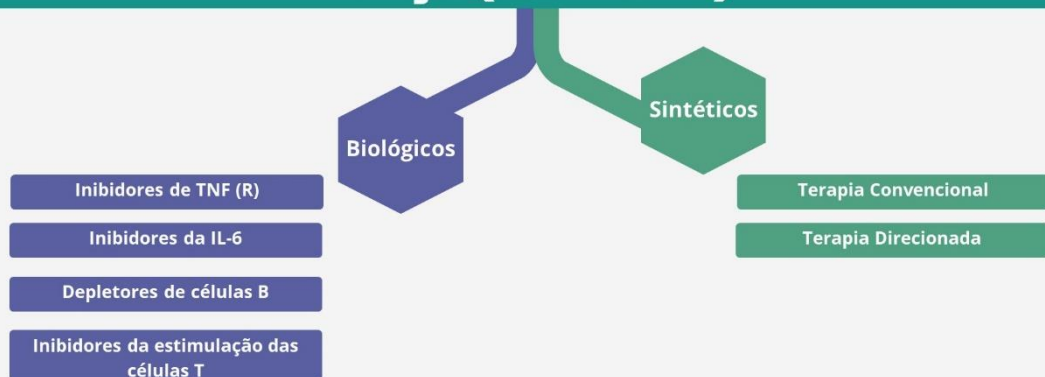
Glucocorticoides

- Inibição da síntese de citocinas, quimiocinas, enzimas inflamatórias e moléculas de adesão ao recetor citosólico, bem como a inibição da sua migração.

Exemplos: Prednisolona, Budesonida.

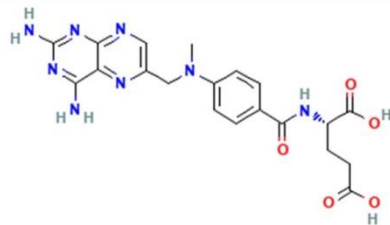
13

Fármacos Antirreumáticos Modificadores da Doença (DMARD's)



14

DMARDs Sintéticos Convencionais



Metotrexato (ácido 4-amino-4-desoxi-N-10-metilpteroilglutâmico)

Dose inicial: 7,5 mg

Aumento gradual da dose, semanalmente de 2,5 mg

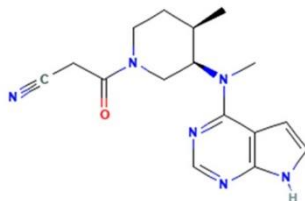
Dose máxima semanal: 25mg

Mecanismos de ação:

- Antagonismo do folato;
- Inibição de citocinas pro-inflamatórias;
- Efeitos na produção de poliaminas;
- Efeitos da acumulação de adenosina.

15

DMARDs Sintéticos Direcionados



Tofacitinib

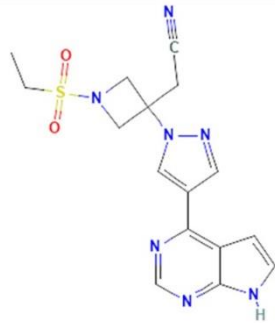
Posologia recomendada: 5 mg, 2x/dia

Mecanismos de ação:

- Inibição da JAK1, JAK2, JAK 3 e, em menor extensão a TYK2.

16

DMARDs Sintéticos Direcionados



Baricitinib

Posologia recomendada: 4 mg, 1x/dia

Mecanismos de ação:

- Inibição da JAK1 e JAK2.

17

DMARD's Biológicos

Inibidores de TNF(R)

Infliximab

- Inibe a forma solúvel e transmembranar do TNF α , com elevada afinidade;
- Administração IV, em concomitância com o MTX;
 - **Dose inicial:** 3mg/kg pc.
 - Administrar 2 e 6 semanas após a primeira administração e, posteriormente, em intervalos de 8 semanas

Adalimumab

- Bloqueia os receptores TNF p55 e p75 da superfície celular;
- Administração SC, em concomitância com o MTX;
 - **Dose:** 40mg, toma única.

Certolizumab

- Neutraliza seletivamente o TNF α ;
- Administração SC, em concomitância com o MTX;
 - **Dose inicial:** 400 mg divididos em 2 injeções;
 - **Dose de manutenção:** 200 mg, a cada 2 semanas.

Etanercept

- Inibição competitiva da ligação do TNF ao seu recetor na superfície celular;
- Administração IV;
- **Dose:** 25 mg, duas vezes por semana ou 50 mg, uma vez por semana.

18

DMARD's Biológicos

Inibidor de interleucina 6 (IL-6)

Tocilizumab

- Bloqueia a sinalização pró-inflamatória induzida pela IL-6;
- **Dose:** 8 mg/kg pc, de 4 em 4 semanas.

Depletor de células B

Rituximab

- Impede o desenvolvimento de células B, por bloqueio do canal de cálcio membranas importante no desenvolvimento das células B;
- Administração IV
- **Dose:** 100 mg, de 2 em 2 semanas.
- Deve repetir o ciclo a cada 24 semanas.

Fármaco Inibidor da Co-estimulação de células T

Abatacept

- Ligação a CD80 ou CD86 das células apresentadoras de antígenos ativadas e, consequente, inibição da ativação de linfócitos T.
- Administração IV
- **Dose:** 10 mg/kg pc
- Deve repetir 2 e 4 semanas após a 1ª administração e posteriormente a cada 4 semanas.

19

O papel do farmacêutico

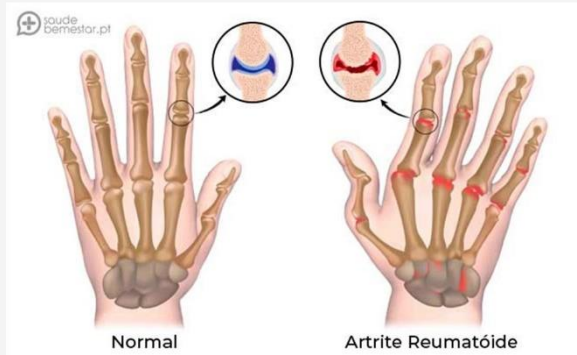
- Identificação de sinais e sintomas da patologia;
- Encaminhamento para o médico;
- Dispensação e acompanhamento terapêutico.



20

OBRIGADA PELA VOSSA ATENÇÃO!

Estou disponível para esclarecer qualquer questão!





RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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