

**U. PORTO**



FACULDADE DE FARMÁCIA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

# RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO  
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**Inês Beatriz Teixeira Avelino**

**M**

2023-2024

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

# Relatório de Estágio Curricular

**Inês Beatriz Teixeira Avelino**

**Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari**

janeiro de 2023 a abril de 2023

**Farmácia Queija Ferreira**

maio de 2023 a agosto de 2023

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

Orientador: Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr. Gabriella Carmelita

Monitor Farmácia Comunitária: Dr. Carlos Queija Ferreira

junho de 2024

## **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, 3 de junho de 2024

**Inês Beatriz Teixeira Avelino**

## Resumo

Este relatório foi elaborado no âmbito da unidade curricular Estágio, sendo uma das componentes de avaliação para conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e constitui o último passo para a obtenção do grau de Mestre da respetiva área.

O estágio curricular teve a duração de 6 meses, sendo que teve início na farmácia hospitalar do *Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari*, em Sardenha, Itália, ao abrigo do Programa Erasmus+ (janeiro a abril de 2023) e foi concluído na Farmácia Queija Ferreira (maio a agosto de 2023).

Estruturalmente, o relatório encontra-se dividido em duas partes. A primeira é denominada de “Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular”, na qual são retratadas algumas das atividades desempenhadas no domínio da profissão farmacêutica e encontra-se subdividida em duas secções: A e B. Na secção A, referente ao estágio em farmácia comunitária, as atividades relacionam-se com a preparação de um manipulado de uma suspensão oral de fenobarbital, a deteção de uma interação entre amoxicilina/ácido clavulânico e etinilestradiol e a dispensa em proximidade do fármaco hospitalar anastrozol. Ao nível da secção B, sobre o estágio em farmácia hospitalar, as atividades em destaque abrangem o uso do risdiplam na atrofia muscular espinal, a preparação de uma solução oral de propranolol para uso pediátrico e a dispensa de migalastat em regime ambulatorio. Adicionalmente, ambas as secções contêm uma breve contextualização e descrição de atividades gerais desempenhadas no decorrer do estágio. A segunda parte, denominada de “Temas de desenvolvimento”, aborda em maior profundidade e com maior rigor científico dois projetos elaborados, pertinentes para o local de estágio em farmácia comunitária, sendo estes “Eixo intestino-cérebro e o uso de probióticos como adjuvante no tratamento da depressão” e “Dor Irruptiva Oncológica”.

No decorrer do período de estágio e elaboração do relatório, foi-me permitido adquirir novos conhecimentos, aprimorar certas capacidades e compreender a importância do papel do Farmacêutico em diversas áreas.

## Agradecimentos

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, ao pessoal docente e não docente, por me terem feito sentir em casa durante estes 5 anos, um adeus que dói tanto.

Ao Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimoz, por me guiar aos longo destes meses de estágio. Ao Professor Dr. Agostinho Almeida e Dra. Maria Lucília Rocha, pela oportunidade de realizar o programa Erasmus+, foi uma experiência inesquecível.

Ao *Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari*, em especial à Dra. Gabriella Carmelita e ao Dr. Antonio Solinas, por me terem acompanhado e por me terem dado a conhecer a realidade italiana de farmácia hospitalar.

À Bruna, que partiu comigo à descoberta da Sardenha e de Itália, mais uma aventura que somámos à nossa amizade, obrigada por seres o meu apoio e companhia nestes 3 meses. À Marta, pelos inumeráveis “*in bocca al lupo*”, por ser a nossa tradutora e por nos ter dado a conhecer o melhor da Sardenha, a quem deixámos um bocadinho de Portugal para recordar.

Ao Dr. Carlos Queija Ferreira e a toda a equipa da Farmácia Queija Ferreira, por me terem acolhido tão bem desde o primeiro dia. Filipe, Odete, Dra. Liliana, Dra. Eduarda, Dr. Pedro, Dra. Margarida, Dr. Diogo, Dra. Catarina, Dra. Mariana, Dr. Nuno, Dra. Ana, Dra. Rafaela e Cláudia, muito obrigada pela paciência, pelos conselhos e por me darem liberdade para crescer e “voar” cada vez mais alto.

À Diva, um agradecimento especial, por todos os conselhos entre panquecas e cafézinhos, por ser um exemplo e nunca me ter falhado. Que as coincidências bonitas da vida que acabam sempre por nos juntar não terminem tão cedo.

Às Sirigaitas, a Tuna Feminina da Universidade de Farmácia da Universidade do Porto, por serem um pequeno santuário que me acolheu sempre de braços abertos e de sorriso no rosto, ao longo destes 5 anos. A este grupo de raparigas irreverentes, onde tanto aprendi e cresci, e que representa algo tão maior e tão mais precioso que um simples grupo académico. Obrigada por me darem música, boémia e companheirismo sem fim à vista. Pelo que vivi ao som de guitarras, narizes torcidos, gargalhadas, lágrimas, mamutes e tulipas, por serem o que não se adivinhava, um obrigada do fundo do coração.

A todas as amigas que enriqueceram e me acompanharam ao longo destes 5 anos, obrigada por serem quem são e por me tornarem no que sou hoje. À Dionísio e à Tina, por serem a trindade de conforto longe casa. Ao Kiko, por ser a minha amizade mais antiga, que apesar de não ter entrado comigo nesta aventura, a viveu bem de perto.

Aos meus pais, que sempre acreditaram mais em mim do que eu própria. Obrigada por serem o meu apoio e não me deixarem desistir dos meus sonhos. Ao meu gato, que

nunca irá ler isto, mas faz parte da família e merece um agradecimento por ser o meu apoio emocional.

A todos com quem me cruzei, obrigada por me deixarem um pouco de vós.

**“Parto rumo à maravilha.”**

Capitão Romance, Ornatos Violeta

## Índice Geral

Índice de Figuras .....	ix
Índice de tabelas .....	ix
Índice de Anexos .....	ix
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular .....	1
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária.....	1
1. Contextualização do estágio curricular .....	1
2. Cronograma e sua explicação.....	2
3. Atividades desenvolvidas .....	3
Atividade 1: Preparação de um manipulado de uma suspensão oral de fenobarbital a 10 mg/ml .....	3
Atividade 2: Detecção de interação entre amoxicilina/ácido clavulânico e etinilestradiol..	5
Atividade 3: Dispensa em proximidade do fármaco hospitalar anastrozol .....	6
SECÇÃO B – Hospital Pharmacy .....	8
1. Contextualization of the internship .....	8
2. Cronogram and explanation of the departments .....	8
3. Activities .....	10
Activity 1: Risdiplam in Spinal Muscular Atrophy .....	10
Activity 2: Preparation of propranolol oral solution 1 mg/ml for pediatric treatment.....	11
Activity 3: Dispensing Migalastat in outpatient pharmacy .....	14
Tema 1 – Eixo intestino-cérebro e o uso de probióticos como adjuvante no tratamento da depressão.....	16
1. Depressão .....	16
1.1. Fisiopatologia .....	16
1.2. Tratamento farmacológico .....	16
1.3. Interações entre a microbiota e antidepressivos .....	17
2. Eixo intestino-cérebro .....	17
2.1. Disbiose intestinal.....	18
3. Probióticos .....	18
3.1. Psicobióticos.....	19
4. Potencial terapêutico na depressão .....	19
4.1. <i>Lactobacillus spp.</i> .....	19
4.2. <i>Bifidobacterium spp.</i> .....	21
4.3. <i>Akkermansia muciniphila</i> .....	22
4.4. <i>Clostridium butyricum</i> .....	23
4.5. <i>Enterococcus faecalis</i> .....	24
4.6. Limitações terapêuticas .....	25
5. Conclusão .....	25

Tema 2 – Dor Irruptiva Oncológica.....	27
1. Dor oncológica .....	27
2. Dor irruptiva oncológica .....	27
2.1. Classificação da dor irruptiva .....	28
3. Tratamento .....	28
3.1. Tratamento farmacológico.....	29
3.2. Efeitos secundários .....	33
3.3. Co-analgésicos e adjuvantes .....	33
3.4. Tratamento não farmacológico.....	34
4. Intervenção farmacêutica .....	34
4.1. Instrumento para Avaliação da Dor Irruptiva (BAT-Pt) .....	34
5. Conclusão .....	35
Conclusão global .....	36
Bibliografia .....	37
Anexos.....	44

## **Índice de Figuras**

Figura 1 - Representação esquemática de um episódio de dor irruptiva em relação à dor basal (53).....	27
Figura 2 - Algoritmo de diagnóstico da dor irruptiva oncológica.....	29
Figura 3 - Escada analgésica da OMS.....	29

## **Índice de tabelas**

Tabela 1 - Cronograma de atividades desenvolvidas no estágio na Farmácia Queija Ferreira.....	2
Table 2 - Timetable of hospital departments.....	9
Table 3 - Calculations for the propranolol solution, suitable for the patient.....	13
Tabela 4 - Formulações de fentanilo.....	31

## **Índice de Anexos**

Anexo 1 - PowerPoint de apresentação à equipa da farmácia.....	44
--	----

## **Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.**

5-HTP	5-hidroxitriptofano
AGCC	Ácidos Gordos de Cadeia Curta
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AOU	Azienda Ospedaliero Universitaria
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical (code)
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BHE	Barreira Hematoencefálica
CBM588	<i>Clostridium butyricum MIYAIRI 588</i>
DIO	Dor Irruptiva Oncológica
EF-2001	<i>Enterococcus faecalis 2001</i>
EMA	European Medicine Agency
ERT	Enzyme Replacement Therapy
FD	Fabry Disease
FGP	Formulário Galénico Português
FPVII	Farmacopeia Portuguesa VII
FQF	Farmácia Queija Ferreira
FSH	Follicule Stimulating Hormone
GABA	Gamma-aminobutyric acid
GB3	Globotriaosylceramide
GLA	Galactosidase Alpha
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
HDL	High Density Lipoprotein (cholesterol)
IL	Interleucina
JB-1	<i>Lactobacillus rhamnosus JB-1</i>
LGG	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>
LH	Luteinizing Hormone
MUC2	Mucina 2
OMS	Organização Mundial da Saúde
OTFC	Oral Transmucose Fentanyl Citrate
PDM	Perturbação Depressiva Major

PVP	Preço de Venda ao Público
RCTs	Randomized Controlled Trials
RNA	Ribonucleic Acid
SISaR	Sistema Informativo Sanitario Integrato Regionale
SMA	Spinal Muscular Atrophy
SMN	Survival Motor Neuron
SNC	Sistema Nervoso Central
TLR	Toll-like receptor
XO	Xantina Oxidase
αGAL A	Enzyme Alpha Galactosidase A

# **Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular**

## **SECÇÃO A – Farmácia Comunitária**

### **1. Contextualização do estágio curricular**

O meu estágio curricular na Farmácia Queija Ferreira (FQF) realizou-se de dia 15 de maio a 14 de agosto.

A Farmácia Queija Ferreira localiza-se na Avenida Fernão de Magalhães, pouco distante do Estádio do Dragão e da Praça Velasquez. Sendo uma das zonas mais movimentadas da cidade, a farmácia esta rodeada de estabelecimentos comerciais, de saúde, restauração e meios de transporte. Por este motivo, é frequentada por moradores residentes na zona, sendo estes os utentes habituais, alguns utentes esporádicos e turistas. Assim, dada a variedade de utentes, os atendimentos são personalizados para cada tipo, alternando entre o aconselhamento farmacêutico e um atendimento mais rápido.

No que diz respeito ao horário de funcionamento, este estabelecimento está aberto 365 dias por ano, nos dias úteis das 8h30 às 00h00 e nos fins de semana e feriados das 9h00 às 22h00.

A direção técnica da farmácia está ao encargo do Dr. Carlos Queija Ferreira e a nível de recursos humanos, a equipa é constituída por 12 farmacêuticos, 3 técnicos de farmácia e 1 colaborador.

Para além do funcionamento normal, focado no atendimento, a farmácia fornece outros serviços como a medição de parâmetros bioquímicos, entre eles a medição de glicemia, ácido úrico, triglicéridos, colesterol HDL e colesterol total e também a medição de outros parâmetros como a pressão arterial, peso e altura, índice de massa corporal. Para além disto, também se realizam testes rápidos de antigénio, administração de vacinas e outros injetáveis, serviço de preparação individualizada de medicação e consultas de podologia. Estes serviços são disponibilizados na Sala de Boas Práticas, oferecendo assim melhores condições ao utente e um atendimento personalizado. Por último, um outro serviço disponibilizado pela FQF é a manipulação de medicamentos, efetuada no laboratório para este fim.

## 2. Cronograma e sua explicação

Na tabela 1 encontram-se esquematizadas as atividades desenvolvidas ao longo do meu estágio curricular, que serão descritas em toda a secção A da parte I do relatório.

Tabela 1 - Cronograma de atividades desenvolvidas no estágio na Farmácia Queija Ferreira

Atividades	Período			
	Maio	Junho	Julho	Agosto
Receção e confirmação de encomendas				
Armazenamento de medicamentos				
Auxílio na preparação individualizada da medicação				
Observação de Atendimentos				
Atendimento Supervisionado				
Atendimento autónomo				
Auxílio na preparação de manipulados				
Determinação de parâmetros bioquímicos				

No primeiro mês de estágio, a minha função consistiu principalmente em efetuar tarefas de *backoffice*, como por exemplo rececionar e confirmar encomendas, organizar produtos no armazém, frigoríficos e nos lineares. Isto permitiu-me contactar com o SIFARMA, o sistema informático utilizado, conhecer o procedimento de gestão de stocks e de encomendas e começar a fazer a associação entre as substâncias ativas e os respetivos nomes comerciais.

Ao longo de todo o período de estágio tive a oportunidade de auxiliar na Preparação Individualizada de Medicação. Assim, realizei a separação de necessidades mensais de medicação para os utentes das residências sénior e atualizei stocks de medicamentos no sistema informático.

No laboratório de manipulados, executei algumas formulações sob supervisão, com recurso ao Formulário Galénico Português, calculando também os preços e preenchendo as respetivas fichas de preparação.

Desde o início do estágio tive a oportunidade de assistir a atendimentos, de modo a me ambientar ao sistema informático e aprender a abordar cada utente de forma adequada. Ao longo do tempo, comecei a atender de forma autónoma e observei que muitos utentes procuravam aconselhamento farmacêutico sobre medicamentos não sujeitos a receita médica e produtos de dermocosmética. Neste período, contactei com receitas manuais, receitas eletrónicas desmaterializadas e materializadas e com os vários regimes de comparticipação privados e do Sistema Nacional de Saúde. Também pude dispensar psicotrópicos e estupefacientes, sendo estes sujeitos a legislação especial, podendo assim aprender a lidar com toda a burocracia do processo.

### **3. Atividades desenvolvidas**

#### **Atividade 1: Preparação de um manipulado de uma suspensão oral de fenobarbital a 10 mg/ml**

Durante um atendimento recebi uma receita médica para a preparação de um manipulado de uma suspensão oral de fenobarbital a 10 mg/ml para uso pediátrico.

Considera-se que um medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”, de acordo com o Decreto-Lei n.º 95/2004 (1). Esta prática é recorrente em farmácia comunitária e tem como objetivo colmatar determinadas necessidades, às quais a indústria farmacêutica ainda não conseguiu dar resposta.

O fenobarbital é um barbitúrico com propriedades anticonvulsivantes, ansiolíticas e sedativas. Em Portugal, apenas as formas farmacêuticas sólidas e injetáveis desta substância se encontram disponíveis. Deste modo, existe a necessidade frequente de uma preparação líquida para uso pediátrico, que pode então ser obtida sob a forma de medicamento manipulado (2,3).

Esta substância é pouco solúvel em água, mas apresenta solubilidade em álcool. Contudo, preparações contendo álcool não podem ser usadas em pediatria. Deste modo, a utilização de um Veículo para a Preparação de Soluções e Suspensões Oraís (FGP B.12.), garante a qualidade, estabilidade e as características apropriadas para administração por via oral. Este veículo encontra-se aromatizado com essência hidrossolúvel de banana, contribuindo, juntamente com a ação edulcorante da sacarose, também presente, para uma maior adesão dos doentes à terapêutica.

O primeiro passo antes de iniciar o procedimento consistiu na elaboração da ficha de preparação, que foi sendo completada ao longo do procedimento com o número de lote, a respetiva técnica de preparação, dados do utente e do médico prescriptor, cálculo do PVP e a receita médica anexada.

Para a preparação desta suspensão, segui a técnica A (manual), que consultei no Formulário Galénico Português (FGP), uma vez que a quantidade final desejada seria de 50 ml. Em primeiro lugar, comecei por verificar as condições de limpeza do local e do material a utilizar. Após este passo, pulverizei os comprimidos de fenobarbital, utilizando um almofariz de porcelana. Em seguida, adicionei 7,5 ml de agente suspensor, à quantidade pulverizada, misturando bem. Adicionei mais 10 ml de agente suspensor, misturando até obter uma dispersão uniforme. Sem parar a agitação, adicionei lentamente 10 ml, de modo a formar uma suspensão homogénea. No passo seguinte, transferi a suspensão para uma proveta rolhada e depois lavei o almofariz e pilão com 7,5 ml do agente suspensor, transferindo para a proveta. Posteriormente, homogeneizei a solução e verifiquei se o pH necessitava de ajuste a 5. Por fim, completei o volume até 50 ml com o agente suspensor.

O passo final do procedimento laboratorial consistiu no controlo de qualidade. Desta forma, procedeu-se à verificação das características organolépticas, que se encontravam conforme, uma vez que a suspensão era opaca e esbranquiçada, com odor característico a banana. O pH, verificado anteriormente, também se encontrava conforme e verificou-se ainda a conformidade em relação à monografia "Preparações Líquidas para Uso Oral" da FPVII (2).

O armazenamento foi efetuado num frasco de vidro âmbar tipo III, devidamente rotulado, onde se especificou a fórmula prescrita, número de lote, prazo de validade (estável durante 3 meses), condições de conservação (neste caso conservar ao abrigo da luz), instruções indispensáveis para a sua utilização (agitar vigorosamente antes de usar), via de administração, posologia, identificação da farmácia e direção técnica e nome do doente (2).

Por fim, efetuei o cálculo do PVP de acordo com as orientações da Portaria n.o 769/2004, de 1 de julho, sendo que a participação deste produto, deve ser de 30% sobre o valor calculado de PVP, segundo o Despacho no 18694/2010 de 18 de novembro (4,5).

A realização desta atividade permitiu-me ter contacto com as normas e regulamentos que são aplicados à manipulação de medicamentos e também colocar em prática os conhecimentos de tecnologia farmacêutica num contexto de farmácia de oficina.

Sendo uma prática recorrente, a preparação de medicamentos manipulados é indispensável à prática farmacêutica, uma vez que permite uma adaptação personalizada para o utente e a sua respetiva patologia.

## **Atividade 2: Detecção de interação entre amoxicilina/ácido clavulânico e etinilestradiol**

Durante um dos atendimentos realizados no decorrer do meu estágio curricular surgiu uma prescrição médica com o propósito de dispensar uma embalagem de amoxicilina/ácido clavulânico. Em conjunto com esta prescrição, a utente pretendia também levar uma embalagem do seu habitual contraceptivo oral.

A amoxicilina é uma penicilina semi-sintética (antibiótico beta-lactâmico), sendo um dos antibióticos mais utilizados. Este fármaco atua sobre as proteínas de ligação à penicilina, na via de síntese metabólica do peptidoglicano, inibindo-as. A inibição da síntese deste biopolímero conduz a um enfraquecimento da estrutura da parede celular, que pode levar à lise celular e consequente morte da bactéria (6).

Sendo que a amoxicilina é sensível à atividade das beta-lactamases produzidas por bactérias resistentes, é frequente associá-la ao ácido clavulânico, inibidor das enzimas beta-lactamases, prevenindo assim a sua degradação. O ácido clavulânico sem nenhuma associação não possui qualquer efeito antibiótico clinicamente útil (7).

A maioria dos anticoncepcionais orais combinados é composta por um estrogénio e progesterona. Neste caso, a componente estrogénica, representada pelo etinilestradiol atua bloqueando a ovulação, inibindo a libertação de hormonas LH e FSH (8,9).

A eficácia dos anticoncepcionais orais contendo estrogénio pode ser prejudicada pelo tratamento concomitante com antibióticos. Embora a rifampicina seja o antibiótico responsável pelo maior número de casos de interações, a amoxicilina também está frequentemente associada a estas situações (9,10).

Maior parte do etinilestradiol sofre metabolismo de primeira passagem no intestino e no fígado, pelo que são produzidos conjugados que serão excretados na biliar e chegam ao intestino, onde podem ser hidrolisados para libertar etinilestradiol inalterado que pode ser reabsorvido (9,11).

Os antibióticos de largo espectro, como é o caso das penicilinas, interferem com a flora intestinal, pelo que eliminam as enzimas hidrolíticas bacterianas, podendo assim alterar a farmacocinética do etinilestradiol. Deste modo, os conjugados presentes no trato gastrointestinal inferior são eliminados nas fezes, não sendo reabsorvidos através da circulação entero-hepática, causando uma diminuição da concentração plasmática da hormona (10,11).

Assim, a maior eliminação e redução da absorção do anticoncepcional no intestino, ao diminuírem a quantidade de etinilestradiol ativo disponível, irão interferir com as propriedades contraceptivas do mesmo.

Deste modo, é aconselhável a utilização de outro método anticoncepcional durante o período de tratamento com o antibiótico e até 7 dias após o fim do mesmo. Para além disto, é importante informar a utente acerca do risco de hemorragia e de uma gravidez indesejada durante o tratamento concomitante (12,10).

Este atendimento demonstra a importância do papel do farmacêutico em informar os utentes sobre possíveis interações medicamentosas que possam pôr em causa a eficácia dos seus medicamentos, como também efetuar um aconselhamento de medidas que possam ser tomadas para o melhoramento da mesma. É também relevante que o utente informe sempre o médico acerca da medicação que habitualmente toma.

### **Atividade 3: Dispensa em proximidade do fármaco hospitalar anastrozol**

Ao longo dos 3 meses de estágio em farmácia comunitária tive a oportunidade de observar e de mais tarde executar algumas dispensas em proximidade de fármacos hospitalares. Num dos atendimentos, a utente pretendia levantar o fármaco anastrozol para o tratamento de cancro da mama hormonodependente.

Dada a natureza deste medicamento, foi efetuado o processo de dispensa em proximidade de medicamentos hospitalares através do novo módulo de atendimento do SIFARMA.

Atualmente, os medicamentos com possibilidade de transferência para Farmácia Comunitária são o anastrozol, bicalutamida, ciproterona, exemestano, flutamida, letrozol, megestrol e o tamoxifeno (12).

O anastrozol tem como indicações terapêuticas o tratamento do cancro da mama avançado em mulheres pós-menopáusicas com recetores hormonais positivos, sendo frequentemente administrado quando o cancro progrediu após o tratamento com tamoxifeno (13).

O anastrozol é um inibidor da aromatase, sendo esta a enzima responsável pela conversão dos androgénios em estrogénio. Assim, ao diminuir os níveis de estrogénio circulante, haverá menos quantidade disponível para estimular o crescimento das células cancerígenas para o recetor de estrogénio, abrandando ou inibindo a progressão do cancro. Como estes inibidores não possuem a capacidade de impedir que os ovários produzam estrogénio, só podem ser utilizados no tratamento de cancro em mulheres pós-menopáusicas (14).

De acordo com o Despacho n.º 5315/2020, de 7 de maio, medicamentos dispensados em farmácia hospitalar podem ser dispensados em farmácia comunitária, a pedido do utente, caso este esteja clinicamente estável (15,12). Assim, após a receção do medicamento, a farmácia fica encarregue de contactar o doente para o informar que o seu medicamento já se encontra disponível para levantamento. A dispensa do medicamento será então registada no sistema informático, juntamente com a identificação do utente,

neste caso foi no novo módulo de atendimento do SIFARMA, de modo a assegurar a sua rastreabilidade. Aquando da dispensa, o farmacêutico deve assegurar o uso correto do medicamento por parte do doente, esclarecendo qualquer dúvida que surja. Deve também questionar o utente sobre o aparecimento de possíveis efeitos secundários ou agravamento da patologia, atualizando as informações no sistema informático. Neste a utente não reportou quaisquer efeitos secundários e mostrou-se satisfeita com o tratamento (16).

Desde a pandemia que este processo se tornou fundamental para facilitar o acesso contínuo à terapêutica, pelo que no futuro a lista de medicamentos hospitalares disponíveis para dispensa em farmácia comunitária deverá aumentar. Desta forma, a dispensa deve sempre ser realizada sob a supervisão de um farmacêutico, que executa um papel de extrema importância, ao assegurar a segurança e o uso correto do medicamento por parte do utente, questionando o mesmo e reportando possíveis perdas de eficácia e efeitos secundários (17). Assim, este atendimento foi um dos exemplos que me permitiu ter contacto com diferentes processos de dispensa de medicação, demonstrando mais uma valência da profissão farmacêutica.

## SECÇÃO B – Hospital Pharmacy

### 1. Contextualization of the internship

My internship in hospital pharmacy took place in *Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari* (AOU Sassari) in the island of Sardinia in Italy, from 23rd January to 21st April 2023, under the Erasmus+ mobility program.

AOU Sassari operates as a University Hospital in collaboration with *Università degli Studi di Sassari* since 2007, which allows various research and teaching activities. The Hospital Pharmacy (*Farmacia Ospedaliera*) is divided in 3 main departments: *Magazzino 1* (MAGA1 – warehouse 1), galenic pharmacy (*Farmacia Galenica*), and outpatient pharmacy, *Magazzino 6* (MAGA6 – warehouse 6).

The main activities of the pharmacy consist in managing drugs, medical devices, dietetic products and diagnostic materials used by all the hospital departments. It is also where the production of oncologic drugs takes place (Antiblastic Drugs Unit) and parenteral nutrition, the management of clinical trials and pharmacovigilance and device surveillance. It is also responsible for dispensing the drugs regulated by specific laws, to patients in discharge and suffering from chronic diseases (19).

All the hospital departments are connected by an informatic system called AREAS that integrates all the components of the *Sistema Informativo Sanitario Integrato Regionale* (SISaR). This system facilitates the process of delivering and receiving requests (*richiesta urgente o ordinaria*) from the departments and optimizes the management of the stock, allowing communication between a diversity of health professionals while benefiting the patients.

During the internship, I also got to know the day-to-day of a hospital pharmacist and had contact with italian health system institutions such as the *Agenzia Italiana del Farmaco* (AIFA), the authority responsible for drug regulation, under the direction of the Ministry of Health and the Ministry of Economy (20). This authority cooperates with EMA, being very important for the pharmacovigilance system by providing relevant information and updating safety alerts in its website.

### 2. Cronogram and explanation of the departments

During my time spent in the hospital, I had the opportunity to observe and assist the pharmacists and other health professionals in the three principal departments of the hospital pharmacy, according to the timetable (Table 2).

Table 2 - Timetable of hospital departments

Department	Internal Pharmacy (MAGA1)	Galenic Pharmacy	Outpatient Pharmacy (MAGA6)
Period	23/01 – 3/03	6/03 – 30/03	3/04 – 21/04

### **Internal pharmacy - Magazzino 1 (MAGA1)**

This main warehouse is the one that supplies the products for every department in the hospital and even some others that have a protocol with AOU Sassari. This is the department responsible for the supply of drugs, dietetics, medical devices and diagnostic material for all the sections of the hospital. The pharmacists and other health professionals as nurses, technicians, administrative staff and trainees that work here are responsible for the management, preparation and delivery of the orders requested from the hospital and clinical departments.

All the stored products are organized through numerous shelves and fridges by the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) code. In this system, the active substances are divided into different groups according to their target organ or system, pharmacological and chemical properties, which makes it easier and quicker to search and access the drug or medical device required (21).

My job as an intern in MAGA1 was to confirm the ordinary requests and their quantities according to the available stock, using the AREAS platform, before the nurses could start the search for the drugs or devices.

### **Galenic Pharmacy**

The second part of my internship took place in *Farmacia Galenica*. This department is divided in 2 sections: the sterile and the non-sterile one.

In the sterile part, there the laboratories for preparation of parenteral nutrition (*Nutrizione parenterale totale - NPT*) and cytotoxic drugs (*Unità di farmaci antitumorali - UFA*), which always require special training and maintenance of the sterile condition.

The non-sterile unit is responsible for the galenic preparations. The pharmacists working there prepared non-commercialized formulations, off-label medicines, personalized therapies and other types of drugs.

My work in this department was challenging but it allowed me to use my laboratory skills. I prepared galenic formulations requested by the hospital and their laboratory sheets, updating the previous templates, and controlling the quality and safety of the drugs prepared, while consulting reliable resources such as *Formulario Galenico Terapeutico*.

### **Outpatient Pharmacy - *Magazzino 6* (MAGA6)**

The last department I interned in is the one in charge of directly delivering medicines to patients with chronic diseases, in discharge or in ambulatory.

MAGA6 is divided in three sections: the room where the patients are received, the storage room with all the drugs and the office.

During my time in this department, I helped the pharmacists by preparing the requests and verifying if the prescriptions were suitable for the patients and their diagnosis.

For patients in discharge, who had a specialist appointment at the hospital, receive the medication free of charge for the first cycle of therapy. If these patients require a longer period of treatment, a new appointment is needed for the renewal of the prescription. The prescriptions for treatment of chronic diseases are valid for a longer period (usually six to twelve months), but the patients can only receive the therapy for 2 months at a time. However, if the conditions don't permit it, for example, if the patient lives far away or has mobility problems and the pharmacy has enough stock, it's possible to give more medication.

Nevertheless, every dispensation needed registration in the AREAS system, in order to create and update a database for each patient. For some specific pathologies, it was also necessary to do a special registration on AIFA, because the drugs delivered were very recent, some still on clinical trials and expensive.

### **3. Activities**

#### **Activity 1: Risdiplam in Spinal Muscular Atrophy**

Spinal muscular atrophy (SMA) is a rare degenerative disease caused by a deficit or mutation of the SMN1 gene, responsible for the motor neuron survival protein (SMN) in the body, which is essential for the functioning of neurons responsible for muscle contraction, resulting in an insufficient amount of this protein. As a consequence of the degeneration of these neurons, muscle atrophy occurs, also affecting muscles used for breathing and swallowing, and eventually resulting in paralysis **(22)**.

The highly homologous SMN2 gene primarily expresses a rapidly degraded isoform of the SMN protein that causes degeneration of anterior horn cells, progressive loss of motor neurons, skeletal muscle atrophy and weakness.

Due to a preserved reverse duplication of a region on chromosome 5, there are two almost identical SMN genes (SMN1 and SMN2). SMN1 expresses the full-length survival motor neuron (SMN) protein while the highly homologous SMN2 gene expresses a small amount of full-length SMN, but due to a splicing difference, the gene expresses an abbreviated, unstable, and rapidly degraded isoform of the SMN protein.

SMN1 defects lead to decreased levels of stable, full-length SMN protein produced by SMN2. Although the SMN2 gene can express small amounts of the full-length SMN transcript, the copy number of SMN2, which varies among affected individuals, influences disease severity, with a higher copy count typically related to less severe disease (23).

There are currently 3 drugs used to treat this disease: nusinersen, onasemnogene aberparovovec and the most recently added risdiplam.

Risdiplam is the first oral drug approved for the outpatient treatment of spinal muscular atrophy, and its efficacy has been proven for the most common types of SMA (type 1,2 and 3) (24). This therapy has been available since 2020 for compassionate use in patients with SMA type 1 and type 2 and in February 2022 it was approved for marketing (22). This approval marks an important turning point in the disease management, which for the first time will be able to be treated more independently at home.

This drug is a small molecule modifier of SMN2 pre-messenger RNA splicing to treat SMA caused by mutations in the SMN1 gene, which alters the balance from exclusion to inclusion of exon 7 in the transcribed messenger RNA, resulting in increased production of functional SMN protein (25). In clinical trials, it was demonstrated an increase of blood levels of SMN protein in the blood, 4 weeks after the start of treatment, in all types of SMA studied.

The drug should be reconstituted by a healthcare professional before dispensing and should be administered orally once a day, after a meal, at approximately the same time, using the syringe provided and it is also recommended that water be taken after administration.

The most common adverse reactions observed in clinical trials were pyrexia, rash, diarrhea and headaches. Embryo-fetal toxicity has also been observed in animal studies, so patients should be informed of the risks and use contraception until at least 1 year after the last dose or 4 months, depending on gender.

To date, over 4500 patients worldwide have had access to risdiplam therapy. Because it avoids travel to a hospital setting for administration, it facilitates and promotes adherence to treatment, improving the quality of life for patients and their caregivers.

## **Activity 2: Preparation of propranolol oral solution 1 mg/ml for pediatric treatment**

During my time in the *Farmacia Galenica* I assisted pharmacists in the preparation of a variety of formulations. Once, I prepared a propranolol oral solution for pediatric treatment of aortic coarctation. These types of preparations are often necessary when there is no medicine with the desired dosage available, when there isn't an appropriate pharmaceutical form for the clinical situation.

Coarctation of the aorta is congenital heart disease, which manifests as a narrowing of the aorta, most commonly occurring just beyond the left subclavian artery. Therefore, it causes a raise in the upper body blood pressure, and consequently upper extremity hypertension. This effect is associated with significant morbidity and early mortality and although early treatment appears to delay the onset of hypertension, remarkably one third of patients still become hypertensive by adolescence despite early and effective surgical repair (26, 27).

Propranolol is a non-selective beta-adrenergic antagonist used to treat mostly hypertension, but also angina, atrial fibrillation, myocardial infarction, migraines, essential tremor, hypertrophic subaortic stenosis, and pheochromocytoma (28, 29). Most adults and children over the age of 12 can take propranolol. However, it is not officially approved for treating high blood pressure in children under 12 years old (30).

After this, we started by consulting the AIFA website to confirm if the propranolol 1 mg/ml solution was an authorized drug for the pediatric treatment of hypertension. On the website we found the *Legge 648/1996*, that allows the use of specific drugs when there are no valid therapeutic alternatives, as for example, for innovative medicines authorized in other countries, but not in Italy, medicinal products not yet authorized but undergoing clinical trials and for medicinal products to be used for a therapeutic indication other than that authorized (31).

We also consulted the list of cardiovascular drugs covered by this law and their therapeutic indication, off-label uses and articles with scientific evidence presented. By doing this, we concluded that propranolol can be used off-label for the treatment of arterial hypertension, hypertrophic obstructive cardiomyopathy, tetralogy of Fallot, arrhythmias, hyperthyroidism, including neonatal thyrotoxicosis, migraine prophylaxis, portal hypertension with risk of bleeding from gastroesophageal varices (32).

Since the prescription arrived by email, firstly, we had to verify if it contained all the necessary information like the name of the patient, the requested indication, the posology, dosage and pharmaceutical form of the galenic preparation.

After the verification, we consulted the *Formulario Galenico Terapeutico* (33), which has all the information about formulations, methods of preparation, excipients, therapeutic indications, dosages, packaging and storage, labeling, stability and expiration date. We used the information to prepare the laboratory sheet, where we also wrote the steps of the procedure, listed all the excipients and the active substance, their quantities, lot and expiration date.

Considering that the prescribed dosage was 1,5 mg of propranolol two times a day during 30 days of therapy, the final quantities calculated were:

Table 3 - Calculations for the propranolol solution, suitable for the patient

<b>Ingredients</b>	<b>Unit</b>	<b>Quantity</b>
<b>Propranolol hydrochloride</b>	g	0,103
<b>Citric acid monohydrate</b>	g	0,41
<b>Sorbitol 70%</b>	ml	23
<b>Water</b>	ml	90,0

Before following with the preparation, it was necessary to disinfect the working area, the necessary materials and our hands protected by gloves.

For the preparation of the formulation the steps presented in the *Formulario Galenico Terapeutico* were (33) :

1. Solubilize citric acid monohydrate in a part of the water.
2. Add propranolol hydrochloride.
3. Add sorbitol.
4. Complete the volume with water. Shake the solution.
5. Transfer the preparation into a dark glass bottle.

Then, it was time to elaborate the label with all the needed information: identification, address and contact of the hospital and respective department (*Galenica non sterile*); preparation's progressive number; preparation date; identification (active substance; concentration, pharmaceutical form), dosage, total quantity, expiration date, formulation and brief description; conditions of conservation and precautions, the name of the patient and the prescribing doctor.

The final step consisted of completing the control charts to ensure the quality of the preparation process, as, for example, the verification of the correctness of the procedure, control of the appearance and absence of particles visible to the naked eye, control of the mass or volume, control of the packaging, verification of the correct filling of the label and verification of the cleanliness of the room, equipment and utensils.

To conclude, the elaboration of pediatric formulations are a necessary challenge, since there are a significant amount of drugs prescribed to hospitalized children that do not exist in the proper formulation. The galenic pharmacy department is essential to solve this type of clinical problem, while guaranteeing the quality, safety and efficacy of the final product.

### **Activity 3: Dispensing Migalastat in outpatient pharmacy**

During my time in MAGA6, I had direct contact with patients in discharge, ambulatory or with chronic diseases. One of the cases I encountered was of a patient prescribed with migalastat for treatment of Fabry disease (FD).

As always, we started by confirming if the prescription contained the identification of the patient and prescribing doctor, the name and dosage of the medicine, the date and expiration date and the signature and stamp of the prescribing doctor.

Migalastat is the first in class pharmacological chaperone therapy used for the treatment of Fabry Disease in patients with amenable GLA mutations.

FD is an ultra-rare lysosomal storage disease, caused by a mutation in the GLA gene, responsible for encoding the enzyme alpha galactosidase A ( $\alpha$ GAL A) on the X chromosome. This causes a deficiency of the enzymatic activity of  $\alpha$ GAL A and, consequently, there is an accumulation of globotriaosylceramide (GB3) and other neutral glycosphingolipids in fluid and lysosomes of cells throughout the body, such as the heart (cardiomyocytes, conduction system cells, vascular endothelial, and smooth muscle cells and fibroblasts), kidney (podocytes, tubular, glomerular, mesangial, and interstitial cells), nervous system (neurons in autonomic and posterior root ganglia) and vascular endothelium and smooth muscle (34, 35).

Considering the rareness of this disease, affecting 1/40,000 males and 1/117,000 females, migalastat belongs in the category of orphan medicines. In the European Union, to qualify as this kind of medicine, a number of criteria must be met (34, 36, 37):

- the medicine must be intended for the treatment, prevention or diagnosis of a disease that is life-threatening or chronically debilitating;
- must be intended for a rare clinical condition and its prevalence in the EU must not be more than 5 in 10,000 inhabitants;
- there is no valid alternative treatment available, or, if such alternatives exist, the medicine must be of significant benefit to those affected by the condition.

Currently, the treatment options for Fabry disease are enzyme replacement therapy (ERT) and migalastat (38).

Migalastat works by stabilizing and facilitating the transport of amenable mutant forms of  $\alpha$ Gal A enzyme from the endoplasmic reticulum to lysosomes, so that it can clear the accumulation of glycosphingolipid disease substrate (38, 39).

The recommended regimen is 123 mg every other day at the same time of day, it must be taken on an empty stomach and in the event of a missed dose (more than 12h have passed), the administration should be resumed at the next scheduled dose (38).

There are some advantages to migalastat that make it a great alternative to ERT, for example is non-immunogenic, has a convenient every-other-day oral regimen

(facilitating an earlier intervention), thereby eliminating the complications of intravenous ERT, and finally, being a small molecule is more likely to have enhanced cellular and tissue distribution. It was also proven its improved efficacy in reducing cardiac mass, when compared to ERT, suggesting it is more effective at penetrating cardiac tissue (38).

Despite the efficacy, there are also some limitations, such as being a therapeutic option for patients with amenable GLA mutations only, the “in vitro” amenability might not reflect the “in vivo”, it is not recommended in patients under 16 or over 75, pregnant or breastfeeding or with renal impairment. It is also a high-cost medicine and there is an incomplete reversion of the pathology and clinical manifestations (35).

## PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

### Tema 1 – Eixo intestino-cérebro e o uso de probióticos como adjuvante no tratamento da depressão

#### 1. Depressão

A Perturbação Depressiva Major (PDM), também conhecida como depressão, afeta mais de 280 milhões de pessoas em todo o mundo, de acordo com a OMS, sendo que está entre as 10 principais doenças mais incapacitantes (40, 41, 42).

Esta perturbação é causada por uma combinação de fatores genéticos e ambientais e é caracterizada por sintomas como fadiga, ansiedade, irritabilidade, anedonia, insónia, alteração do apetite e ideação suicida (40,42).

Foram propostas várias hipóteses de modo a explicar os mecanismos responsáveis por esta patologia.

##### 1.1. Fisiopatologia

O mecanismo através do qual surge esta patologia ainda não se encontra totalmente esclarecido. Contudo, está descrito que a origem advém de uma combinação de hipóteses com base em vários fatores genéticos, ambientais, endócrinos e imunológicos (43,44).

Atualmente, alguns dos mecanismos reconhecidos são a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, a hipótese das monoaminas e fatores genéticos e ambientais. O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal possui um papel essencial na fisiopatologia da depressão. Isto deve-se à indicação de que indivíduos com a patologia sofrem de hipersecreção de cortisol e de fator libertador de corticotrofina e disfunção nos mecanismos de *feedback* mediados por glicocorticoides. Segundo a hipótese das monoaminas, o aumento da concentração da enzima monoamina oxidase conduz à redução da disponibilidade de neurotransmissores como a serotonina, noradrenalina e dopamina. Os fatores genéticos relacionam-se com a hereditariedade, sendo que genes que codificam a apolipoproteína E, metileno-tetrahidrofolato redutase e transportadores de neurotransmissores estão associados a polimorfismos. Por fim, fatores ambientais como o *stress* causado por eventos traumáticos ou isolamento social também vão estar relacionados com o desenvolvimento de depressão. O córtex pré-frontal, hipocampo, amígdala e o núcleo *accubens* sofrem mudanças estruturais após a exposição, sendo que o tipo e a duração da mesma influenciam o fenótipo da patologia (43,44).

##### 1.2. Tratamento farmacológico

Atualmente, o tratamento para a depressão baseia-se na utilização de farmacoterapia (45). O tratamento farmacológico está dividido em 6 classes: inibidores

seletivos da recaptção da serotonina (fluoxetina, sertralina), inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (duloxetina, venlafaxina), antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, clomipramina, nortriptilina), inibidores da monoamina oxidase (tranilcipromina, fenelzina), antagonistas e inibidores da recaptção da serotonina (trazodona) e antidepressivos noradrenérgicos e serotoninérgicos específicos (mirtazapina) (45, 46).

Sendo uma patologia heterogénea, com etiologia complexa e mecanismo ainda pouco compreendido, por vezes as intervenções farmacológicas são pouco eficazes e conseqüentemente verifica-se tolerância ao tratamento. Para além disto, cerca de 35% dos doentes são resistentes ao tratamento, pelo que os sintomas não são aliviados após quatro ou mais tratamentos convencionais (45, 46).

Para o bem dos doentes e para garantir a qualidade de vida de todos com depressão, é indispensável explorar novos métodos antidepressivos.

### **1.3. Interações entre a microbiota e antidepressivos**

Os antidepressivos, quando administrados por via oral, têm um efeito significativo na composição e função microbiana intestinal. As interações entre os medicamentos e a microbiota podem alterar o metabolismo bacteriano e bioatividade, biodisponibilidade e eficácia dos medicamentos (40).

Há evidências de que os antidepressivos têm efeitos antimicrobianos, especialmente em bactérias gram-positivas. Os antidepressivos inibidores seletivos da recaptção de serotonina, os antidepressivos tricíclicos e outros alteram a diversidade e a composição microbiana (40).

Contudo, grande parte dos estudos realizados avaliou apenas as interações fármaco-microbiota para fármacos individuais. A doentes com PDM é comum prescrever-se múltiplos antidepressivos e medicamentos para comorbilidades, pelo que pode haver um enviesamento na interpretação destas interações (40).

## **2. Eixo intestino-cérebro**

Estudos recentes revelaram que a microbiota intestinal tem influência nas funções cerebrais através do “eixo intestino-cérebro”.

A comunicação entre estes 2 órgãos é bidirecional e envolve sinais nervosos, endócrinos e imunitários. A alteração da composição microbiana e dos metabolitos em doentes com PDM resulta numa perturbação da homeostase do microambiente intestinal, afetando a função do epitélio intestinal e causando disfunção da barreira intestinal e respostas inflamatórias (40).

Os doentes com depressão sofrem habitualmente de disfunção intestino-cérebro, tais como distúrbios alimentares, distúrbios metabólicos, distúrbios gastrointestinais

funcionais e anomalias da microbiota intestinal. De acordo com a análise dos estudos existentes, podemos concluir que a microbiota intestinal das pessoas deprimidas é significativamente diferente do das pessoas saudáveis (47).

### **2.1. Disbiose intestinal**

A disbiose intestinal consiste numa alteração anormal na composição e diversidade da microbiota intestinal, em particular há um aumento de microrganismos patogénicos e diminuição de microrganismos benéficos. Cada vez mais estudos têm demonstrado que existe uma ligação entre a disbiose e depressão, relatando alterações em indivíduos com PDM, quando comparados com indivíduos saudáveis (40,48). A síntese de neurotransmissores como a dopamina, glutamato, noradrenalina, serotonina e GABA é diretamente afetada pela disbiose intestinal, pelo que, alterações nestes mesmo neurotransmissores também afetam a composição da microbiota (48).

As perturbações da microbiota intestinal causadas pela depressão podem levar a sintomas gastrointestinais, o mais prevalente dos quais é a síndrome do intestino irritável. Além disso, os investigadores revelaram que os doentes com síndrome do intestino irritável têm maior risco de sofrer de depressão e a microbiota intestinal perturbada é mais comum nestes doentes (47).

Deste modo, a correção da disbiose intestinal através da utilização de probióticos ou de outras estratégias de intervenção pode ajudar a reverter os efeitos adversos associados aos antidepressivos (40).

## **3. Probióticos**

O termo “probiótico”, definido como “microrganismo vivo” pela OMS, surge pela primeira vez em 1965 e o seu potencial no tratamento de diferentes patologias tem vindo a ser estudado.

Ao longo da vida, o equilíbrio da flora intestinal pode ser afetado por vários fatores externos, pelo que, como forma de reestabelecer o equilíbrio, pode-se optar pela introdução destas espécies no trato gastrointestinal, através da suplementação. Estes microrganismos desempenham um papel essencial na manutenção da saúde intestinal, uma vez que regulam a mucosa do hospedeiro e a microbiota intestinal (45).

Os benefícios dos probióticos não estão tão relacionados com a expansão da microbiota, mas sim com a troca de genes e metabolitos. Esta interação direta pode impactar as células epiteliais e o sistema imunológico, sugerindo que os probióticos podem desempenhar um papel relevante na resistência à insulina, doenças infecciosas, inflamações e distúrbios psiquiátricos (45).

*Lactobacillus spp.* e *Bifidobacterium spp.* são os probióticos mais estudados para o tratamento da depressão (47). Além destes, um grupo difícil de cultivar, mas que

desempenha funções especiais no hospedeiro tem demonstrando um grande potencial probiótico. Estes são os designados “probióticos de próxima geração”, da qual fazem parte *Akkermansia spp.* e *Clostridium spp.* (40).

### **3.1. Psicobióticos**

O termo "psicobióticos" é utilizado para definir probióticos que são utilizados no tratamento de perturbações neuropsiquiátricas, devido às suas propriedades neuroprotetoras (48).

Em estudos clínicos e em animais, as estirpes de bactérias como *Lactobacillus spp.*, *Clostridium spp.* e *Enterococcus spp.* têm sido utilizadas para tratar a depressão, quer como agentes únicos, quer em combinação (49).

## **4. Potencial terapêutico na depressão**

Um conjunto emergente de evidências sugere possíveis efeitos antidepressivos resultantes da suplementação com probióticos, que podem normalizar os resultados fisiológicos associados à depressão, como a corticosterona, a noradrenalina e a função imunitária. O papel promissor dos probióticos na depressão, através de estudos *in vivo* e *in vitro*, estabeleceu uma base sólida para a aplicação clínica. Vários RCTs demonstraram que os probióticos podem aliviar os sintomas depressivos em participantes com e sem diagnóstico clínico de depressão de forma eficaz. Os probióticos exibem propriedades antidepressivas na ausência de outras opções terapêuticas (49).

Alguns estudos pré-clínicos e ensaios sugerem que a associação de antidepressivos e probióticos aumenta a eficácia no tratamento de depressão resistente a medicamentos (49).

### **4.1. *Lactobacillus spp.***

*Lactobacillus spp.* é uma das bactérias probióticas mais utilizadas e estudadas neste âmbito. Estas bactérias são anaeróbicas, gram-positivas e habitantes da microbiota saudável do intestino humano, pelo que não são capazes de transmitir fatores de resistência a antibióticos a organismos patogénicos e têm baixo potencial patogénico (45).

Várias estirpes têm sido utilizadas como probióticos, incluindo *L. plantarum*, *L. fermentum*, *L. rhamnosus* e *L. casei*, que são isoladas do intestino e exercem vários benefícios, incluindo a atenuação da ansiedade e a melhoria cognitiva. Muitos estudos demonstraram os efeitos benéficos destas estirpes no humor e ansiedade, pelo que podem ser consideradas como potenciais psicobióticos (45).

Entre estas estirpes, *L. rhamnosus* é ácida, biliarmente estável e tem uma forte afinidade com as células da mucosa intestinal humana. Estudos em animais revelaram que a administração oral de *L. rhamnosus JB-1* (JB-1) apresenta propriedades psicoativas. JB-1 pode alterar os níveis de neurotransmissores no cérebro de ratos, reduzindo

comportamentos relacionados com a ansiedade e a depressão induzidos pelo stress. Esta estirpe regula consistentemente a expressão dos recetores GABAA e GABAB, restaurando metabolitos como o GABA e o glutamato para níveis normais e reduzindo os níveis de corticosterona. Foi relatado que 25% dos níveis de GABA podiam ser elevados em quatro semanas de tratamento com a estirpe JB-1 em ratinhos (45).

Os efeitos antidepressivos do JB-1 dependem da conexão do nervo vago entre o intestino e o cérebro. A JB-1 pode estimular diretamente os neurónios aferentes vagais no intestino, com sinais enviados para o núcleo do trato solitário, seguidos de projeções para o hipotálamo, acabando por ativar o sistema GABAérgico, criando um feedback negativo e reduzindo os níveis de cortisol. Além disso, JB-1 também vai modular o sistema imunitário, com a indução de células T reguladoras. No entanto, o JB-1 pode atenuar défices comportamentais induzidos pelo stress, mas não consegue restabelecer a diversidade da microbiota intestinal ou corrigir as abundâncias relativas de bactérias que foram alteradas pelo stress (45).

Outra estirpe, *L. rhamnosus* GG (LGG), ficou disponível para utilização como probiótico na Finlândia em 1990. A colonização por LGG no início da vida aumenta a produção de imunoglobulina A, regula respostas imunitárias do hospedeiro, aumenta o comprimento das vilosidades intestinais, a profundidade das criptas do cólon e enriquece as bactérias benéficas como a *Bifidobacterium* e a *Akkermansia*. Estudos demonstraram que, com o aumento das bactérias produtoras de AGCC, como a *Bifidobacterium*, os ratos apresentaram níveis significativamente mais elevados de acetato, o que ajudou no alívio da ansiedade. Além disso, a implantação de LGG também pode ativar a expressão do recetor do fator de crescimento epitelial, aumentar a expressão da proteína transportadora de serotonina, modular o sistema serotoninérgico no intestino e aumentar os níveis de recetores BDNF e GABA na amígdala e hipocampo, que podem aliviar os sintomas de ansiedade e depressão. No entanto, os benefícios antidepressivos dependem do LGG vivo, enquanto o tratamento com a forma inativada pelo calor do LGG não teve efeito (45).

Duas outras estirpes de *Lactobacillus*, *L. rhamnosus* CCFM1228 e *L. paracasei* CCFM1229, podem aliviar os comportamentos relacionados com a ansiedade e a depressão em modelos animais, através da regulação da atividade da xantina oxidase (XO) no cérebro. A atividade da XO está significativamente aumentada em doentes com depressão, e a xantina e a XO produzem aniões superóxido e radicais livres que geram stress oxidativo, levando a danos e morte celular. As xantinas sintetizadas através da via das pentoses fosfato podem atravessar facilmente a BHE e atuar nos oligodendrócitos através de recetores de purinas na superfície celular. Isto irá causar a ativação e proliferação anormal dos oligodendrócitos, o que leva a uma hiperativação neuronal local do sistema límbico. Em contraste com LGG, tanto *L. paracasei* PS23 viva, como morta pelo

calor podem reverter os comportamentos de ansiedade e depressão induzidos pela corticosterona. *L. rhamnosus* CCFM1228 pode melhorar a função dos astrócitos em ratos deprimidos (45).

#### **4.2. *Bifidobacterium* spp.**

*Bifidobacterium* spp. é um gênero de bactérias gram-positivas bastante utilizado. Estas são anaeróbias e encontram-se amplamente no trato gastrointestinal de humanos e de animais. A maioria das estirpes desta bactéria apresentaram efeitos positivos para a saúde humana. Esta atua inibindo a proliferação de bactérias nocivas, oferece proteção contra agentes patogênicos e melhora a função da barreira da mucosa gastrointestinal (45).

Estudos recentes identificaram que *Bifidobacterium* spp. pode afetar o funcionamento do cérebro e do SNC, levando a alterações comportamentais e cognitivas de humanos e animais. Num destes estudos, conseguiu-se verificar que as contagens fecais de *Bifidobacterium* em doentes com PDM eram inferiores às dos controles saudáveis, sugerindo assim que existe uma ligação na patogênese da depressão (45).

Várias estirpes de *Bifidobacterium*, tais como *B. adolescentis*, *B. dentium* e *B. infantis*, exercem efeitos benéficos na redução de comportamentos ansiosos e depressivos relacionados com a produção de GABA. As *Bifidobacterium* podem sintetizar GABA a partir do glutamato através da ação da glutamato descarboxilase e depois transportá-lo extracelularmente. *B. adolescentis* 150 é um produtor eficiente de GABA que pode atenuar o comportamento depressivo em ratinhos. Esta estirpe também apresenta efeitos ansiolíticos, associados à redução das citocinas inflamatórias e ao restabelecimento da microbiota intestinal (45).

Uma outra estirpe, a *B. breve* CCFM1025, exerce um efeito antidepressivo ao remodelar a microbiota intestinal, aumentando a produção de metabolitos benéficos, atenua o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e a inflamação, regula positivamente a expressão de BDNF e negativamente a expressão de c-Fos no cérebro. Num ensaio clínico randomizado, observou-se que pode atenuar a depressão e distúrbios gastrointestinais associados, ao alterar a microbiota intestinal e o metabolismo do triptofano intestinal. Além disto, *B. breve* CCFM1025 pode regularizar a abundância de espécies produtoras de ácidos gordos de cadeia curta, tais como *Heterobacterium* spp., *Clostridium faecium* e *Clostridium tumefaciens* em pacientes com depressão, enquanto a *B. longum* subsp. *infantis* E41 reduz significativamente a abundância de *Veillonellaceae* e *Desulfovibrio*. Outro efeito antidepressivo descoberto foi que as estirpes *B. breve* M2CF22M7 e *B. longum* subsp. *infantis* E41 aumentam a secreção de 5-hidroxitriptofano (5-HTP), precursor de serotonina, sendo que existe uma correlação entre os níveis de 5-HTP sérico e intestinal e os níveis cerebrais de 5-HT (45).

Também foi descoberto que o *stress* crônico prejudicou o *feedback* negativo da corticosterona no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, regulando negativamente os recetores de glicocorticoides, levando à resistência aos glicocorticoides, que também coincide com um alto nível de inflamação. *B. breve* CCFM1025 normaliza a expressão de glicocorticoides para reduzir os níveis de cortisol. Além disso, a presença de genes de glutamato descarboxilase pode mediar a produção de GABA, complementando os níveis de GABA e aumentar o mecanismo regulador de *feedback* negativo do cortisol, como exemplificado por *B. adolescentum*. Níveis mais elevados de citocinas pró-inflamatórias conduzem ao aparecimento e progressão de comportamentos relacionados com a depressão e as bifidobactérias são conhecidas pela sua capacidade de contrariar a inflamação. Um aumento das citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente IL-6, IL-1 $\beta$  e proteína C reativa, participam ativamente no desenvolvimento da depressão. *B. bifidum* TMC3115 suprime o aumento dos níveis de IL-6 induzido pelo *stress* e reduz a inflamação, o que pode aliviar as respostas inflamatórias (45).

Em contraste com as descobertas na LGG, observou-se que a *B. breve* M-16V esterilizada pelo calor pode prevenir o comportamento semelhante à depressão e a expressão de IL-1 $\beta$  induzida pelo *stress* crônico através da modulação da composição da microbiota intestinal em ratos (45).

Estes resultados sugerem que a *Bifidobacterium* pode ser utilizada como um potencial psicobiótico para a prevenção e tratamento da depressão.

#### **4.3. *Akkermansia muciniphila***

*Akkermansia muciniphila* é uma bactéria anaeróbia gram-negativa, amplamente distribuída na camada mucosa do intestino humano, que vive da decomposição da mucina (45).

Vários estudos demonstraram que *A. muciniphila* pode influenciar o metabolismo da glicose, dos lípidos e a imunidade intestinal e certos ingredientes alimentares, como os polifenóis, podem aumentar a sua abundância no intestino. A sua abundância é significativamente reduzida em certas condições médicas. Estudos recentes indicam que vários distúrbios neurológicos, incluindo esclerose lateral amiotrófica, depressão perturbam esta abundância. *A. muciniphila* pode promover a integridade da barreira intestinal, enriquecer as bactérias produtoras de butirato, modular as respostas imunitárias e inibir a inflamação. Dada a sua maior abundância na mucosa saudável, a *Akkermansia* foi sugerida como biomarcador de intestinos saudáveis.

Esta bactéria alimenta-se de mucina na camada de muco do intestino, fixando-se e protegendo-o de agentes patogénicos. O muco do cólon é dependente da libertação de MUC2, uma proteína glicosilada hidratada que adere à superfície do cólon para evitar a invasão por agentes patogénicos luminiais. *A. muciniphila* pode melhorar a expressão de

MUC2 para fortalecer a barreira da mucosa do cólon em ratos. Ao mesmo tempo, *A. muciniphila* decompõe a mucina para produzir AGCC, como acetato e propionato, para desempenhar um papel regulador. Os AGCC podem aliviar o *stress* oxidativo e as respostas inflamatórias através da via GLP-1, bem como atuar na homeostase intestinal de Treg para aumentar os níveis de neurotransmissores como glutamina, glutamato e GABA no hipotálamo de camundongos, exercendo um efeito antidepressivo. Em animais socialmente derrotados, a diminuição de *Akkermansia spp.* foi correlacionada com comportamentos de ansiedade e depressão. Ding et al. descobriram que *A. muciniphila* reduz comportamentos semelhantes à depressão induzidos por *stress* crônico, regulando a disbiose intestinal e distúrbios metabólicos relacionados à microbiota intestinal. *A. muciniphila* aumenta o nível de *Akkermansia* e diminui a abundância relativa de *Helicobacter*, *Lachnoclostridium*, *Candidatus\_Saccharimonas* e *Eubacterium\_brachy*, promovendo o restabelecimento da microbiota intestinal.

Além da modulação da microbiota intestinal, o efeito antidepressivo de *A. muciniphila* relaciona-se positivamente com um aumento de metabolitos como edaravona e  $\beta$ -alanil-3-metil-L-histidina. A edaravona aumenta significativamente as concentrações de serotonina, enquanto a  $\beta$ -alanil-3-metil-L-histidina aumenta os níveis de dopamina. A administração de *A. muciniphila* também pode reduzir a degradação do geraniol, que tem atividade neuroprotetora e anti-inflamatória e pode aliviar a depressão. Além disso, a proteína da membrana externa de *A. muciniphila*, a Amuc\_1100, também desempenha um papel importante e direto na interação entre bactéria e o seu hospedeiro. Amuc\_1100 pode melhorar o comportamento semelhante à depressão induzida por *stress* crônico e a regulação negativa da serotonina em ratos, restaurar a disbiose intestinal, regular e inibir a inflamação no hipocampo.

Em conjunto, estudos em humanos e animais relataram consistentemente que a abundância de *A. muciniphila* pode ser um potencial tratamento de comportamentos semelhantes à depressão e à ansiedade.

#### **4.4. *Clostridium butyricum***

*Clostridium butyricum* é uma bactéria anaeróbia gram-positiva que pode gerar ácidos gordos de cadeia curta através do consumo de fibras alimentares não digeridas, principalmente butirato e acetato. *C. butyricum* consegue sobreviver aos ácidos biliares e gástricos, pelo que desempenha um papel importante na regulação da microbiota intestinal, sendo utilizado com segurança como probiótico há décadas. Adicionalmente, tem sido cada vez mais utilizado no tratamento de várias doenças, incluindo lesões intestinais, infecções adquiridas no intestino, síndrome do intestino irritável, doença inflamatória intestinal, doenças neurodegenerativas, doenças metabólicas e cancro colorretal. Em

geral, promove a proliferação de bifidobactérias e lactobacilos, reduzindo os agentes patogénicos e proporcionando benefícios a microbiota intestinal.

Estudos anteriores descobriram que a exposição ao *stress* crónico ou agudo diminui o nível de *Clostridium spp.* no intestino, enquanto aumenta os níveis de IL-6 periférica e da quimiocina CCL2, bem como a expressão de TLR3 e TLR4 no córtex pré-frontal, levando à hiperativação da microglia. Recentemente, estudos pré-clínicos demonstraram que *Clostridium spp.* sozinho ou em combinação com antidepressivos pode ser usado para tratar a depressão.

Um fenótipo específico de *C. butyricum*, *C. butyricum MIYAIRI 588* (CBM588), tem sido utilizado como probiótico em seres humanos e animais domésticos, exercendo uma variedade de efeitos benéficos para a saúde. Foi relatado pela primeira vez que a administração de CBM588 melhorou significativamente o ecossistema do trato gastrointestinal em ratos, modulando a composição da microbiota intestinal, através do aumento do número de *Bifidobacterium*, *Coprococcus* e *Bacteroides*, aumentando a produção de butirato e reduzindo o dano epitelial. Também descobriram que o tratamento com CBM588 causou uma mudança funcional da microbiota intestinal que conduziu ao aumento do metabolismo de carboidratos. O tratamento preventivo com CBM588 com duração de 28 dias melhorou os comportamentos semelhantes à depressão em ratos com *stress* crónico. CBM588 pode induzir uma maior abundância de *C. perfringens* e produzir mais butirato, exercendo um efeito regulador dos AGCC e reduzindo o comportamento semelhante à depressão. Simultaneamente, o CBM588 previne a ativação induzida pelo *stress* da microglia inflamatória do hipocampo, reduzindo as citocinas, incluindo IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ .

Num modelo de depressão induzida por CUMS (*chronic unpredictable mild stress*), observou-se que a administração de *C. butyricum CGMCC 9830* reverteu o comportamento semelhante à depressão, aumentou os níveis de BDNF e serotonina do hipocampo e melhorou os níveis intestinais de GLP-1. O GLP-1 é secretado pelas células L intestinais distribuídas no íleo e no cólon, e mudanças na microbiota intestinal podem afetar os seus níveis, relacionados com a função do SNC.

Embora estes estudos pré-clínicos e clínicos tenham demonstrado a eficácia e a segurança de *C. butyricum* na depressão, devem ser realizados futuros ensaios clínicos em maior escala para fornecer recomendações mais claras para a sua aplicação.

#### **4.5. *Enterococcus faecalis***

*Enterococcus faecalis* é uma bactéria gram-positiva, anaeróbia facultativa e é um residente normal do intestino, acreditando-se ser inofensivo. Algumas estirpes de *E. faecalis* com efeitos benéficos são utilizadas como probióticos na indústria dos laticínios, enquanto outras estirpes contribuem para o desenvolvimento de infeções nosocomiais e

causam bacteriemia, endocardite ou infecções do trato urinário. As diferenças específicas das estirpes probióticas, patogênicas e comensais dependem da sua interação com o hospedeiro. Assim, *E. faecalis* tem recebido uma atenção devido à sua dualidade de comportamento na saúde humana.

*E. faecalis* 2001 (EF-2001) tem sido utilizada como probiótico para melhorar a imunidade e exercer atividade antitumoral em ratos. Num estudo, demonstrou-se que a administração de EF-2001 durante 20 dias pode prevenir o comportamento semelhante à depressão induzida por colite através do eixo intestino-cérebro em ratos, o que pode reduzir as citocinas inflamatórias retais e hipocâmpais, como TNF- $\alpha$  e IL-6, e facilitar a via NF- $\kappa$ B p65 / XIAP no hipocampo. Recentemente, foi também demonstrado que EF-2001 previne comportamentos semelhantes à depressão induzidos através da regulação da mielinização cortical pré-frontal através do aumento das vias CREB / BDNF e NF- $\kappa$ B p65 / LIF / STAT3. Além disso, os efeitos anti-demência de EF-2001 em ratos estão associados ao aumento da neurogênese do hipocampo através da via ERK-CREB-BDNF. Observou-se ainda que os ratos alimentados com uma dieta suplementada com a estirpe EC-12 de *E. faecalis* morta pelo calor apresentaram uma diminuição do comportamento semelhante à ansiedade, o que pode aumentar a expressão de genes de receptores de neurotransmissores e melhorar a disbiose intestinal.

Estes resultados sugerem que algumas estirpes de *E. faecalis* têm o potencial de aliviar os sintomas depressivos. Contudo, são necessários estudos futuros para explorar os efeitos e o mecanismo exato de ação no cérebro humano.

#### **4.6. Limitações terapêuticas**

A implementação clínica de probióticos como tratamento encontra-se na fase inicial, mantendo-se como principal abordagem o uso de antidepressivos. Atualmente, torna-se essencial ter em atenção a influência da microbiota intestinal na eficácia dos fármacos antidepressivos (40). Grande parte dos estudos até agora realizados foram em animais, pelo que os resultados são bastante limitados e as conclusões baseiam-se no potencial que as estirpes podem ter no tratamento antidepressivo.

Para selecionar os probióticos é necessário compreender extensivamente a estrutura e função da microbiota de doentes com depressão e ter também em conta outros fatores (idade, comorbilidades, entre outros) que possam afetar a eficácia e segurança deste tratamento (40).

### **5. Conclusão**

A relação microbiota intestinal-cérebro é ainda bastante desconhecida, sendo necessário aprofundar este tema no futuro, para também se compreender realmente a influência no cérebro das intervenções dirigidas à microbiota intestinal.

Sem dúvida que o desenvolvimento de terapias para o tratamento da depressão dirigidas à microbiota intestinal é um desafio, mas espera-se que surjam novas tecnologias e abordagens. Como diferentes estirpes apresentam mecanismos distintos para exercer o seu potencial antidepressivo, o futuro pode passar pelo ajuste da microbiota em doentes com depressão ou pela síntese de moléculas-alvo, utilizando bactérias modificadas (40). Além disso, a interação entre várias espécies pode produzir um efeito sinérgico, aumentando a eficácia antidepressiva dos probióticos, sugerindo que a utilização de múltiplas espécies pode ser mais eficaz do que uma única espécie (40).

Com base na literatura disponível e ainda limitada, intervenções baseadas na microbiota, nomeadamente utilizando probióticos, apresentam um potencial terapêutico significativo como complemento ao tratamento da depressão (49). Esta utilização parece promissora, mas faltam estudos clínicos, análises pré-clínicas e evidências diretas que o possam realmente comprovar e avaliar a segurança da utilização dos probióticos (49). Tendo em consideração todas as evidências disponíveis, vários autores defendem que uma abordagem centrada na microbiota seria revolucionária para o tratamento da PDM, através de uma colaboração entre profissionais de saúde, cientistas e a indústria (47).

Assim, tendo em conta a complexidade de desafios associada ao tratamento da Perturbação Depressiva Major e a elevada prevalência da doença em todo mundo, a incorporação de probióticos na terapia antidepressiva não deve ser totalmente descartada, mas sim cada vez mais estudada.

## Tema 2 – Dor Irruptiva Oncológica

### 1. Dor oncológica

O cancro constituiu uma das maiores causas de morte em todo o mundo, sendo responsável por 18.1 milhões de novos casos e 9.6 milhões de mortes em 2018 (50).

A dor é o sintoma mais prevalente entre doentes oncológicos, leva ao diagnóstico da doença em 30% dos casos. Apesar de estar presente em 50% dos doentes, ao longo de todas as fases da doença, mesmo durante o tratamento (90% na fase terminal), existe uma grande heterogeneidade na forma como é sentida (51, 52).

No que diz respeito ao tipo de dor, esta pode ser nociceptiva, ou seja, causada pelos danos contínuos nos tecidos e esta subdivide-se em somática (como dores ósseas) ou visceral (como as dores intestinais). A dor pode também ser classificada como neuropática quando é causada por danos no sistema nervoso, como por exemplo quando ocorre a compressão da medula espinhal por um tumor (53).

### 2. Dor irruptiva oncológica

A dor irruptiva oncológica (DIO) pode ser definida, de forma geral, como "uma exacerbação transitória da dor que ocorre quer espontaneamente quer desencadeada por um fator específico (previsível ou imprevisível), apesar do relativamente estável e adequado controlo da dor basal" (54,55).

Apesar de também ocorrer noutros doentes, em pacientes oncológicos, a prevalência é bastante elevada, atingindo os 70%. Os episódios de DIO são frequentes, com início súbito e uma duração média de 30 minutos e máxima de 1 hora, podendo ocorrer várias vezes ao longo do dia e com uma intensidade moderada ou severa (56).

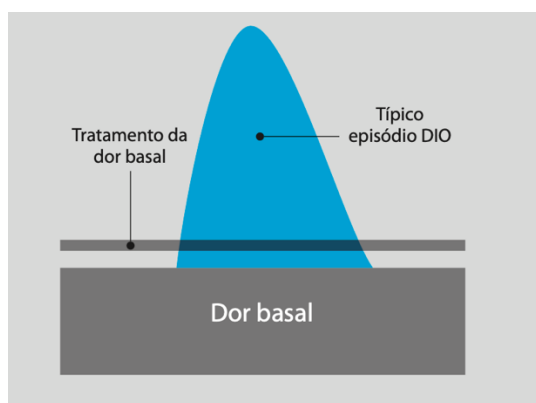


Figura 1 - Representação esquemática de um episódio de dor irruptiva em relação à dor basal (53)

A DIO pode ocorrer mesmo que o paciente esteja a ser medicado para a dor crónica basal. É uma dor capaz de romper o alívio que os analgésicos fornecem e normalmente não é previsível. Em regra, a sua causa é a mesma que a dor crónica, pode ser relacionada com o tratamento oncológico ou com o cancro em si. Por vezes, pode ocorrer durante

atividades específicas, como andar ou vestir-se, outras vezes, ocorre sem causa clara inesperadamente (58).

Geralmente, episódios repetitivos de DIO podem indicar um tratamento inadequado da dor persistente. Assim, quando os pacientes têm mais de 4 episódios por dia, deve ser feita uma reavaliação do tratamento da dor basal (59).

A DIO também não deve ser confundida com episódios de dor que ocorrem aquando da iniciação ou titulação de analgésicos opioides, dado que nestas situações o paciente não tem a dor basal controlada (57).

### **2.1. Classificação da dor irruptiva**

Frequentemente, divide-se a DIO em duas categorias: dor espontânea e dor incidental.

A dor espontânea, também denominada de dor idiopática, ocorre quando o episódio doloroso não tem uma causa precipitante identificável, sendo então imprevisível (55).

Na dor incidental, os episódios dolorosos relacionam-se com uma causa precipitante identificável, logo são considerados previsíveis. Esta pode ainda ser subdividida em dor incidental volitiva, que é causada por um ato voluntário, como por exemplo caminhar, dor incidental não volitiva, causada por um ato involuntário, como por exemplo tossir e ainda, dor relacionada com procedimentos, ou seja com intervenções terapêuticas, como tratamento de feridas (55).

## **3. Tratamento**

De forma a tratar eficazmente a dor irruptiva, foram propostos três princípios. Em primeiro, é necessário utilizar a quimioterapia, radioterapia e cirurgia como terapias primárias, de modo a tratar a patologia e melhorar o estado de dor basal e irruptiva. Em seguida, utiliza-se a escada analgésica proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para o controlo da dor basal. Por fim, o tratamento passa por intervenções mais específicas, como a administração de doses de resgate, principalmente de opioides de libertação imediata e de curta duração (54).

No tratamento da dor irruptiva incidental volitiva, deve-se evitar ou tratar sempre que possível o fator precipitante da exacerbação dolorosa. Assim, o fármaco de resgate pode ser administrado meia hora antes de se realizar a atividade (54).

Quanto à dor irruptiva incidental não volitiva ou dor espontânea, esta é mais problemática de tratar devido à sua imprevisibilidade. Deste modo, utiliza-se doses de resgate de opioides de início de ação rápido e curta duração e só pode ser tratada quando surge (54).

Para se decidir qual a melhor estratégia, é necessário avaliar primeiro o tratamento da dor basal e determinar se esta está realmente controlada, utilizando o algoritmo de diagnóstico para identificação de pacientes com DIO (57).

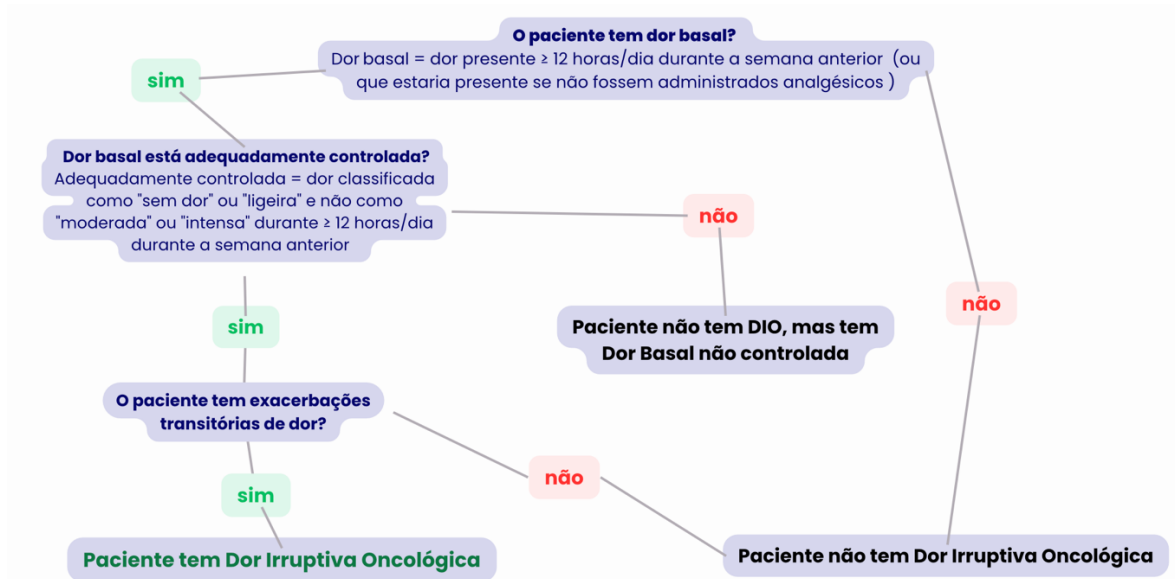


Figura 2 - Algoritmo de diagnóstico da dor irruptiva oncológica

### 3.1. Tratamento farmacológico

A OMS propõe uma abordagem em “escada analgésica”, com três níveis de tratamento farmacológico da dor oncológica. No terceiro nível, para dor mais intensa, recomenda-se a utilização de opioides mais fortes e adjuvantes (66).

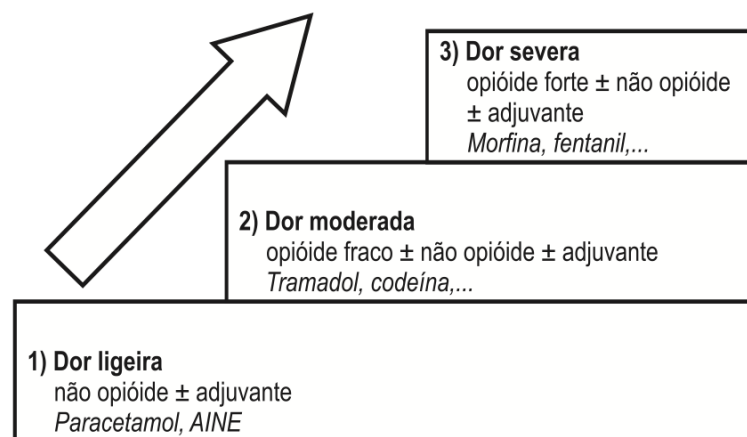


Figura 3 - Escada analgésica da OMS

O tratamento farmacológico utiliza essencialmente dois tipos de medicação. O primeiro tipo refere-se à medicação de resgate, sendo as mais comuns formulações orais de libertação normal de morfina e outros analgésicos opioides.

O segundo tipo é constituído por medicação de rápido efeito, desenvolvida especificamente para o tratamento da DIO, como as formulações de fentanilo administradas por via intranasal ou através da mucosa oral (57).

De acordo com as *guidelines* da *European Society for Medical Oncology*, todos os pacientes que recebem tratamento para a dor basal devem ter uma dose de resgate para controlar exacerbações de DIO (52). Assim, a dose de resgate equivale de entre 10 a 15% da dose total diária de opioides. Recomenda-se então um opioide de início de ação rápido e um tempo de semivida curto (52, 66). Deverá também ser utilizado, de preferência, o mesmo opioide instituído para a dor basal, uma vez que se torna mais fácil de identificar efeitos secundários e é menos dispendioso (60,66).

A via de administração de mais conveniente e preconizada para um tratamento analgésico mais rápido e eficaz é a oral. Isto deve-se ao facto de que a sua grande área de superfície, alta permeabilidade e boa vascularização permitem uma rápida absorção de fármacos. Entretanto, a via transdérmica surgiu como alternativa e, na inexistência de mais alternativas, também é possível utilizar a via subcutânea (61).

O controlo da DIO com opioides requer uma titulação progressiva da dose, de maneira que se atinja a analgesia com a menor dose e o mínimo de efeitos secundários possíveis (52).

### **3.1.1. Morfina**

Opioides de libertação imediata, em particular a morfina, são considerados a primeira escolha no tratamento da DIO (52). No prontuário terapêutico português, este analgésico está classificado como um alcaloide natural do ópio (61).

A morfina de ação rápida pode demorar 30 a 45 minutos até fazer efeito. Isto deve-se à baixa biodisponibilidade oral do fármaco, que é bastante hidrofílico e sofre metabolismo de primeira passagem no fígado (52).

No que respeita às interações com outros fármacos, surge a preocupação na associação com os inibidores da monoaminoxidase, pelo risco de ocorrer síndrome serotoninérgica. Fármacos depressores do SNC, bloqueadores neuromusculares e agonistas de opioides potenciam os efeitos da morfina, pelo que as doses devem ser tituladas cuidadosamente. Por fim, antagonistas de opioides e a naloxona diminuem os efeitos do fármaco (61).

Em casos de insuficiência hepática, o fármaco deve ser usado com precaução, deve haver uma redução da dose e a titulação deve ser lenta. A morfina oral sofre metabolismo de primeira passagem no fígado, do qual resulta que cerca de 90% da quantidade que entra em circulação será inativada no fígado por glucuronocjugação. Em doentes com insuficiência hepática, os efeitos estão potenciados por diminuição da biotransformação, por diminuição da albumina circulante. A utilização de morfina em doentes com

insuficiência renal leva a uma acumulação de metabolitos tóxicos e a um aumento da semivida, podendo conduzir a depressão respiratória, tolerância e neurotoxicidade (61).

### 3.1.2. Fentanilo

O fentanilo é um analgésico de ação central, tal como a morfina, mas é classificado no Prontuário Terapêutico Português, como um opioide agonista dos recetores  $\mu$  (61).

Este fármaco tem vindo a ser usado de várias formas de modo a promover um alívio rápido da dor, por meios não invasivos (62).

Formulações de fentanilo, cuja via de administração seja uma mucosa (oral, sublingual ou intranasal) exercem o seu efeito mais rapidamente. A OMS sugere que, para pacientes que recebem tratamento com opioides fortes, devem começar o tratamento da DIO, com uma dose baixa, de 100 mg (52,61,63).

Tabela 4 - Formulações de fentanilo

<b>Via sublingual</b>	Dose inicial: 100mg 2ª dose, se necessária: aguardar 15-30min entre episódios: aguardar 4h
<b>Via transdérmica</b>	Dose inicial: 200mg Início de ação: 5-10min 2ºdose: aguardar 30 min Entre episódios: aguardar 4h
<b>Películas bucais</b>	Dose inicial: 100mg 2ª dose: aguardar 30 min Entre episódios: aguardar 4h
<b>Pulverização nasal</b>	Dose inicial: 100mg Entre episódios: aguardar 4h

Com a exceção da via transdérmica, bastante usada em casos de dor incidental, com todas as outras formulações deve-se iniciar a titulação com 100 mg de fármaco. Na via sublingual, é importante informar o doente de que deve deixar dissolver o comprimido, sem mastigar ou engolir e que não ingerir alimentos ou líquidos até o comprimido estar completamente dissolvido (61,63).

Quando a mucosa oral ou as glândulas salivares se encontram comprometidas, existe a opção da administração através da mucosa intranasal. A área da superfície nasal permite uma boa absorção e um início de ação rápido (62).

As interações farmacológicas que geram maior preocupação são a associação a inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina e inibidores da monoaminoxidase, pelo risco de síndrome serotoninérgica. Alguns antibióticos, antifúngicos e antivirais podem aumentar a concentração do fármaco. A dexametasona

tem o potencial de diminuir a concentração do fentanilo, quando administrados em conjunto (61).

### **3.1.3. OTFC (oral transmucose fentanyl citrate)**

O mais recente desenvolvimento no tratamento da DIO é o surgimento do OTFC (*oral transmucose fentanyl citrate*) ou citrato de fentanilo. Este fármaco tem características lipofílicas, o que permite a rápida absorção através da mucosa oral e uma rápida extensão e distribuição no SNC, conseguindo-se uma analgesia quase imediata (60). O tratamento com este fármaco está indicado para doentes já controlados com opioides fortes, que equivale a pelo menos 60 mg por dia de morfina oral e que conseguem tolerar os efeitos secundários (61).

A mucosa oral disponibiliza imediatamente 25% do fármaco após a toma. Dos restantes 75%, 25% irá escapar à eliminação intestinal e hepática de primeira passagem, tornando-se sistematicamente disponível e os restantes 50% não são absorvidos. Assim, obtém biodisponibilidade absoluta de 50%, com efeito médio de 6 horas, bastante semelhante à morfina injetável (61).

A prescrição de OTFC deve ser criteriosa, como para qualquer opioide, e as precauções durante a sua administração são semelhantes às de outros analgésicos opioides agonistas puros (61).

Tal como noutros casos, deve ser feita a titulação da dose, com dose inicial de 100 microgramas, aumento gradual conforme necessário ao longo do intervalo de dosagens disponíveis (200,400, 600, 800 microgramas). Se a analgesia adequada não for obtida em 30 minutos, após a administração de uma única dose, pode utilizar-se um segundo comprimido com a mesma dosagem (64).

Os doentes devem ser vigiados durante o período de titulação até ser atingida a dose que proporciona analgesia adequada com efeitos secundários aceitáveis, utilizando uma única dose por cada crise (64).

Para administrar, o comprimido deve ser retirado do blister e colocado imediatamente na cavidade bucal, entre a bochecha e a gengiva, próximo de um molar. Este comprimido não deve ser mastigado ou engolido, deve ser mantido na cavidade bucal durante 15 a 25 minutos para permitir a desintegração completa e em alternativa pode ser colocado sublingualmente (64).

Para além de ter as mesmas interações medicamentosas, que outras formulações que contenham fentanilo, adicionalmente, em pacientes com xerostomia ou mucosite, a eficácia do fármaco pode ser diminuída. Em caso de xerostomia, é importante informar o doente que deve hidratar a boca com água antes da administração e em caso de mucosite a administração pode ser dolorosa (64).

### **3.2. Efeitos secundários**

Os efeitos secundários e interações medicamentosas são comuns à classe dos opioides, no que respeita à potenciação do efeito do álcool, benzodiazepinas, hidroxizina e outros depressores do sistema nervoso central. Existem outros que dependem do perfil metabólico; merece aqui particular destaque a via do citocromo P450, pelo número de fármacos que utilizam esta via metabólica (61).

Os efeitos secundários mais comuns são as náuseas e vômitos, depressão respiratória, obstipação, xerostomia, prurido e a tolerância e dependência que podem levar à adição (55).

Os opioides reduzem o peristaltismo do trato gastrointestinal, pelo que a obstipação pode ser contrariada através da manutenção de uma hidratação adequada, exercício físico regular e a prescrição de laxantes aquando do início do tratamento, para prevenir este efeito (65, 66).

Para a depressão respiratória pode utilizar-se, por exemplo, a naloxona, que ao ser um antagonista dos opioides vai reverter este efeito e é usada em caso de overdose (65,66).

O efeito antidopaminérgico e no peristaltismo da metoclopramida e da domperidona são úteis para combater as náuseas e vômitos, que ocorrem por redução do peristaltismo e atraso no esvaziamento gástrico (65,66).

A xerostomia causada pelo efeito anticolinérgico desta classe e o prurido, causado pela libertação de histamina, podem ser o motivo de uma absorção mais lenta. Assim, recomenda-se humedecer a cavidade oral, utilizando produtos específicos como sprays, colutórios ou géis (65,66).

Por fim, a tolerância, dependência física e adição, arriscando conseqüentemente uma overdose, constituem os efeitos secundários mais preocupantes. A tolerância é a necessidade de aumentar a dose do fármaco para se obter o mesmo efeito. A dependência física caracteriza-se pela síndrome de abstinência que ocorre aquando da suspensão brusca da medicação. Pode ser evitado com a diminuição gradual da dose. A adição ocorre quando há uma utilização compulsiva e continuada do fármaco e comportamentos inadequados para a obtenção do mesmo (65,66).

### **3.3. Co-analgésicos e adjuvantes**

No tratamento da dor oncológica podem ser usados vários tipos de fármacos, em conjunto com os opioides, para aumentar o alívio e a qualidade de vida do doente. Alguns destes fármacos auxiliam no alívio da dor e outros potenciam o efeito analgésico dos opioides (67, 68).

Os antidepressivos são uma das classes de adjuvantes mais utilizada, mais especificamente os antidepressivos tricíclicos como a amitriptilina e a clomipramina. Contudo, a sua utilização deve ser vigiada, uma vez que efeitos secundários como a obstipação, xerostomia, taquicardia e retenção urinária são comuns aos opioides (67,68).

Dentro dos anticonvulsivantes, utilizados para o controlo de espasmos, a carbamazepina e fenitoína podem causar toxicidade hepática, leucopenia e trombocitopenia, sendo importante monitorizar os níveis séricos e o clonazepam pode potenciar o efeito sedativo (67,68).

A dexametasona é o corticosteroide mais utilizado. Esta classe é utilizada em indivíduos com doença avançada, em situação de compressão nervosa aguda, aumento da pressão intracraniana, dor óssea por metastização e dor visceral. Têm a vantagem de melhorar as náuseas, o apetite e o humor do doente, mas podem provocar síndromes neuropsiquiátricas, miopatia proximal e hiperglicemia (67,68).

Os bisfosfonatos mais utilizados são o ácido alendrónico, o ácido ibandrónico, o ácido zoledrónico e o risendronato de sódio. Estes são utilizados no tratamento de dor óssea causada por metastização, hipercalemia devido à destruição óssea e prevenção de fraturas em doentes com metastização óssea (67,68).

### **3.4. Tratamento não farmacológico**

O tratamento não farmacológico serve como terapia complementar, podendo melhorar a qualidade de vida do doente. Trata-se de uma abordagem interdisciplinar que deve ser comunicada ao profissional de saúde, que pode aconselhar na escolha da melhor opção para o doente (69)

Como exemplo, surgem as alterações simples no estilo de vida do doente, como por exemplo evitar atividades que precipitem a dor, recorrer a apoios para atividades específicas, utilizar técnicas de relaxamento, apoio, hipnose, acupuntura, massagens e aplicação de calor ou frio (69)

## **4. Intervenção farmacêutica**

O farmacêutico deve informar acerca das especificidades da toma de cada medicamento, alertar para os efeitos secundários e as soluções. Em situações de dor grave, dor lombar intensa (metástases ósseas), dor torácica e dispneia (exclusão de tromboembolismo pulmonar, tem o dever de referenciar o doente ao serviço de urgência (63).

### **4.1. Instrumento para Avaliação da Dor Irruptiva (BAT-Pt)**

O Instrumento para Avaliação da Dor Irruptiva (BAT-Pt) é uma ferramenta de avaliação breve da DIO, que pode auxiliar no diagnóstico, escolha de tratamento em pacientes oncológicos e avaliar o impacto na sua qualidade de vida (59,70).

Este documento é constituído por 14 questões, das quais 9 avaliam a localização, frequência, fatores de alívio, duração, intensidade, perturbação emocional e grau de interferência na vida. As restantes 5 questões avaliam aspetos do tratamento, como a medicação tomada, a eficácia percebida, o tempo que a medicação demora a produzir efeito significativo, efeitos secundários e o grau de desconforto associado. Estas questões integram também as sub-escalas de Severidade e Impacto de Dor Irruptiva e Duração da Dor e Ineficácia da Medicação (59, 70).

## **5. Conclusão**

A dor irruptiva é um fenómeno muito prevalente e heterogéneo, mesmo em doentes com dor crónica persistente bem controlada, tanto oncológica como não oncológica.

A maior parte das opções de tratamento baseiam-se na utilização de fentanilo e morfina. Os opioides de curta duração de ação continuam a ser a primeira escolha de tratamento, de preferência com rápido início de ação (71).

O tratamento inadequado da dor, acompanhado com o quadro oncológico, afeta significativamente a qualidade de vida do doente. Isto deve-se à dificuldade em encontrar o tratamento adequado ao tipo específico de dor do doente, o custo de novos tratamentos e a falta de conhecimento dos profissionais de saúde para com estes fármacos.

## **Conclusão global**

Com o culminar do estágio curricular, no qual tive a oportunidade de explorar as áreas de Farmácia Hospitalar e Comunitária, compreendo que foi uma experiência enriquecedora para o meu percurso académico.

O Programa Erasmus+, no *Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari*, deu-me a conhecer o funcionamento de um sistema de saúde diferente do português e adquirir novas perspetivas sobre os setores de atividade e o papel de um farmacêutico no estrangeiro, tendo sido uma aprendizagem bastante gratificante.

No segundo período do estágio, na Farmácia Queija Ferreira, experienciei a rotina de uma farmácia do Porto. Tendo em conta os seus 40 anos de história, a FQF tem já um grupo de clientes habituais, que depositam a confiança nos farmacêuticos e na qualidade do atendimento. Desta forma, pude observar a diversidade de utentes que procuram aconselhamento e aprendi o modo como proceder em cada situação. Para além das atividades relacionadas com atendimento e *backoffice*, pude ainda participar no laboratório de manipulados, no qual aprofundei a minha experiência, considerando uma mais-valia na minha formação. Assim, pude perceber a posição privilegiada que o farmacêutico ocupa na saúde da comunidade.

O desenvolvimento dos dois temas com elevado teor científico demonstrou também a importância da constante procura de conhecimento, indispensável para o exercício da profissão.

A realização deste estágio, em todas as suas vertentes, proporcionou-me o contacto direto com a versatilidade e o valor da profissão farmacêutica. Esta vivência enriqueceu a minha compreensão sobre a necessidade de reconhecimento e de exploração do potencial enquanto profissionais de saúde.

## Bibliografia

1. INFARMED, Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril. Regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados. Disponível em [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/067-A-DL\\_95\\_2004.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/067-A-DL_95_2004.pdf) (acedido em 20 de julho de 2023);
2. Barbosa, C. M. Formulário Galénico Português - 1a Adenda, 2005;
3. BIAL, Resumo das Características do Medicamento – Bialminal 100mg comprimidos;
4. Ministérios da Economia e da Saúde, Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho. Estabelece que o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efetuado com base no valor dos honorários de preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem. Disponível em <https://files.dre.pt/1s/2004/07/153b00/40164017.pdf> (acedido em 20 de julho de 2023)
5. INFARMED, Despacho n.º 19694/2010, de 18 de novembro. Estabelece as condições de participação de medicamentos manipulados e aprova a respectiva lista. Disponível em [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/067-A01\\_Desp\\_18694\\_2010doc.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/067-A01_Desp_18694_2010doc.pdf) (acedido em 22 de julho de 2023)
6. Huttner, A., Bielicki, J., Clements, M. N., Frimodt-Møller, N., Muller, A. E., Paccaud, J.-P. ., & Mouton, J. W. (2020). Oral amoxicillin and amoxicillin–clavulanic acid: properties, indications and usage. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(7), 871–879. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.11.028>
7. Medicamentos anti-infecciosos [Internet]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1594079/Anexo+formulario/a995d754-90dd-4474-9203-eb396a0737a0>
8. Casey FE. Contraceptivos orais [Internet]. Manuais MSD edição para profissionais. Manuais MSD; 2022. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/ginecologia-e-obstetr%C3%ADcia/planejamento-familiar/contraceptivos-orais>
9. Ribeiro De Souza F, Luisa A, Meira T, Mendes L, Leonardo A, Costa C. Associação de antibióticos e contraceptivos orais [Internet]. *méd. biol.* p. 221–5. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/e002/18aa077e37bf06231e726f5ee85e1de630f3.pdf>
10. Ethinyl Estradiol: Indications, Side Effects, Warnings [Internet]. Drugs.com. Disponível em: <https://www.drugs.com/cdi/ethinyl-estradiol.html>

11. Fernández N, Sierra M, Diez MJ, Terán T, Pereda P, García JJ. Study of the pharmacokinetic interaction between ethinylestradiol and amoxicillin in rabbits. *Contraception*. 1997 Jan;55(1):47–52.
12. Simioni PU. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENTRE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS E ANTIBIÓTICOS: UMA BREVE REVISÃO. *Visão Acadêmica* [Internet]. 2022 Apr 1;23(2). Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/78349>
13. PROJETO DE PROXIMIDADE Relatório Grupo de trabalho -abril de 2021 [Internet]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2304493/Projeto+de+proximidade+-+Relat%C3%B3rio/d478b639-2c72-45f6-ef65-bc881eea06aa>
14. Anastrozole Uses, Side Effects & Warnings [Internet]. Drugs.com. Disponível em: <https://www.drugs.com/mtm/anastrozole.html>
15. List of Aromatase inhibitors [Internet]. Drugs.com. [citado 3 ago 2023]. Disponível em: <https://www.drugs.com/drug-class/aromatase-inhibitors.htm>
16. Diário da República, Despacho n.º 5315/2020, de 7 de maio. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/despacho/5315-2020-133226623>
17. Comunitárias E, Domicílio E. DISPENSA DE MEDICAMENTOS HOSPITALARES QUESTÕES FREQUENTES #vencerocovid19 [Internet]. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2019/WWW/noticias/Perguntas\\_frequentes\\_med\\_hosp.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2019/WWW/noticias/Perguntas_frequentes_med_hosp.pdf)
18. Seara.com. Consulta Pública sobre Norma para dispensa de medicamentos hospitalares em proximidade [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em: <https://ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/consulta-publica-sobre-norma-para-dispensa-de-medicamentos-hospitalares-em-proximidade/>
19. Aou Sassari - Servizi sanitari - Farmacia ospedaliera [Internet]. [www.aousassari.it](http://www.aousassari.it). [citado 28 ago 2023];. Disponível em: <https://www.aousassari.it/index.php?xsl=18&s=11&v=9&c=4639&es=639>
20. The Agency [Internet]. [aifa.gov.it](http://aifa.gov.it). Available from: <https://www.aifa.gov.it/en/l-agenzia>
21. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification [Internet]. [www.who.int](http://www.who.int). Available from: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/atc-classification>
22. Risdiplam: arriva in Italia il primo farmaco per il trattamento a domi [Internet]. [www.roche.it](http://www.roche.it). [citado 28 ago 2023];. Disponível em: <https://www.roche.it/it/media/comunicati-stampa---news/contentore-news/risdiplam--arriva-in-italia-il-primo-farmaco--per-il-trattamento.html>

23. Day JW, Howell K, Place A, Long K, Rossello J, Kertesz N, et al. Advances and limitations for the treatment of spinal muscular atrophy. *BMC Pediatrics*. 2022 Nov 3;22(1).
24. Baranello G, Darras BT, Day JW, Deconinck N, Klein A, Masson R, et al. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 Mar 11;384(10):915–23. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33626251/>
25. Roche | Evrydi (risdiplam) [Internet]. [www.roche.com](http://www.roche.com). Disponível em: <https://www.roche.com/solutions/pharma/productid-423934d3-782a-4102-884a-1db9fafc8ae8/>
26. ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO [Internet]. [citado 28 ago 2023];. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrydi-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrydi-epar-product-information_pt.pdf)
27. Law MA, Tivakaran VS. Coarctation of the Aorta [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430913/>
28. Kenny D, Polson JW, Martin RP, Paton JF, Wolf AR. Hypertension and coarctation of the aorta: an inevitable consequence of developmental pathophysiology. *Hypertension Research*. 2011 Mar 17;34(5):543–7.
29. DRUGBANK. Propranolol [Internet]. [go.drugbank.com](http://go.drugbank.com). 2023. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00571>
30. WebMD. Drugs & Medications [Internet]. [Webmd.com](http://Webmd.com). 2019. Disponível em: <https://www.webmd.com/drugs/2/drug-10404-9168/propranolol-oral/propranolol-oral/details>
31. NHS . Propranolol [Internet]. NHS. 2021. Available from: <https://www.nhs.uk/medicines/propranolol/>
32. Law 648/1996 [Internet]. [aifa.gov.it](http://aifa.gov.it). Available from: <https://www.aifa.gov.it/en/legge-648-96>
33. AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco. Lista farmaci pediatrici cardiovascolari [Internet]. [citado 12 abr 2023];. Disponível em: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/h>
34. Palmiotto G. *Formulario Galenico Terapeutico*. 1st ed. Phasar Editions; 2015.
35. Śnit M, Przyłudzka M, Grzeszczak W. Fabry disease - a genetically conditioned extremely rare disease with a very unusual course. *Intractable & Rare Diseases Research* [Internet]. 2022 Feb 1;11(1):34–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8898388/>

36. Azevedo O, Gago MF, Miltenberger-Miltenyi G, Sousa N, Cunha D. Fabry Disease Therapy: State-of-the-Art and Current Challenges. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2020 Dec 28;22(1):206. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7794923/>
37. EMA. Orphan designation: Overview - European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. 2018. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>
38. Orphan medicinal products [Internet]. aifa.gov.it. [cited 2023 Aug 12]. Available from: <https://www.aifa.gov.it/en/web/guest/farmaci-orfani>
39. McCafferty EH, Scott LJ. Migalastat: A Review in Fabry Disease. *Drugs*. 2019 Mar 14;79(5):543–54.
40. Liu L, Wang H, Chen X, Zhang Y, Zhang H, Xie P. Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. *eBioMedicine* [Internet]. Abr 2023 [citado 3 set 2023];90:104527. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104527><https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
41. Suda K, Matsuda K. How Microbes Affect Depression: Underlying Mechanisms via the Gut-Brain Axis and the Modulating Role of Probiotics. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 21;23(3):1172. doi: 10.3390/ijms23031172. PMID: 35163104; PMCID: PMC8835211.<https://www.nature.com/articles/tp2015137>
42. Jesulola E, Micalos P, Baguley IJ. Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model - are we there yet? *Behav Brain Res* [Internet]. Abr 2018 [citado 3 set 2023];341:79-90. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.12.025>
43. Zhu F, Tu H, Chen T. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Depression: The Potential Pathophysiological Mechanisms and Microbiota Combined Antidepressant Effect. *Nutrients*. 2022 May 16;14(10):2081. doi: 10.3390/nu14102081. PMID: 35631224; PMCID: PMC9144102.[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538182/#\\_NBK538182\\_pu\\_bdet\\_](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538182/#_NBK538182_pu_bdet_)
44. Johnson D, Letchumanan V, Thum CC, Thurairajasingam S, Lee LH. A Microbial-Based Approach to Mental Health: The Potential of Probiotics in the Treatment of Depression. *Nutrients*. 2023 Mar 13;15(6):1382. doi: 10.3390/nu15061382. PMID: 36986112; PMCID: PMC10053794.<https://www.mdpi.com/2073-4409/11/8/1362>
45. Gao J, Zhao L, Cheng Y, Lei W, Wang Y, Liu X, Zheng N, Shao L, Chen X, Sun Y, Ling Z, Xu W. Probiotics for the treatment of depression and its comorbidities: A

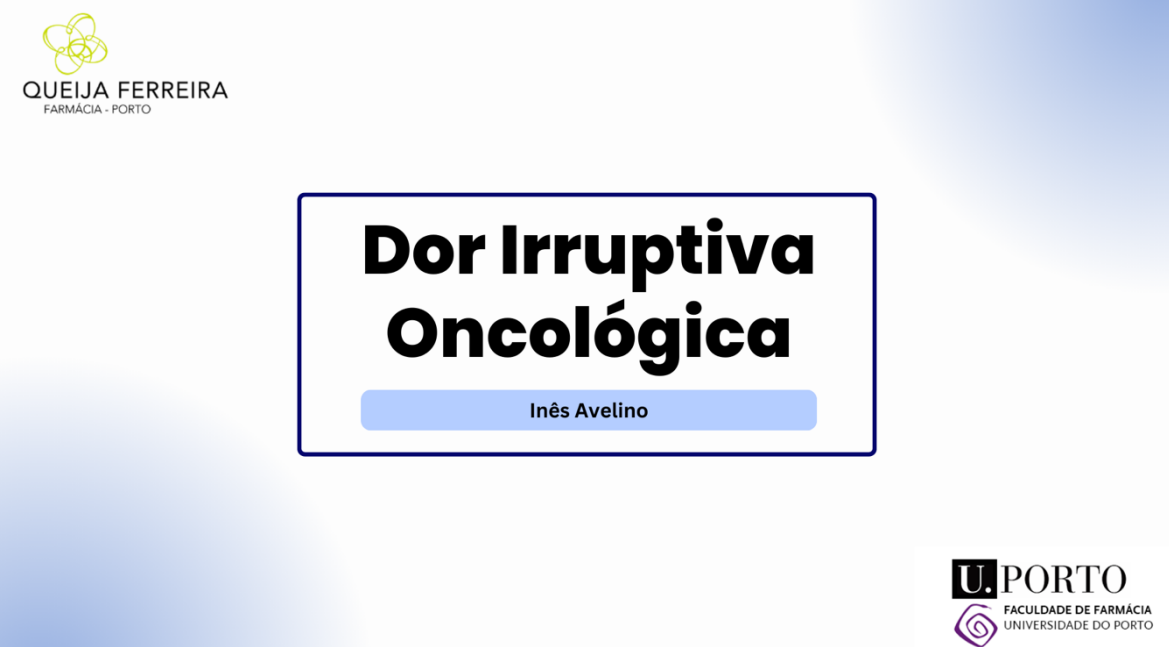
- systemic review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023 Apr 17;13:1167116. doi: 10.3389/fcimb.2023.1167116. PMID: 37139495; PMCID: PMC10149938.
46. JPN - JornalismoPortoNet [Internet]. Cancro: Uma doença de crescimento inevitável, mas não uma “sentença de morte” - JPN; [citado 8 ago 2023]. Disponível em: <https://www.jpn.up.pt/2022/03/17/cancro-uma-doenca-de-crescimento-inevitavel-mas-nao-uma-sentenca-de-morte/>.
  47. Marques, R., Autores, P., Cordeiro, H., Carvalho, M., Pinto, A., Barbosa, A., & Dias, I. (n.d.). Dor no doente oncológico - Abordagem e Tratamento. Retrieved August 1, 2023, from <https://apmgf.pt/wp-content/uploads/2022/08/DorDoenteOncologico.pdf>
  48. Chrysanthi Batistaki, Graczyk, M., Janecki, M., Agata Anna Lewandowska, Moutinho, R., & Kiriaki Vagdatli. (2022). Relationship between breakthrough cancer pain, background cancer pain and analgesic treatment – case series and review of the literature. *Drugs in Context*, 11, 1–10. <https://doi.org/10.7573/dic.2022-9-4>
  49. Fallon, M., Giusti, R., Aielli, F., Hoskin, P., Rolke, R., Sharma, M., & Ripamonti, C. I. (2018). Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Annals of Oncology*, 29(Supplement\_4), iv166–iv191. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy152>
  50. Ordem dos Farmacêuticos [Internet]. [citado 5 ago 2023]. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/bc.98\\_caracteristicas\\_e\\_tratamento\\_dor\\_irruptiva\\_administracao\\_medicamentos\\_sonda\\_606444765a12f1b8526c0.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/bc.98_caracteristicas_e_tratamento_dor_irruptiva_administracao_medicamentos_sonda_606444765a12f1b8526c0.pdf)
  51. Breakthrough Pain - an overview | ScienceDirect Topics. (n.d.). [Www.sciencedirect.com.https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/breakthrough-pain](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/breakthrough-pain)
  52. Cuomo, A., Boutis, A., Colonese, F., & Nocerino, D. (2023). High-rate breakthrough cancer pain and tumour characteristics – literature review and case series. *Drugs in Context*, 12, 1–13. <https://doi.org/10.7573/dic.2022-11-1>
  53. Ribeiro, Ana & Raposo, Carina & Santos, Juliana & Gomes de Oliveira, António & Ipoporto, Jorge. (2014). Dor irruptiva oncológica Guidelines 2013 Guia de bolso.
  54. acute, Chronic, and Breakthrough Pain | Treatment & Support. (n.d.). [Www.cancer.org. Retrieved July 24, 2023, from https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/side-effects/pain/other-types.html#:~:text=Breakthrough%20pain%20is%20a%20flare](https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/side-effects/pain/other-types.html#:~:text=Breakthrough%20pain%20is%20a%20flare)
  55. Webber, K., Davies, A. N., Zeppetella, G., & Cowie, M. R. (2014). Development and Validation of the Breakthrough Pain Assessment Tool (BAT) in Cancer Patients. *Journal of Pain and Symptom Management*, 48(4), 619–631. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.10.026>

56. Simões ÂS. A dor irruptiva na doença oncológica avançada. *Rev Dor* [Internet]. Jun 2011 [citado 16 jul 2023];12(2):166-71. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1806-00132011000200014>
57. Vieira, C., Brás, M., & Fragoso, M. (2019). [Opioids for Cancer Pain and its Use under Particular Conditions: A Narrative Review]. *Acta Medica Portuguesa*, 32(5), 388–399. <https://doi.org/10.20344/amp.10500>
58. Mercadante, S. (2018). Treating breakthrough pain in oncology. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 18(5), 445–449. <https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1443813>
59. Marques, R., Autores, P., Cordeiro, H., Carvalho, M., Pinto, A., Barbosa, A., & Dias, I. (n.d.). Dor no doente oncológico - Abordagem e Tratamento. [citado 12 ago 2023];, Disponível em: <https://apmgf.pt/wp-content/uploads/2022/08/DorDoenteOncologico.pdf>
60. ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO. (n.d.). [citado 3 ago 2023];, from [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/effentora-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/effentora-epar-product-information_pt.pdf)
61. Information and Resources about for Cancer: Breast, Colon, Lung, Prostate, Skin | American Cancer Society [Internet]. Opioids for Cancer Pain | Treatment and Side Effects; [citado 3 ago 2023]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/side-effects/pain/opioid-pain-medicines-for-cancer-pain.html>
62. Alves Costa C, Santos C, Alves P, , Costa A. Dor oncológica. *Revista Portuguesa de Pneumologia* [Internet]. 2007;XIII(6):855-867; [citado 3 ago 2023]. Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=169718445007>
63. Information and Resources about for Cancer: Breast, Colon, Lung, Prostate, Skin | American Cancer Society [Internet]. Non-opioids and Other Drugs Used to Treat Cancer Pain; [citado 3 ago 2023]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/side-effects/pain/non-opioids-and-other-drugs-to-treat-cancer-pain.html>
64. WHO. WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents [Internet]. [www.who.int](http://www.who.int). 2018. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550390>
65. Information and Resources about for Cancer: Breast, Colon, Lung, Prostate, Skin | American Cancer Society [Internet]. Non-medical Treatments for Cancer Pain; [citado 3 dez 2023]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/side-effects/pain/non-medical-treatments-for-cancer-pain.html>

66. Bernardes, Sónia & Matos, Marta & Mourão, Susana & Vauclair, Melanie. (2021). The Portuguese Version of the Breakthrough Pain Assessment Tool (BAT-Pt). 10.13140/RG.2.2.10705.25448.
67. Doulton B. Pharmacologic management of adult breakthrough cancer pain. [citado 12 ago 2023];60. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4264807/pdf/0601111.pdf>

## Anexos

### Anexo 1 - PowerPoint de apresentação à equipa da farmácia



QUEIJA FERREIRA  
FARMÁCIA - PORTO

# Dor Irruptiva Oncológica

Inês Avelino

U. PORTO  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
UNIVERSIDADE DO PORTO



## Dor Oncológica

- sintoma mais prevalente da doença oncológica → leva ao diagnóstico de cancro em **30%** dos casos
- presente em aproximadamente **50% dos doentes** ao longo das várias fases da doença
- grande heterogeneidade na forma como é sentida

71% nociceptiva somática	40% neuropática	35% nociceptiva visceral	irruptiva	mista
--------------------------------	--------------------	--------------------------------	-----------	-------

# Dor Irruptiva

✦ "Uma exacerbação transitória da dor que ocorre quer espontaneamente quer desencadeada por um fator específico (previsível ou imprevisível), apesar do relativamente estável e adequado controlo da dor basal"

✦ Episódios de intensidade moderada/severa, de **início súbito**, normalmente de **curta duração** (em média 30 minutos) e que podem ocorrer várias vezes ao dia

✦ Geralmente, episódios frequentes de dor irruptiva podem ser indicativos de um **tratamento inadequado** da dor persistente

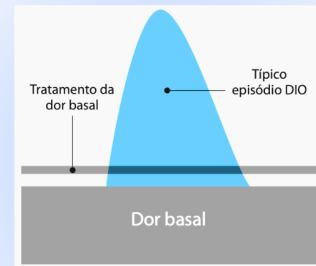
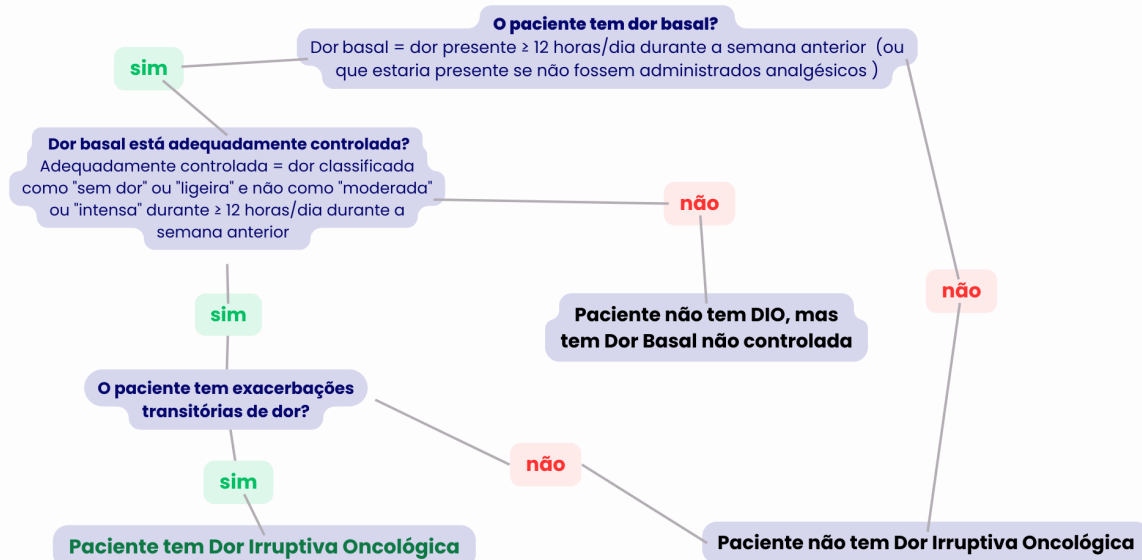


Fig. 1- Representação esquemática de um episódio de Dor Irruptiva em relação à Dor Basal

Quando os doentes têm **mais de 4 episódios por dia**, deve ser feita a reavaliação do tratamento da dor basal

DIO: Dor Irruptiva Oncológica

## Algoritmo de diagnóstico da Dor Irruptiva Oncológica



# Dor Irruptiva

- **Dor espontânea** – episódios dolorosos não estão relacionados com um fator precipitante identificável, sendo imprevisíveis
- **Dor incidental** – episódios dolorosos relacionados com um fator precipitante identificável, são geralmente previsíveis
  - **Dor incidental volitiva** – desencadeada por um ato voluntário (ex.: caminhar, vestir-se)
  - **Dor incidental não volitiva** – desencadeada por um ato involuntário (ex.: tossir)
- **Dor relacionada com procedimentos** – está relacionada com um procedimento, uma intervenção terapêutica (ex.: tratamento de feridas).



mais problemática de tratar

Não deve ser confundida com episódios de dor que ocorrem durante a iniciação ou titulação de analgésicos opioides para tratamento da dor crónica, nem com episódios de dor que ocorrem no fim do intervalo entre doses de analgésicos opioides, uma vez que o paciente não tem a dor basal controlada em qualquer uma destas situações.

## Tratamento da DIO

### Tratamento da dor irruptiva espontânea:

- **medicação de resgate** com um opióide de início de ação rápida e de curta duração
- não é previsível --> **só pode ser tratada quando surge**

### Tratamento da dor irruptiva incidental:

- sempre que possível, o doente deve **evitar** ou **tratar** o fator que precipita os episódios de exacerbação dolorosa
- administrar o fármaco de resgate **30 minutos antes** de realizar a atividade precipitante

# Tratamento da DIO

## Tratamento farmacológico:

- **Medicação de resgate** – tradicionalmente, as formas mais comuns são formulações orais de libertação normal (“libertação imediata”) de **morfina** e outros analgésicos opioides
  - **Dose de resgate:** dose de opióide de libertação imediata prescrita para tratar ou prevenir episódios de dor não controlada. Corresponde a **1/6 a 1/10 da dose total** do opióide basal nas 24h
- **Medicamentos de efeito rápido** – especificamente desenvolvidos para tratamento da DIO, são todas as formulações de **fentanilo** administradas por via intranasal ou através da mucosa oral

# Tratamento da DIO



## Opióides ideais

- início de ação rápido
- um tempo de semivida curto
- morfina e fentanilo

Deverá ser usado, sempre que possível, o mesmo opióide instituído para a dor basal

# Tratamento da DIO

## Morfina

analgésico opioide de 1º escolha, interage predominantemente com o  $\mu$ -receptor opioide

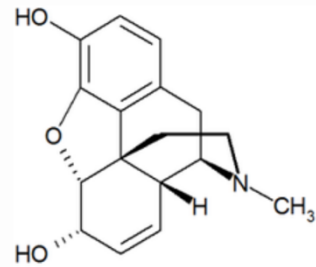



Fig. 2.- Molécula de morfina

- efeito máximo depende da absorção intestinal  pico de concentração aos **60 minutos**
- molécula hidrofílica, o que atrasa o efeito da analgesia em 30 minutos
- **mais eficaz** quando administrada **1/5 da dose diária** usada habitualmente para a dor basal

# Tratamento da DIO

## Morfina



- Os **depressores do SNC, bloqueadores neuromusculares e agonistas de opioides** potenciam os efeitos, pelo que as suas doses devem ser iniciadas e tituladas cuidadosamente
- A **naloxona** e antagonistas de opioides (como a **buprenorfina**) diminuem os efeitos da morfina
- IMAO pelos risco de ocorrer síndrome serotoninérgico (**ranitidina** e **rifampicina**)
- Uso cauteloso em pacientes com **insuficiência renal e hepática**

# Tratamento da DIO

## Fentanilo

analgésico opioide, interage predominantemente com o  $\mu$ -receptor opioide

- ações terapêuticas primárias são a analgesia e a sedação
- altamente lipofílico e consegue ser **absorvido muito rapidamente** através da **mucosa oral** e mais lentamente através da via gastrointestinal convencional
- tem metabolização hepática por isso **pode ser usado** em pacientes com insuficiência renal, em alternativa à morfina

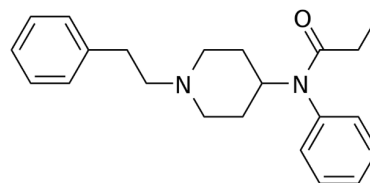


Fig. 3- Molécula de fentanilo

Fentanilo		
Via sublingual	<ul style="list-style-type: none"><li>• <u>Dose inicial</u>: 100mg</li><li>• <u>2ª dose, se necessária</u>: aguardar 15-30min</li><li>• <u>entre episódios</u>: aguardar 4h</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• O comprimido não deve ser engolido, mas deixado <b>dissolver na cavidade sublingual</b> sem mastigar ou sugar</li><li>• Os doentes não devem comer nem beber até o comprimido estar completamente dissolvido</li></ul>
Via transdérmica	<ul style="list-style-type: none"><li>• <u>Dose inicial</u>: 200mg</li><li>• <u>Início de ação</u>: 5-10min</li><li>• <u>2ª dose</u>: aguardar 30 min</li><li>• <u>Entre episódios</u>: aguardar 4h</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Muito usado para <b>controlo da dor incidental</b></li></ul>
Películas bucais	<ul style="list-style-type: none"><li>• <u>Dose inicial</u>: 100mg</li><li>• <u>2ª dose</u>: aguardar 30 min</li><li>• <u>Entre episódios</u>: aguardar 4h</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 15 a 30 minutos de aplicação</li></ul>
Pulverização nasal	<ul style="list-style-type: none"><li>• <u>Dose inicial</u>: 100mg</li><li>• <u>Entre episódios</u>: aguardar 4h</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aconselhada <b>quando a mucosa está danificada</b>, há baixa produção de saliva ou em pacientes com mucosite oral</li><li>• Colocar o dispositivo a cerca de 1 cm na narina e pressionar com os dedos dos 2 lados até se ouvir um estalido e o número no contador avançar 1</li><li>• Os doentes devem ser avisados de que <b>podem não sentir a administração do spray</b> e devem confiar no estalido audível e no número no contador</li><li>• Também devem ser avisados de que não devem soprar pelo nariz imediatamente após a administração do fármaco</li></ul>

# Tratamento da DIO

## OTFC (oral transmucose fentanyl citrate)

- comprimido para chupar com aplicador bucal incorporado
- indicado em doentes já controlados com opióides fortes (equivalente a pelo menos 60mg/dia de morfina oral) e que conseguem tolerar os efeitos secundários
- **25%** do fármaco é **imediatamente disponibilizado** pela mucosa oral, possibilitando a rápida ação analgésica

Dos 75% restantes, 25% escapa à eliminação hepática e intestinal de primeira passagem e torna-se sistemicamente disponível e os restantes 50% não são absorvidos

**biodisponibilidade de 50%** com um efeito médio de 6 horas.

# Tratamento da DIO

## OTFC (oral transmucose fentanyl citrate)



- Os doentes devem retirar o comprimido da unidade blister e colocar imediatamente o comprimido **inteiro na cavidade bucal** (próximo de um molar, entre a bochecha e a gengiva)
- Não deve ser sugado, mastigado ou engolido --> resultaria em concentrações plasmáticas inferiores
- Deve ser colocado e mantido na cavidade bucal durante um período suficiente para permitir a desintegração total do comprimido, o que demora geralmente 14-25 minutos
- Em alternativa, o comprimido pode ser colocado **sublingualmente**

# Tratamento da DIO

## Fentanilo



- Pode aumentar a concentração com medicamentos **antibióticos, antifúngicos e antivirais**

- claritromicina
- eritromicina
- fluconazol
- itraconazol

- Potencial diminuição da concentração com **dexametasona**

- Precaução na associação a **ISRS, ISRSN e IMAO** pelo risco de síndrome serotoninérgico

- sertralina
- fluoxetina
- paroxetina
- escitalopram
- citalopram
- fluvoxamina
- venlafaxina
- duloxetina
- moclobemida

ISRS: inibidores seletivos da recaptação da serotonina  
ISRSN: inibidores seletivos da recaptação da serotonina e da noradrenalina  
IMAO: inibidores da monoamina oxidase

# Efeitos secundários

## Obstipação

↓  
Prescrição de **laxantes** aquando do início do tratamento, para prevenir este efeito  
Manter uma **hidratação** adequada e **exercício** físico regular

## Depressão respiratória

↓  
Pode utilizar-se um antagonista dos opióides (**naloxona**) para reverter esse efeito

## Náuseas e vômitos

↓  
**metoclopramida** ou **domperidona**, pelo seu efeito no peristaltismo e efeito antidopaminérgico

# Efeitos secundários

## Tolerância e dependência

- Tolerância
- Dependência física
- Adição



Como forma de evitar a dependência física, a administração de opioides **não deve ser interrompida repentinamente**

Responsável pela subprescrição de opióides e pela má adesão ao tratamento

## Outros efeitos

**Xerostomia:** efeito anticolinérgico dos opioides  
**Prurido:** liberação de histamina



A absorção pode ser mais lenta em doentes com baixos fluxos de saliva, pelo que se deve humedecer a cavidade oral

Produtos específicos como sprays, colutórios ou géis ajudam a controlar os sintomas da xerostomia

# Tratamento

## Co-analgésicos ou adjuvantes

### Anticonvulsivantes

- **Carbamazepina e Fenitoína:** podem causar toxicidade hepática, leucopenia e trombocitopenia
- **Gabapentina:** menos efeitos indesejáveis e não tem interações medicamentosas
- **Clonazepam:** utilizado mais frequentemente para a dor neuropática

monitorização dos níveis séricos

cuidado na utilização uma vez que tem maior efeito sedativo

### Corticosteróides

- O fármaco mais utilizado é a **Dexametasona**
- Utilizados habitualmente em indivíduos com doença avançada, em situações de compressão/infiltração nervosa aguda, aumento da pressão intracraniana, dor óssea (habitualmente por metastização) e dor visceral (distensão capsular).
- Melhoram as náuseas, o apetite e o humor
- Efeitos adversos: alterações gastrintestinais, síndromes neuropsiquiátricas, miopatia proximal e hiperglicemia

# Tratamento

## Co-analgésicos ou adjuvantes

### Bisfosfonatos

- Utilizados no tratamento de:
  - dor óssea causada por metastização óssea
  - hipercalemia devido à destruição óssea ou paraneoplásica
  - prevenção de fraturas patológicas em doentes com metastização óssea
- Os mais frequentemente utilizados são o **ácido alendrónico**, **ácido ibandrónico**, **risendronato de sódio** e o **ácido zoledrónico**

### Antidepressivos

- Os antidepressivos tricíclicos são os adjuvantes mais utilizados, como **amitriptilina** e **clomipramina**
- Apresentam efeitos secundários como obstipação, secura da boca, retenção urinária e taquicardia



alguns deste efeitos são comuns aos opióides, devem ser vigiados de forma mais apertada

# Tratamento

### Tratamento de causas reversíveis:

- tratar a tosse com um antitússico, a obstipação com um laxante, etc.

### Modificação dos processos patológicos da doença:

- **Tratar a causa da dor** – na maior parte dos casos o cancro – com terapias sistémicas (ex.: quimioterapia), radioterapia e/ou cirurgia

### Tratamento Não Farmacológico

- **Alterações no estilo de vida:** evitar atividades que precipitem a dor, recurso a apoios específicas nas atividades diárias
- Aplicação de calor/frio, massagens, técnicas de relaxamento, intervenções psicológicas

# Intervenção Farmacêutica



## + Instrumento para Avaliação da Dor Irruptiva (BAT-Pt):

- Inclui questões que avaliam características dos episódios de dor irruptiva, avaliam diversos aspetos do tratamento, eficácia percebida da medicação, tempo que demora a produzir efeito significativo, efeitos secundários e grau de desconforto associado

## + Informar acerca dos efeitos secundários especificades de cada toma e várias soluções, aconselhar medidas não farmacológicas e alterações no estilo de vida

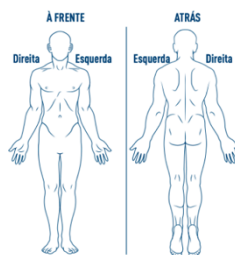
### + Quando referenciar ao serviço de urgência

- Dor grave (intensidade superior a 6/10)
- Dor lombar intensa (metástases ósseas)
- Dor torácica e dispneia (exclusão de Tromboembolismo Pulmonar (TEP))



As perguntas que seguem relacionam-se com os episódios da dor irruptiva que sentiu durante a última semana. Dor irruptiva refere-se aos picos (aumentos passageiros) da dor relacionada com a sua doença oncológica.

**Q1. Onde se localiza a sua dor irruptiva?** Por favor, indique na figura com uma cruz (x)



**Q2. Com que frequência tem dor irruptiva?** Por favor, coloque um círculo à volta de uma resposta.

- Menos do que uma vez por dia    1 a 2 vezes por dia    3 a 4 vezes por dia    Mais do que 4 vezes por dia

**Q3. Há alguma coisa que provoque a sua dor irruptiva?** Se sim, por favor, escreva o que a provoca.

**Q4. Há alguma coisa que alivie a sua dor irruptiva? (medicamentos ou outras)**

Se sim, por favor, escreva o que a alivia.

Instrumento para Avaliação  
da **DOR IRRUPTIVA**

BAT\_Pt

# Bibliografia

- acute, Chronic, and Breakthrough Pain | Treatment & Support. (n.d.). [www.cancer.org](https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/side-effects/pain/other-types.html#:~:text=Breakthrough%20pain%20is%20a%20flare). Retrieved July 24, 2023, from <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/side-effects/pain/other-types.html#:~:text=Breakthrough%20pain%20is%20a%20flare>
- ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO. (n.d.). Retrieved August 1, 2023, from [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/effentora-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/effentora-epar-product-information_pt.pdf)
- APED - Associação Portuguesa Para o Estudo da Dor - Home. (n.d.). [www.aped-dor.org](https://www.aped-dor.org). Retrieved August 7, 2023, from <https://www.aped-dor.org>
- Bennett, Daniel & Burton, Allen & Fishman, Scott & Fortner, Barry & McCarberg, Bill & Miaskowski, Chris & Nash, David & Pappagallo, Marco & Payne, Richard & Viscusi, Eugene & Wong, Winston. (2005). Consensus panel recommendations for the assessment and management of breakthrough pain PART 2 MANAGEMENT. P and T. 30.
- Bernardes, Sónia & Matos, Marta & Mourão, Susana & Vauclair, Melanie. (2021). The Portuguese Version of the Breakthrough Pain Assessment Tool (BAT-Pt). 10.13140/RG.2.2.10705.25448.
- Breakthrough Pain - an overview | ScienceDirect Topics. (n.d.). [www.sciencedirect.com](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/breakthrough-pain). <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/breakthrough-pain>
- Chrysanthi Batistaki, Graczyk, M., Janecki, M., Agata Anna Lewandowska, Moutinho, R., & Kiriaki Vagdatli. (2022). Relationship between breakthrough cancer pain, background cancer pain and analgesic treatment – case series and review of the literature. *Drugs in Context*, 11, 1–10. <https://doi.org/10.7573/dic.2022-9-4>
- Cuomo, A., Boutis, A., Colonese, F., & Nocerino, D. (2023). High-rate breakthrough cancer pain and tumour characteristics – literature review and case series. *Drugs in Context*, 12, 1–13. <https://doi.org/10.7573/dic.2022-11-1>
- Doulton B. Pharmacologic management of adult breakthrough cancer pain. [citado 12 ago 2023];60. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4264807/pdf/0601111.pdf>
- Fallon, M., Giusti, R., Aielli, F., Hoskin, P., Rolke, R., Sharma, M., & Ripamonti, C. I. (2018). Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines\*. *Annals of Oncology*, 29(Supplement\_4), iv166–iv191. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy152>
- <https://www.redatyc.org/pdf/1697169718445007.pdf>
- Information and Resources about for Cancer: Breast, Colon, Lung, Prostate, Skin | American Cancer Society [Internet]. Opioids for Cancer Pain | Treatment and Side Effects; [citado 3 ago 2023]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/side-effects/pain/opioid-pain-medicines-for-cancer-pain.html>
- Information and Resources about for Cancer: Breast, Colon, Lung, Prostate, Skin | American Cancer Society [Internet]. Non-opioids and Other Drugs Used to Treat Cancer Pain; [citado 3 ago 2023]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/side-effects/pain/non-opioids-and-other-drugs-to-treat-cancer-pain.html>

# Bibliografia

- Information and Resources about for Cancer: Breast, Colon, Lung, Prostate, Skin | American Cancer Society [Internet]. Non-medical Treatments for Cancer Pain; [citado 3 dez 2023]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/side-effects/pain/non-medical-treatments-for-cancer-pain.html>
- JPN - JornalismoPortoNet [Internet]. Cancro: Uma doença de crescimento inevitável, mas não uma “sentença de morte” - JPN; [citado 8 ago 2023]. Disponível em: <https://www.jpn.up.pt/2022/03/17/cancro-uma-doenca-de-crescimento-inevitavel-mas-nao-uma-sentenca-de-morte/>
- Marques, R., Autores, P., Cordeiro, H., Carvalho, M., Pinto, A., Barbosa, A., & Dias, I. (n.d.). Dor no doente oncológico - Abordagem e Tratamento. Retrieved August 1, 2023, from <https://apmgf.pt/wp-content/uploads/2022/08/DorDoenteOncologico.pdf>
- Mercadante, S. (2018). Treating breakthrough pain in oncology. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 18(5), 445–449. <https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1443813>
- Mercadante, S., & Portenoy, R. K. (2021). Understanding the Chameleonic Breakthrough Cancer Pain. *Drugs*, 81(4), 411–418. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01466-5>
- Ordem dos Farmacêuticos [Internet]. [citado 5 ago 2023]. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/bc.98\\_caracteristicas\\_e\\_tratamento\\_dor\\_irruptiva\\_administracao\\_medicamentos\\_sonda\\_606444765a12f1b8526c0.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/bc.98_caracteristicas_e_tratamento_dor_irruptiva_administracao_medicamentos_sonda_606444765a12f1b8526c0.pdf)
- Porzio G, Capela A, Giusti R, Lo Bianco F, Moro M, Ravoni G, Żułtak-Baczkowska K. Multidisciplinary approach, continuous care and opioid management in cancer pain: case series and review of the literature. *Drugs Context*. 2023;1:2022-11-7. <https://doi.org/10.7573/dic.2022-11-7>
- Ribeiro, Ana & Raposo, Carina & Santos, Juliana & Gomes de Oliveira, António & Ipoporto, Jorge. (2014). Dor irruptiva oncológica Guidelines 2013 Guia de bolso.
- Simões AS. A dor irruptiva na doença oncológica avançada. *Rev Dor [Internet]*. Jun 2011 [citado 16 jul 2023];12(2):166-71. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1806-00132011000200014>
- Vieira, C., Brás, M., & Fragoso, M. (2019). [Opioids for Cancer Pain and its Use under Particular Conditions: A Narrative Review]. *Acta Medica Portuguesa*, 32(5), 388–399. <https://doi.org/10.20344/amp.10500>
- Webber, K., Davies, A. N., Zeppetella, G., & Cowie, M. R. (2014). Development and Validation of the Breakthrough Pain Assessment Tool (BAT) in Cancer Patients. *Journal of Pain and Symptom Management*, 48(4), 619–631. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.10.026>
- WHO. WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents [Internet]. [www.who.int](http://www.who.int). 2018. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550390>



# RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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

[www.ff.up.pt](http://www.ff.up.pt)