

U. PORTO



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Ana Luís Correia Barros

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Ana Luís Correia Barros

Instituto Europeo di Oncologia (IEO)

29 de Janeiro de 2024 a 26 de abril de 2024

Farmácia Campos e Salvador

20 de Maio de 2024 a 09 de agosto de 2024

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

Orientador: Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Emanuela Omodeo Salè

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Filomena Campos

Setembro 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, 2 de Setembro de 2024

Ana Luís Correia Barros

Resumo

Ao longo dos seis meses, o estágio curricular no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, representa o culminar dos cinco anos de aprendizagem de conhecimentos científicos e técnicos.

O presente relatório descreve a experiência e o trabalho desenvolvido como estagiária em Farmácia Hospitalar, entre janeiro e abril de 2024, no *Instituto Europeo di Oncologia (IEO)* e em Farmácia Comunitária, entre maio e agosto de 2024, na Farmácia Campos e Salvador.

Este documento encontra-se estruturado em dois grandes segmentos lógicos.

Numa primeira parte, enquadram-se as atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular, com uma breve contextualização do estágio e respetiva sequência cronológica, tanto para o período de estágio em Farmácia Hospitalar (Secção A), bem como para Farmácia Comunitária (Secção B). Na Farmácia Hospitalar foram realizadas as seguintes atividades, tais como: Validação e Preparação de uma quimioterapia endovenosa de trastuzumab deruxtecano, Dispensação de uma prescrição em regime experimental, num estudo clínico de fase II indicado para o tratamento do cancro do colón metastático e , por fim, Notificação, no portal da *Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)*, de uma pseudo-obstrução intestinal, em tratamento com carboplatina e gencitabina para carcinoma seroso ovárico de alto grau (estadio FIGO IVB). Já na Farmácia Comunitária destacam-se as seguintes atividades: Aconselhamento de probióticos num caso de diarreia aguda infantil, Notificação de uma reação alérgica a dois produtos cosméticos e, por último, Subdosagem de ibuprofeno e Sobredosagem de paracetamol numa criança com otite média aguda.

Como segunda parte, inserem-se os temas explorados com mais detalhe ao longo deste relatório, que exigiu uma pesquisa mais extensa e detalhada. O primeiro tema intitula-se como: “O uso da duloxetina no controlo dos sintomas da fibromialgia”, reúne uma meta-análise e revisão sistemática que analisa a eficácia da duloxetina na redução dos sintomas associados à fibromialgia, incluindo a dor, fadiga e problemas de humor, além de avaliar a sua tolerabilidade perante os possíveis efeitos secundários. O segundo tema denomina-se por “O impacto das estatinas no risco de doença de parkinson”, onde descreve perante meta-análises a relação e o papel neuroprotetor das estatinas na doença de parkinson e, por consequência, a redução do seu risco. Destacando hipóteses de mecanismo de ação das estatinas na fisiopatologia heterogénea da doença de parkinson.

Agradecimentos

À medida que me aproximo do término de uma das fases mais desafiadoras da minha vida, gostaria de expressar uma profunda gratidão a todos os que contribuíram para tornar este feito numa realidade.

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto por todo o conhecimento e ambição que levo. Pelo profissionalismo que sempre me foi demonstrado. Pelo ambiente acolhedor que foi proporcionado.

Ao meu orientador de estágio, Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos agradeço profundamente o seu apoio contínuo e contribuição fornecida durante a elaboração deste relatório. A sua disponibilidade e apoio foram essenciais para o sucesso deste trabalho.

À equipa dos serviços farmacêuticos do *IEO*, em particular, à minha Monitora Dr^a Emanuela Omodeo Salè que me recebeu de braços abertos, pelo acompanhamento, disponibilidade e boa disposição ao longo destes 3 meses. À Dr^a Maria Vittoria que foi uma agradável surpresa neste belo caminho, pelo constante apoio, paciência e amabilidade que sempre foi demonstrado.

À distinta e marcante equipa da Farmácia Campos e Salvador pelo inconfundível acolhimento. À Dr^a Filomena Campos, Dr. Salvador, Dr^a Sofia Campos, Dr^a Alexandra Amorim, Dr^a Anabela Falcão, Dr^a Ana Teles, Dr^a Sónia Monteiro e Dr. José, pelo acompanhamento, pela amabilidade, pelo companheirismo, pela generosidade e, essencialmente, por todo excelente conhecimento que me foi transmitido ao longo dos três meses de estágio.

A todos os núcleos que de alguma forma marcaram o meu percurso, em especial o NASA, o NuMA e a Missão País. Agradeço pelas excelentes pessoas com quem me cruzei que, de alguma forma, contribuíram para o meu crescimento pessoal onde desenvolvi um forte sentido de responsabilidade, organização e liderança.

Aos meus amigos e amigas. Que desde sempre acreditaram em mim. Que me deram a mão sempre que precisei. Por serem companhia.

À Luísa, a amiga mais dedicada e romântica. Pelo apoio incondicional, pelas palavras no momento certo e pelos mimos nas “pausas do estudo”.

À Bea Marta, à Pires, à Bea Ribeiro, à Inês Baptista, à Rita e à Grandinho, por serem o verdadeiro significado de “Casa”. Por nunca me cobrarem as ausências, por não me falharem e por estarem longe, mas sempre presentes.

Às amigas que construí na Faculdade. Aos “Irresponsáveis”. Que vieram para ficar e me proporcionaram as melhores memórias. Levo-vos para a vida.

À Bruna, à Inês, à Eduarda, à Sara, à Liliana, à Andreia, à Salomé e a tantos outros que me deixaram um pouco deles e levaram um pouco de mim. Sou eternamente grata.

À Matilde madrinha e Carol afilhada, que me fazem lembrar todos os dias que este percurso tem de ser visto de outra forma.

Ao Eduardo, por ser o melhor companheiro, confidente e melhor amigo nestes 5 anos. Que me viu sorrir, mas que me viu chorar ainda mais. Que me ajudou sempre a acreditar que tudo era possível. Fomos e somos o pilar um do outro.

À Matilde, a minha companheira de Erasmus. Pelas aventuras que passamos e por ser sinónimo de “Casa” mesmo por terras italianas. Pelo apoio, pela paciência e pelo carinho.

À minha família. À minha mãe e ao meu pai. A quem devo este mundo e o outro. Pelo incondicional apoio. Por me ensinarem que tudo é possível. Por serem os pilares fundamentais. Por vibrarem com as minhas conquistas, como se das deles se tratassem. Por darem a volta ao mundo para me verem bem e feliz. Por serem exemplos a seguir. Por serem conforto. O meu sucesso também é da autoria deles.

Ao meu irmão, por ser confidente, companheiro e melhor amigo.

Foram 5 anos de um longo percurso desafiante e gratificante. Foram lágrimas de alegria e frustração.

Por último, aos meus que de lá de cima, de uma forma singular, celebram eternamente o meu sucesso.

A todos, expresso o meu mais profundo e sincero. Obrigada!

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos	v
Índice geral.....	vii
Índice de Figuras/Tabelas/Anexos	ix
Lista de Abreviaturas.....	x
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
Secção A. Farmácia Hospitalar	1
1A.1. Contextualização do estágio curricular	1
1A.2. Cronograma e sua explicação	2
1A.3. Exemplo de atividades desenvolvidas	5
1A.3.1. Validação e Preparação de uma quimioterapia endovenosa de trastuzumab deruxtecano	5
1A.3.2. Dispensação de uma prescrição em regime experimental, num estudo clínico de fase II indicado para o tratamento do cancro do cólon metastático.	8
1A.3.3. Notificação, no portal AIFA, de uma pseudo-obstrução intestinal, em tratamento com carboplatina e gencitabina para carcinoma seroso ovárico de alto grau (estadio FIGO IVB)..	11
Secção B. Farmácia Comunitária	13
1B.1. Contextualização do estágio curricular.....	13
1B.2. Cronograma e sua explicação	14
1B.3. Exemplo de atividades desenvolvidas	16
1B.3.1. Aconselhamento de probióticos num caso de diarreia aguda infantil	16
1B.3.2. Notificação de uma reação alérgica a dois produtos cosméticos.....	18
1B.3.3. Subdosagem de ibuprofeno e Sobredosagem de paracetamol numa criança com otite média aguda.....	20
Parte 2. Temas de desenvolvimento.....	23
2A. O uso da duloxetine no controlo dos sintomas da fibromialgia.....	23
2A.1. Enquadramento	23
2A.2. Diagnóstico do problema.....	23
2A.3. Fisiopatologia do problema	24
2A.4. Tratamento Farmacológico.....	28
2A.5. Mecânica do tratamento em análise:	29

2A.6. Evidência clínica do uso, com base em meta-análises (1)	30
2A.7. Evidência clínica do uso, com base em meta-análises (2)	32
2A.8. Conclusão do tema	35
2B. O impacto das estatinas no risco de doença de parkinson.....	36
2B.1. Enquadramento	36
2B.2. Fisiopatologia do problema	36
2B.3. Diagnóstico do problema	37
2B.4. Tratamento Farmacológico.....	37
2B.5. Mecânica do tratamento em análise:	38
2B.6. Evidência clínica do uso, com base em meta-análises (1)	38
2B.7. Evidência clínica do uso, com base em meta-análises (2)	41
2B.8. Conclusão do tema	44
Conclusão global	45
Bibliografia.....	46
Anexos.....	54

Índice de Figuras/Tabelas/Anexos

Índice de Figuras

Figura 1. Registo fotográfico frontal da reação alérgica no pescoço e peito.	19
Figura 2. Registo fotográfico lateral da reação alérgica no rosto.	19

Índice de Tabelas

Tabela 1. Cronograma mensal das atividades desenvolvidas no estágio curricular em Farmácia Hospitalar no <i>IEO</i>	2
Tabela 2. Cronograma mensal das atividades desenvolvidas no estágio curricular em Farmácia Comunitária na Farmácia Campos e Salvador.	14
Tabela 3. Esquema Posológico de paracetamol 40 mg/mL Suspensão Oral a administrar por Peso Corporal.	21
Tabela 4. Esquema Posológico de ibuprofeno 20 mg/mL Suspensão Oral a administrar por Peso Corporal.	22

Índice de Anexos

Anexo 1. Formações realizadas no período do estágio curricular em Farmácia Hospitalar.	54
Anexo 2. Registo da prescrição médica da quimioterapia endovenosa e pré-medicação.	55
Anexo 3. “ <i>Report finale</i> ” da quimioterapia endovenosa.	56
Anexo 4. Registo da prescrição médica do regime experimental <i>NO-CUT</i>	58
Anexo 5. Formulário de notificação de uma RAM, no portal <i>AIFA</i>	59
Anexo 6. Formações realizadas no período do estágio curricular em Farmácia Comunitária.	64
Anexo 7. Nota de devolução dos Produtos Cosméticos da <i>Cantabria Labs</i> ®.	65
Anexo 7. Nota de devolução dos Produtos Cosméticos da <i>Cantabria Labs</i> ®.	65
Anexo 7. Nota de devolução dos Produtos Cosméticos da <i>Cantabria Labs</i> ®.	65
Anexo 7. Nota de devolução dos Produtos Cosméticos da <i>Cantabria Labs</i> ®.	65
Anexo 8. Registo da prescrição médica, num caso de otite média aguda pediátrica.	66

Lista de Abreviaturas

5-HT:	Serotonina
5-HT2A:	Recetor da serotonina 2A
5-HTT:	Gene transportador da serotonina
ACTH:	Corticotrofina
ADTs:	Antidepressivos Tricíclicos
AIFA:	<i>Agenzia Italiana del Farmaco</i>
AIM:	Autorização de Introdução no Mercado
AINEs:	Anti-Inflamatório não esteróide
BHE:	Barreira Hematoencefálica
BPF:	Boas Práticas de Fabrico
BPI:	<i>Brief Pain Inventory</i>
CCR:	Cancro Cólon Retal
CGI-S:	Escala da Avaliação Clínica Global
COMT:	Catecol-O-metiltransferase
Dxd:	Deruxteceno
EMA:	Agência Europeia de Medicamentos
FIQ:	Questionário de Impacto da Fibromialgia
HER2:	Recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2
IC:	Intervalo de Confiança
IEO:	<i>Istituto Europeo di Oncologia</i>
IMC:	Índice de Massa Corporal
LASA:	<i>Look-alike Sound-alike</i>
LCR:	Líquido cefalorraquidiano
NMDA:	N-metil-D-aspartato
NO:	Óxido nítrico
NSCLC:	<i>Non-small cell lung cancer</i>
OMS:	Organização Mundial da Saúde
PET/CT:	Tomografia por emissão de protões/Tomografia Computorizada
PGI-I:	Avaliação Global de Melhoria avaliada pelo paciente
PRISMA:	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PTNs:	Neurónios de transmissão de segunda ordem
RAMs:	Reações adversas medicamentosas
RCM:	Resumo das Características do Medicamento
RE:	Recetor de estrogénio
ROS:	Espécies reativas de oxigénio
RP:	Recetor de progesterona
RR:	Risco relativo
SDS:	Escala de incapacidade de <i>Sheehan</i>
SF-36:	Questionário de Saúde de 36 itens
SNC:	Sistema Nervoso Central
SNRis:	Inibição da recaptação da Serotonina e Norepinefrina
SP:	Substância P
SPECT/CT:	Tomografia por emissão de um único protão/Tomografia Computorizada
TNF-α:	Fator de necrose tumoral alfa
UE:	União Europeia
XELOX:	Regime terapêutico em combinação com Capecitabina e Oxaloplatina

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

Secção A. Farmácia Hospitalar

1A.1. Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular em Farmácia Hospitalar decorreu por três meses, entre 26 janeiro e 26 de abril de 2024, sob a tutela do programa ERASMUS +, no *IEO*, em Macconago, Milão.

O *IEO* é um dos hospitais mais prestigiados do mundo e um dos centros oncológicos mais abrangentes da Europa. Integra áreas distintas focadas em oncologia adulta, tendo em conta a prevenção, o diagnóstico, o tratamento, acompanhamento, a formação e a educação, bem como a investigação [1].

O Ministério da Saúde Italiano estabelece o *Servizio Sanitario Nazionale*, como um “sistema de estruturas e serviços que visa garantir todos os cidadãos, em condições de igualdade, o acesso universal à prestação equitativa de cuidados de saúde” [2].

Segundo o Artigo nº116 da Constituição da República Italiana, o país encontra-se subdividido em 20 regiões com o objetivo de reconhecer, proteger e promover a autonomia local [3].

O *IEO* integra o *Sistema Sanitario Regione Lombardia* e é constituído por um conselho de administração (presidente, vice-presidente, CEO), membros do conselho, secretário, diretor científico e diretor médico [4].

A direção técnica da equipa da Farmácia Hospitalar está a cargo da Dr^a Emanuela Omodeo Salè e da vice-diretora Dr^a Daniela Malengo. A restante equipa dos serviços farmacêuticos é composta por 2 administrativos, 4 farmacêuticos, 4 farmacêuticos em especialização, 6 técnicos de farmácia e 2 auxiliares de armazém.

A Farmácia Hospitalar do *IEO* encarrega-se por todas as atividades relacionadas com os medicamentos e dispositivos médicos. Por sua vez, é constituída por 3 departamentos principais: departamento de radioterapia, departamento de logística e dispensação (compreende a gestão de fármacos de alto custo –*AIFA*, distribuição e reembolso de medicamentos e dispositivos médicos) e a departamento do laboratório (integra preparações galénicas estéreis, preparações galénicas não estéreis e ensaios clínicos, quer seja de administração oral e endovenosa) [5].

Por fim, de referir que perante a experiência adquirida ao longo de muitos anos em contacto com os doentes e as suas necessidades, a Farmácia Hospitalar do *IEO* decidiu criar uma linha de cosmética dedicada a todos, que inclui diferentes tipos de produtos, desde cremes, emulsões, sérums com e sem proteção solar. Posteriormente, com a venda destes produtos o *IEO* prosseguirá com o desenvolvimento de uma nova linha especializada à pele de pessoas com patologias oncológicas, para melhor bem-estar físico e psicológico [6].

1A.2. Cronograma e sua explicação

Na **Tabela 1** encontram-se descritas as principais atividades desenvolvidas durante o estágio curricular em Farmácia Hospitalar, no *IEO*, de acordo com o plano de estágio estipulado.

Tabela 1. Cronograma mensal das atividades desenvolvidas no estágio curricular em Farmácia Hospitalar no *IEO*.

Departamento	Atividades desenvolvidas	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril
Logística e Dispensação	Dispensa de fármacos de administração oral, em regime ambulatorio.				
Logística e Dispensação, Laboratório e Distribuição e Reembolso de Medicamentos e Dispositivos Médicos	Validação de prescrições médicas.				
Laboratório	Preparação de fármacos em ensaios clínicos.				
Distribuição e Reembolso de Medicamentos e Dispositivos Médicos	Gestão e Controlo do armazém.				
Laboratório	Preparação galénica não estéril e validação.				
Laboratório	Organização diária e Agendamento dos ensaios clínicos para supervisão do monitor.				
Laboratório	Controlo das condições de armazenamento no transporte dos fármacos.				
Laboratório	Registo do envio e Preparação de fármacos em ensaios clínicos para outros hospitais (<i>GIMEMA</i>).				
Formação interna	Gestão de risco clínico e Prevenção de erros.				
Formação interna	Tumores primários do SNC em adultos.				
Laboratório	Preparação galénica estéril e Validação				
Medicina Nuclear	Utilização do PET/CT e SPECT/CT para diagnóstico.				
Farmacovigilância	Registo e Notificação de reações adversas no portal <i>AIFA</i> .				

No decorrer do estágio curricular em Farmácia Hospitalar foi acompanhado diariamente o processo de validação e controlo das prescrições médicas, no âmbito da logística e dispensação, laboratório e distribuição e reembolso de medicamentos e dispositivos médicos. Por fim, foi feito o acompanhamento no departamento de medicina nuclear e farmacovigilância.

Entre o mês de janeiro e fevereiro, também houve a oportunidade de dispensar fármacos para administração oral, em regime ambulatorio, no âmbito da logística e dispensação.

O papel do Farmacêutico Hospitalar é assegurar o uso racional e adequado dos medicamentos, garantindo que na dispensa, a quantidade prescrita e estabelecida para o tratamento é a correta [7]. A interpretação farmacêutica das prescrições trata-se de um processo que requer bastante prudência e atenção, dado que se trata da última etapa antes do doente receber o fármaco. Desta forma, houve a oportunidade de validar e controlar as prescrições: em primeiro lugar é controlada toda a informação pessoal do doente (nome, idade, sexo, código fiscal), o tipo de patologia oncológica e as características específicas do tumor, a substância ativa usada na terapia atual do doente em questão, controlo da dose prescrita tendo em conta a toxicidade. Neste Instituto é dada muita atenção ao aconselhamento farmacêutico, concentra-se em garantir o uso adequado do medicamento prescrito, com vista a melhorar os efeitos terapêuticos e reduzir a probabilidade de aparecimento de efeitos adversos. Por fim, também se controla e regista as datas de validade e o lote dos fármacos dispensados, importante para garantir a rastreabilidade do medicamento. De referir que, a prescrição médica é assinada por três partes com significados distintos. Primeiramente, o médico assume a responsabilidade da prescrição, posteriormente, o Farmacêutico que assume o ato de dispensa do fármaco e, por fim, pelo doente ou familiar que assume a receção do fármaco.

Para além destas atividades, houve também a oportunidade de participar nas atividades diárias de gestão e controlo do stock do armazém. Esta função recaí sobre uma equipa técnica, no entanto, houve a possibilidade de manter um maior contacto com os fármacos. Segundo a organização do IEO, cada departamento dispõe em determinados dias da semana uma lista de fármacos necessários e, posteriormente, a equipa técnica é encarregue de preparar estes pedidos.

Segundo a Recomendação nº17 do Ministério da Saúde Italiano, a medicação está organizada no armazém e em determinados departamentos conforme Medicamentos *Look-alike* *Sound-alike* (LASA) e Medicamentos de Alto Risco ou Alerta Máximo. Medicamentos LASA trata-se de medicamentos com nome ortográfico ou aspeto semelhante- *Look-alike* e medicamentos com fonética semelhante- *Sound-alike*. Medicamentos de Alto Risco apresentam risco aumentado de provocar dano significativo ao doente em consequência de falhas no seu processo de utilização. Esta organização permite a aplicação de práticas seguras na identificação correta do medicamento [8].

Ainda no mês de fevereiro, foi efetuada a Preparação Galénica não estéril e a sua respetiva validação. Uma das funções do Farmacêutico Hospitalar é compreender e participar na preparação galénica. Neste sentido, houve a oportunidade de colaborar na elaboração e validação de duas preparações: um creme de malva e um creme de ácido acetilsalicílico, ambos para o tratamento da mucosite oral causada pela administração da terapia antineoplásica.

Os serviços farmacêuticos são responsáveis pelo circuito do medicamento, e como tal são responsáveis pelo rigoroso controlo dos ensaios clínicos, essencial para garantir o correto armazenamento do medicamento, desde o momento da receção até ao momento da administração e ainda responsáveis pelo controlo do preparo do próprio medicamento [7]. O Farmacêutico Hospitalar é ainda responsável pela gestão diária e agendamento dos ensaios clínicos para posterior, supervisão do monitor responsável por manter a documentação adequada durante o período do estudo. O IEO participa em inúmeros ensaios clínicos, de dimensão importante neste instituto, uma vez que o mesmo é uma referência nacional e internacional no que toca a investigação e tratamento oncológico. Desta forma, foi realizada a participação no agendamento de ensaios clínicos. Esta área por questões de organização a manhã é dedicada ao fornecimento do medicamento e a tarde integra a parte da gestão, regulamentação e administração.

Ainda no âmbito dos ensaios clínicos, no mês de fevereiro verificou-se a possibilidade de participar controlo das condições de armazenamento no transporte dos fármacos e no registo do envio e preparação de fármacos em ensaios clínicos para outros Hospitais (Programa GIMEMA). Trata-se de um programa OncoHematológico e é constituído rede nacional constituída por centros hematológicos italianos, como o IEO, e numerosos laboratórios, localizado em todo o país, que participam e gerenciam inúmeras colaborações internacionais. Tem como objetivo definir os riscos e benefícios e estabelecer as melhores terapias. Cada hemocentro é composto por uma equipa multidisciplinar de especialistas focados em doenças hematológicas no adulto [9,10].

A formação contínua é fundamental para garantir que os Farmacêuticos permaneçam competentes, atualizados e capazes de fornecer os melhores cuidados aos doentes. Como tal, foram realizadas participações em várias atividades de formação interna [Anexo 1], desde “Gestão de Risco Clínico e Prevenção de erros”, no mês de janeiro, e “Tumores primários do Sistema Nervoso Central (SNC) em Adultos”, no mês de fevereiro.

Já nos meses de março e abril, o estágio integrou a preparação galénica estéril e validação. No IEO esta atividade incorpora-se num *software* otimizado e robotizado. Este incorpora-se numa rede complexa composta por: um sistema robótico automatizado-APOTEC_Achemo, um sistema robótico que auxilia a preparação manual-APOTEC_Aps, um outro sistema direcionado para a preparação de ensaios clínicos estéreis-APOTEC_Acappa e um *software* que gere o fluxo de trabalho e todas as Preparações Galénicas em ambos os sistemas-APOTEC_Amanager. Esta automatização

permite maximizar a segurança e reduzir o risco de exposição dos técnicos na preparação da quimioterapia. Ainda fornece um registo eletrónico detalhado do processo e dos materiais utilizados, de forma a minimizar o erro técnico e o volume de trabalho [11].

Ainda no mês de março, no Departamento de Medicina Nuclear houve a oportunidade de observar a preparação e controlo de qualidade de procedimentos de diagnóstico, tais como Tomografia por emissão de protões/Tomografia Computorizada (PET/CT) com 18F-fluorodesoxiglicose (18F-FDG) e 68Ga-PSMA-11 e ainda a preparação de procedimentos cintilográficos de diagnóstico, nomeadamente, Tomografia por emissão de um único protão/Tomografia Computorizada (SPECT/CT), a título de exemplo temos uma Linfocintilografia. Todo este departamento como forma de alerta para o apresenta um sistema de alarme que é ativado em função da quantidade de radiação. De referir, que o Farmácia Hospitalar desempenha uma função crucial na clarificação do procedimento e no aconselhamento pós intervenção ao doente [12].

No âmbito do Departamento de Farmacovigilância, foi prestado auxílio no registo e envio das reações adversas no portal *AIFA*, via online. Este processo é realizado pelo Farmacêutico Hospitalar especializado nesta área onde inclui o registo da informação do doente, da reação adversa suspeita e a sua classificação, do(s) fármaco(s) suspeito(s) e do(s) fármaco(s) concomitante(s) [13].

1A.3.Exemplo de atividades desenvolvidas

1A.3.1. Validação e Preparação de uma quimioterapia endovenosa de trastuzumab deruxtecano

Contextualização

Segundo os dados epidemiológicos fornecidos pela *Associazione Italiana di Oncologia Medica*, em 2023 foram estimados cerca de 55 900 novos diagnósticos de cancro da mama, em mulheres. O cancro da mama é o tumor mais frequentemente diagnosticado em mulheres na Itália. Os principais fatores de risco incluem: idade, fatores reprodutivos, fatores hormonais, fatores dietéticos e metabólicos, estilo de vida, radioterapia prévia no tórax, histórico de displasia ou neoplasias mamárias, histórico familiar e hereditariedade [14].

Face à grande heterogeneidade dos tumores mamários, com diferentes estadios e respostas aos tratamentos, é crucial avaliar a presença e expressão de três tipos de recetores: o recetor de estrogénio (RE), o recetor de progesterona (RP) e o recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2). Com isto, permitiu classificar os tumores mamários em quatro subtipos moleculares, entre eles luminal A, luminal B, sobreexpressão do HER2 e triplo negativo [15,16].

De forma resumida, o tumor luminal é o mais comum. No subtipo luminal A, há presença do RE e/ou RP, mas não do HER2. Já no subtipo luminal B, além do RE, a expressão do RP é menor em comparação com o luminal A, podendo também ser HER2 positivo, o que o torna mais agressivo [15,16].

Em caso de sobreexpressão do HER2, não há expressão do RE e RP e, portanto, tratam-se de situações que evoluem mais rapidamente e apresentam um prognóstico pior em comparação com os cânceros luminais [15,16].

De referir que, o cancro da mama triplo negativo caracteriza-se pela ausência dos três recetores já referidos [15,16].

O protocolo quimioterápico realizado no *IEO* foi trastuzumab-deruxtecano, como nome comercial, *Enhertu*®. Segundo o Resumo das Características do Medicamento (RCM) trata-se de um tipo de tratamento que combina um anticorpo monoclonal humanizado anti-HER2, do tipo Imunoglobulina G1, acompanhado com Deruxtecano (Dxd). Trata-se de um derivado do exatecano e um inibidor da topoisomerase I. Apresenta a mesma sequência de aminoácidos que o Trastuzumab e é produzido por células de mamífero. No entanto, encontra-se ligado covalentemente ao Dxd através de um ligando baseado num tetrapéptido que pode ser clivado. A cada molécula de anticorpo estão ligadas, aproximadamente, 8 moléculas de Dxd [17].

A abordagem em questão é recomendada para doentes com cancro da mama HER2 positivo ou com baixa expressão de HER2, *Non-small cell lung cancer* (NSCLC) e cancro gástrico [17].

De referir que, no *IEO*, segundo o portal *AIFA*, o trastuzumab-deruxtecano é principalmente prescrito e dispensado, como monoterapia, para o tratamento do cancro da mama HER2 positivo não operável ou metastizado, que tenham sido submetidos a um ou mais tratamentos prévios anti-HER2 ou para o cancro da mama com baixa expressão de HER2 irressecável ou metastizado, que tenham recebido quimioterapia anteriormente num contexto metastático ou que tenham desenvolvido recorrência da doença durante a quimioterapia adjuvante ou até 6 meses após a conclusão da mesma [17].

Desenvolvimento/Intervenção

A preparação de quimioterapia endovenosa é um procedimento que requer grande rigor, dado que se trata de preparações galénicas estéreis, apirogénicas e de carácter isotónico, preferencialmente, estáveis a nível químico e microbiológico [18].

O Departamento de Laboratório dos serviços farmacêuticos do *IEO*, realiza diariamente preparações endovenosas, num local apropriado, cuja regulamentação foi revista e confirmada na prática.

Foi possível prestar apoio na preparação de um protocolo quimioterápico endovenoso, a partir de 100 mg de pó concentrado de trastuzumab-deruxtecano para uma solução destinada à administração por perfusão intravenosa, que posteriormente é diluída e reconstituída por um profissional de saúde [17].

Após consulta médica e realização de exames médicos, o Farmacêutico Hospitalar recebe a prescrição médica que contém as seguintes informações: dados do doente, diagnóstico médico, número do ciclo, área de superfície corporal e peso, fármaco prescrito e pré-medicação intravenosa já preparada pela enfermagem, código de leitura da prescrição e assinatura do médico prescritor e do farmacêutico que supervisiona a preparação do técnico [Anexo 2].

É da responsabilidade do Farmacêutico controlar os resultados clínicos e validar a prescrição médica, atendendo os dados do doente e a dose prescrita face ao peso corporal.

No caso em questão, foi verificado se o volume e o tempo de infusão de uma saca de 100 ml de solução de glicose a 5% administrada em 30 minutos usada para diluir o fármaco estava dentro dos parâmetros corretos [17].

Após este processo, a preparação do fármaco para perfusão intravenosa no 5º ciclo terapêutico foi realizada, em área estéril, na *APOTECaps*. O sistema realiza os cálculos necessários para, posteriormente, prestar a informação necessária ao técnico responsável pelo procedimento.

Já na área estéril, foi iniciado o processo de reconstituição cada frasco para injetáveis de 100 mg (5ml). Utilizou-se uma seringa estéril para injetar lentamente 5 ml de água para preparações injetáveis em cada frasco. Em seguida, o frasco foi rodado cuidadosamente o frasco até à dissolução completa, sem agitação [17].

Para diluição da preparação, o volume reconstituído na saca de perfusão foi diluído com 100 ml de solução de glucose a 5%. Por fim, considerando que se tratava de um fármaco fotosensível, foi optado por se proteger a saca de perfusão [17].

Toda a preparação é realizada numa câmara de fluxo laminar vertical que garante a proteção do ambiente de manipulação e do técnico [17].

A saca é pesada antes da incorporação do fármaco e após, de modo a calcular o erro percentual final (máximo 5%, valor estipulado pelo *IEO* para garantir uma maior segurança) [19].

Segundo o RCM do trastuzumab-deruxtecano, a dose inicial recomendada para o cancro da mama é de 5,4 mg/kg [17].

Transpondo para a prática e assumindo que o doente X com diagnóstico de cancro da mama HER2 positivo, não operável e metastizado apresenta um peso corporal de 52 kg [Anexo 2].

A dose inicial recomendada é 5,4 mg/Kg. Assim sendo, $5,4 \times 52 \approx 280$ mg de fármaco, numa infusão de 30 minutos. Posto isto usou-se 2 ampolas de 100mg (5ml) de trastuzumab-deruxtecano e 1 ampola até 80mg (4ml), que prefaz no total 14 ml. Como veículo temos uma saca de perfusão

de 100 ml de glucose a 5% e, portanto, o volume final da preparação será $100 + 14 = 114$ ml [Anexo 2]. Assim sendo, após a incorporação do fármaco o valor total da saca esperado seria 114 ml e obteve-se 114,53 ml [Anexo 3].

Para prevenção de possíveis erros, são impressos rótulos com a descrição do fármaco, nome do doente e respetiva data de nascimento, via de administração do medicamento, data e hora de preparação, o registo do Técnico e do nome do Farmacêutico que está encarregue pela verificação da preparação. E um “*Report finale*” impresso com toda esta informação registada e os valores dos volumes efetuados que deve ser mantida nos serviços farmacêuticos por, pelo menos, 5 anos [Anexo 3].

Segundo o RCM do fármaco utilizado as reações adversas medicamentosas (RAMs) mais frequentes registadas são as náuseas (75%) e vômitos retardados (42,1%) concluindo de que se trata de um protocolo com moderado grau emetogénico. Portanto, antes de cada dose administrada, os doentes devem ser pré-medicados com um regime de associação de dois ou três medicamentos administrados previamente pelos enfermeiros (por exemplo, dexametasona e um antagonista do recetor 5-HT₃ e/ou um antagonista do recetor NK₁, assim como outros medicamentos, conforme indicado) [17,20]. No caso do Doente X é considerada a administração de aprepitant via oral, granisetron e dexametasona via endovenosa [Anexo 2].

Conclusão

Quando se trata da preparação de medicamentos citotóxicos, devido à sua toxicidade, há requisitos adicionais em relação às instalações, equipamentos, procedimentos de trabalho e gestão de riscos. Ter a oportunidade de auxiliar e participar por perto na preparação galénica estéril no Departamento de Laboratório do IEO permitiu perceber a importância do papel do Farmacêutico Hospitalar no cumprimento das Boas Práticas de Fabrico (BPF) [21].

1A.3.2. Dispensação de uma prescrição em regime experimental, num estudo clínico de fase II indicado para o tratamento do cancro do cólon metastático.

Contextualização

O Cancro Cólon Retal (CCR) é o 3º cancro mais comum no mundo e a 2ª causa de morte na Europa [22,23].

No ano de 2023, em Itália, foram diagnosticados cerca de 50500 novos casos, segundo a *Associazione Italiana di Oncologia Medica*. Após o diagnóstico, a sobrevivência em 5 anos estima-se 65% no Homem e 66% na Mulher, no entanto depende do estadio. Caso se trate de um estadio I apresenta cerca de 92% de taxa de sobrevivência, já em casos de estadio IV a taxa é de 11% [22].

Os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento do CCR são a ingestão elevada de carnes vermelhas e processadas, alimentos refinados e açucarados, excesso de peso e sedentarismo, tabagismo e consumo excessivo de bebidas alcoólicas [14].

Até ao momento, a possibilidade de cura estava no procedimento cirúrgico, no entanto apresenta alguns efeitos colaterais, que afetam fortemente a qualidade de vida do doente [23].

De acordo com os registos dos estudos clínicos e os resultados relatados revistos pela *National Library of Medicine*, o *NO-CUT* trata-se de um estudo de um estudo clínico de fase II multicêntrico, onde inclui o *IEO*. Consiste num tratamento neoadjuvante sem necessidade de cirurgia para casos de CCR localmente avançado (estadio II ou III) e baseia-se numa quimiorradioterapia de longa duração constituída por uma primeira fase de quimioterapia, seguida de uma segunda fase de quimioterapia e radioterapia. Trata-se de um estudo que acarreta menos custos e contribui para uma maior qualidade de vida para o doente [22-24].

O objetivo ideal é a resposta clínica completa no final da terapia, isto é, um desaparecimento total da massa tumoral, sem necessidade de cirurgia [23].

Este estudo procura estabelecer uma ponte de comparação entre o esquema quimioterápico padrão à base de fluoropirimidinas com um outro esquema numa primeira fase combinado com capecitabina e oxaloplatina (regime *XELOX*), posteriormente só capecitabina e, por fim, tratamento radioterápico isolado [23].

Desenvolvimento/Intervenção

Na dispensa de fármacos, o Farmacêutico Hospitalar deve assumir a responsabilidade de avaliar se a medicação prescrita é apropriada para o doente em questão.

Para tal, é também necessário partilhar todas as informações necessárias à toma da terapêutica em questão, bem como um correto aconselhamento para uma segura e eficaz toma do fármaco.

A oxaloplatina tem capacidade de se alquilar no DNA, apartir de ligações cruzadas, inibindo a sua replicação promovendo a morte celular. Funciona de forma sinérgica com as fluoropirimidinas, tal como a capecitabina que se trata de um pró-fármaco do 5-Fluorouracilo (5-FU) [25].

O regime *XELOX* utilizado como primeira linha para o CCR, em ciclos de tratamento de 3 semanas: oxaliplatina intravenosa 130 mg/m² (Dia 1) seguido de capecitabina oral 1.000 mg/m² duas vezes ao dia (do dia 1 ao dia 15) [5] [Anexo 4].

Os efeitos adversos mais comuns (>20%) relacionados com o regime quimioterápico *XELOX* são neuropatia sensorial, náuseas/vómitos, diarreia, astenia/fadiga, síndrome mão-pé, dor neuropática, anorexia, estomatite, trombocitopenia e neutropenia [25].

O Farmacêutico Hospitalar tem o papel de ajudar o doente ou qualquer cuidador a compreender o regime terapêutico e garantir que estão cientes dos efeitos secundários e de como os gerir [25].

Por se tratar de um protocolo quimiorradioterápico, o Farmacêutico deve sugerir determinados conselhos para lidar com os efeitos adversos da radioterapia, tais como manter a área da pele a ser tratada seca, limpa e hidratada, evitar produtos que irrite e exposição solar, entre outros [26].

No IEO, sempre que se dispensa capecitabina pela primeira vez, o doente é questionado se compreendeu corretamente a posologia indicada. É função do Farmacêutico relembrar que a dose deve sempre ser tomada 12 horas após uma refeição sólida, para tentar evitar o efeito colateral da diarreia e favorecer uma absorção adequada do medicamento [27].

Em caso de sobredosagem, pode surgir o síndrome mão-pé, que se caracteriza pela presença de pequenas fissuras e vermelhidão na região das mãos e dos pés, que também se pode manifestar pelo comprometimento da sensibilidade [28]. Nestes casos, recomenda-se tratar preventivamente essas áreas com creme hidratante à base de ureia 10/20% . Devem ainda evitar o uso de fibras sintéticas e grandes variações de temperatura, que podem ser fontes de exacerbação do problema. Durante todo o tratamento, é fortemente recomendado o uso de fator de proteção solar 50+.

Em geral, pede-se que prestem muita atenção ao uso de suplementos, fitoterápicos ou outros medicamentos. Se houver necessidade de administração, solicita-se sempre para atualizar o médico oncologista e verificar com o Farmacêutico quaisquer interações.

Durante a interrupção da terapia, verifica-se e questiona-se o estado do doente e o esclarecimento de dúvidas acerca da terapia. Isto permite detetar possíveis reações adversas que levam à redução da dose e que deve-se relatar para o sucesso do estudo.

Antes das sessões de Radioterapia, recomenda-se com 15 dias de antecedência uma hidratação profunda, assim como uma limpeza adequada e menos agressiva [26].

Após as sessões, recomenda-se o uso de creme calmante, de preferência fluido e não oleoso, por exemplo, um creme à base de ácido hialurónico ou *Boswellia Serrata*, e alternar com óleo de amêndoa doce e vitamina E, garantindo assim uma hidratação adequada e facilitando a regeneração da pele [26].

Conclusão

A atividade apresentada trata-se de um bom exemplo de uma terapia de primeira linha dispensada, no IEO, para CCR metastático. É uma terapia altamente eficaz que se insere num

estudo clínico de fase II e requer apenas uma administração por ciclo de 3 semanas, o que constitui uma vantagem para o doente [25].

Também de referir que o regime XELOX simplificado apresenta implicações importantes para o bem-estar e autonomia dos doentes [25].

No entanto, sendo uma terapia relativamente recente e, como tal, há necessidade de contínua investigação.

Esta atividade permitiu enriquecer os meus conhecimentos em relação à fisiopatologia e farmacoterapia do CCR e assim contribuir de forma mais consciente nas tarefas que competem ao Hospitalar.

1A.3.3. Notificação, no portal AIFA, de uma pseudo-obstrução intestinal, em tratamento com carboplatina e gencitabina para carcinoma seroso ovárico de alto grau (estadio FIGO IVB)

Contextualização

O Sistema Italiano de Farmacovigilância é sustentado pela rede nacional de farmacovigilância responsável pela recolha, gestão e análise do registo de suspeitas de RAMs, sejam elas espontâneas ou provenientes de estudos, que posteriormente, são submetidas no portal AIFA [13, 30].

Desenvolvimento/Intervenção

O sistema de Farmacovigilância, num contexto oncológico, como o do IEO, é particularmente crucial dada a toxicidade inerente dos antineoplásicos, à sua exigência na administração e à sua complexidade dos regimes terapêuticos [29].

Na Itália, cada unidade de saúde tem um responsável local de farmacovigilância cuja responsabilidade é assegurar que o formulário de notificação [Anexo 5], disponível no portal AIFA, após a identificação de uma RAM esteja devidamente preenchido e em conformidade com os requisitos estabelecidos e, posteriormente, inserir na rede nacional de farmacovigilância [13].

O novo formulário de notificação, disponível no portal AIFA [Anexo 5], em dois formatos, dependendo se o notificador se trata de um profissional de saúde ou da comunidade em geral [13,30,31].

Neste contexto, foi realizada a participação no registo e submissão da ocorrência de uma pseudo-obstrução intestinal, durante o tratamento com carboplatina e gencitabina para um caso de carcinoma seroso ovárico de alto grau (estadio FIGO IVB).

A RAM registada encontra-se presente no RCM da carboplatina [32] e da gencitabina [33] classificada como “*Frequente*” é semelhante a uma obstrução física intestinal sem envolver alterações anatómicas e caracteriza-se por náuseas, vômitos, distensão abdominal e obstipação [34].

O preenchimento do esquema é fracionado por 5 categorias. A princípio, a categoria do “*Doente*” aqui é crucial identificar o paciente com preenchimento de pelo menos um dos campos com as iniciais. Caso seja possível, deve-se acrescentar o histórico clínico anterior e as condições clínicas concomitantes. Na categoria das “*RAMs suspeitas*” é possível classificar quanto à gravidade e indicar o início e término da RAM. Por último, apresenta uma secção onde se insere os resultados dos exames laboratoriais relevantes para o efeito adverso a ser registado [Anexo 5].

Seguidamente, na categoria dos “*Medicamentos suspeitos e interações medicamentosas*” insere-se o nome da(s) substância(s) ativa(s) ou do(s) nome(s) comercial(ais). Além disto, é obrigatório incluir o lote, a posologia e a indicação terapêutica [Anexo 5].

Na categoria dos “*Medicamentos Concomitantes*” estes devem ser registados, incluindo os suplementos alimentares e medicamentos à base de plantas medicinais [Anexo 5].

Na categoria da “*Descrição do Caso*” inserem-se informações relevantes sobre o uso do medicamento para o estudo do caso [Anexo 5].

Por fim, na última categoria sobre “*Informações do Relatório e do notificador*” é especificado se a notificação é espontânea ou se provém de um estudo, juntamente com informações mais detalhadas do profissional de saúde responsável [Anexo 5].

Após validação pela rede nacional de farmacovigilância, todas as RAMs são regularmente enviadas ao Sistema EudraVigilance e vice-versa. Apartir do Sistema EudraVigilance todas as notificações são transmitidas para o banco de dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), a *Vigibase*. Após um breve período de tempo desde a realização da notificação esta fica disponível para todas as autoridades regulatórias internacionais competentes [31].

Conclusão

A atividade desenvolvida permitiu o contacto com o Sistema Italiano de Farmacovigilância, contribuindo para ampliação dos conhecimentos e para compreensão da importância do cargo do Farmacêutico Hospitalar, na função de RLFV, encarregado de uma área tão complexa. Por conseguinte, é fundamental um sistema estruturado e eficiente para assegurar que todas as RAM sejam notificadas garantindo um maior conhecimento do perfil de segurança dos fármacos.

Secção B. Farmácia Comunitária

1B.1. Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular em Farmácia Comunitária decorreu ao longo de três meses, no período de 20 maio a 16 agosto de 2024, na Farmácia Campos e Salvador.

A Farmácia Campos e Salvador está localizada na Praça Luís de Camões nº15, na cidade da Póvoa de Varzim, onde a prestação dos serviços é feita a uma comunidade bastante heterogénea, dado que se trata de um local de passagem de muitos turistas, profissionais de saúde, peregrinos e residentes. Nas redondezas existem todo o tipo de comércio e serviços, desde bancos, escolas, estéticas, dentárias, transportes públicos e comércio local. Para além disso, é também importante referir que se encontra muito perto da linha da praia e próxima à estrada nacional N13 o que concede um fácil acesso pela maior parte da população e uma grande afluência ao longo de todo o ano.

A excelente equipa da Farmácia Campos e Salvador é constituída por quatro farmacêuticas e três técnicos(as) de farmácia e liderada pela diretora técnica Dr^a. Filomena Campos, onde desempenhou o papel de minha monitora e me acompanhou durante todo o estágio.

O horário de funcionamento da Farmácia Campos e Salvador é das 9h às 19h30, em dias úteis, e das 9h às 13h aos sábados. Aos domingos e feriados permanece fechada. Regularmente, conforme o plano de atendimento permanente do município, oferece serviço de 24 horas.

A Farmácia Campos e Salvador está visivelmente dividida em diferentes áreas: os balcões do atendimento ao público e os expositores, o “gabinete do utente” dedicado à prestação dos serviços farmacêuticos, o *backoffice* onde se encontra o gabinete da direção técnica e um laboratório de manipulados que, atualmente, não se encontra em funcionamento, sendo este serviço subcontratado com farmácias parceiras. Desta forma, a farmácia dispõe de uma vasta gama de serviços, nomeadamente, medição do peso, altura, índice de massa corporal (IMC), determinação de alguns parâmetros bioquímicos (pressão arterial, colesterol total, triglicerídeos e glicemia capilar) e ainda aconselhamento nutricional, através de marcação. Também, periodicamente, organiza atividades gratuitas para a comunidade, desde rastreios de doenças, aconselhamento dermocosmético, entre outras. Apresenta ainda determinados protocolos com hospitais, o que proporciona e facilita à comunidade assegurando uma dispensa com distinção e excelência de medicação hospitalar.

Na Farmácia Campos e Salvador para gerir todas as operações utiliza-se, maioritariamente, o Módulo de Atendimento do SIFARMA da Glintt, onde se cria e receciona todo o tipo de encomendas, desde diretas a diárias, controla reservas faturadas e não faturadas, auxilia no atendimento ao público, auxilia na regularização das devoluções, faturação e gestão do stock.

Tudo isto é fulcral para garantir um atendimento de qualidade e de mérito, com foco principal na comunidade e no seu bem-estar.

1B.2. Cronograma e sua explicação

Durante o período de estágio curricular em Farmácia Comunitária, na Farmácia Campos e Salvador, e em constante colaboração com toda a equipa, foi possível participar e realizar diversas atividades conforme o plano de estágio estipulado. Essas atividades, listadas na **Tabela 2**, permitiram a aplicação de muitos dos conhecimentos científicos e técnicos adquiridos.

Tabela 2. Cronograma mensal das atividades desenvolvidas no estágio curricular em Farmácia Comunitária na Farmácia Campos e Salvador.

Atividades desenvolvidas	Maio	Junho	Julho	Agosto
Apresentação da equipa, do espaço e do Módulo de Atendimento do Sifarma				
Receção, Validação e Armazenamento de encomendas				
Armazenamento e Reposição de encomendas e produtos				
Controlo e Gestão de stocks, prazos de validade e reservas				
Dispensa de psicotrópicos e estupefacientes				
Etiquetagem de produtos de saúde				
Regularização de devoluções e notas de crédito				
Monitorização de temperatura e humidade da farmácia e do frigorífico				
Observação de atendimentos ao público				
Atendimento ao público com supervisão				
Atendimento ao público autónomo				
Medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos				
Preparação de antibióticos				

Gestão e Dispensa de medicação hospitalar				
Verificação do receituário				
Formações [Anexo 6]				
Atividade nº1: “Eficácia dos probióticos na diarreia Infantil “				
Atividade nº2: “Notificação de uma reação alérgica a dois produtos cosméticos”				
Atividade nº3: “Subdosagem de ibuprofeno e sobredosagem de paracetamol numa criança com otite média aguda “				

Os primeiros quinze dias foram cruciais para a integração e adaptação à equipa, ao seu funcionamento, ao espaço e ao Módulo de Atendimento do Sifarma. Esta fase permitiu realizar atividades, essencialmente, de *backoffice*, como rececionar e validar as encomendas, armazenar os medicamentos e outros produtos de saúde, controlar e gerir os stocks, prazos de validade e reservas, etiquetar determinados produtos e regularizar devoluções e notas de crédito.

Inicialmente, com supervisão e depois de forma autónoma. Durante este período, foi possível também acompanhar alguns atendimentos ao público e auxiliar com algumas intervenções, o que permitiu compreender como se processa de maneira correta e profissional um aconselhamento farmacêutico.

Já nos meses de junho e julho, passou-se gradualmente a realizar atendimentos ao público com dispensa clínica de medicamentos não sujeitos a receita médica, dispositivos médicos, outros produtos de saúde, medicamentos sujeitos a receita médica e medicação hospitalar, bem como psicotrópicos e os estupefacientes, seguindo os devidos procedimentos. Este período proporcionou alguma autonomia, mas sempre com a possibilidade de esclarecer quaisquer dúvidas com a equipa. Foi, sem dúvida, um passo fundamental e desafiante onde foram desenvolvidas inúmeras competências.

No início de cada semana, com o auxílio da Dr^a Alexandra Amorim, foi realizado o controlo do TermoHigrómetro do Armazém e Atendimento, bem como do frigorífico. Qualquer desvio em relação aos limites estipulados deveria ser justificado e serem adotadas determinadas medidas corretivas. O atendimento ao público integrou a preparação de antibióticos e realização de

medições dos vários parâmetros bioquímicos e fisiológicos. Mensalmente, foi possível acompanhar a verificação e controlo do receituário.

Durante o estágio, foi possível presenciar determinados momentos que revelaram o papel crucial do Farmacêutico Comunitário na saúde pública o que permitiu contribuir para o aparecimento de ideias para as atividades a desenvolver segundo o plano de estágio.

Paralelamente a todas atividades, houve a participação em várias formações [Anexo 6] organizadas por marcas de produtos cosméticos que contribuiu para um conhecimento técnico mais detalhado e para um aconselhamento personalizado e bem fundamentado.

1B.3. Exemplo de atividades desenvolvidas

1B.3.1. Aconselhamento de probióticos num caso de diarreia aguda infantil

Contextualização

Durante o estágio curricular em Farmácia Comunitária na Farmácia Campos e Salvador surgiu a oportunidade de explorar o caso de uma criança saudável com 6 anos que apresentava aumento da frequência de dejeções diarreicas sem exsudados patológicos, nas últimas 24 horas, sem febre e com dor abdominal leve.

Durante o atendimento, foi observado que a criança se encontrava bastante prostrada e irritada. A mãe referiu que o(a) filho(a) apresentava a boca e os lábios bastante secos, uma vontade constante de beber líquidos e uma diminuição da frequência em urinar, indicativos de um estado de desidratação.

Para resolver o caso, e por sugestão da restante equipa, foi aconselhada a toma de um reidratante oral, isto é, a combinação de eletrólitos com glucose para reposição dos sais, em défice. Também, foi proposto o uso de um probiótico, um conjunto de microorganismos que contribuem para o equilíbrio da microbiota intestinal [35].

Por último e não menos importante, foram sugeridas determinadas orientações não farmacológicas. Para além da crucial ingestão constante de água, foi recomendado a ingestão de bananas para repor as perdas de potássio, evitar temporariamente os laticínios devido à diminuição dos níveis de lactase e evitar a ingestão de alimentos ricos em amido e gordura, dada a difícil digestão e absorção destes alimentos [35].

No final do atendimento, é fundamental alertar que o aconselhamento farmacêutico não substitui uma avaliação médica individual. Tratando-se de uma criança, logo após 1 dia, é necessário monitorizar os sintomas e recomendado, após 2 dias de tratamento, referenciar na farmácia o quadro clínico em que a criança se encontra e caso os sintomas persistam, deve procurar ajuda médica [35].

Desenvolvimento/Intervenção

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a UNICEF mais de 5000 crianças morrem diariamente com diarreia, com maior prevalência nos países em desenvolvimento [36].

A Diarreia aguda manifesta-se pelo aumento da frequência das dejeções e alterações da sua consistência, com uma duração inferior a 2 semanas normalmente acompanhada com náuseas, febre, desequilíbrios eletrolíticos e de pH [37].

As causas mais frequentes são infeções gastrointestinais de origem bacteriana, viral ou parasitária [38].

Se a Diarreia aguda não for tratada rápida e eficazmente, pode causar uma desidratação profunda com sequelas graves. Por norma, o tratamento da diarreia aguda não requer hospitalização, excepto em casos de desidratação grave. Geralmente, resolve-se num curto período de tempo tendo por base, em caso de necessidade, reidratantes orais, antidiarreicos (como microorganismos antidiarreicos e obstipantes), antiflatulentos e/ou antiespasmódicos gastrointestinais, antipiréticos, antieméticos e cuidados alimentares adequados [35,39].

As bactérias presentes na microbiota intestinal são fulcrais no normal funcionamento da barreira e, como tal, são responsáveis por regular a imunidade e a absorção dos nutrientes promovendo a saúde e o bem-estar. Em casos de diarreia aguda há um desequilíbrio desfavorável na composição e diversidade da microbiota. Desta forma, restaurar o equilíbrio do ecossistema intestinal é fundamental para reduzir os sintomas [37,40].

Segundo a realização de ensaios clínicos randomizados, explorou-se o efeito terapêutico dos probióticos na diarreia aguda, em crianças com historial clínico semelhante ao caso apresentado. Assim concluiu-se que, a introdução dos probióticos no tratamento da diarreia aguda em crianças, mostraram um excelente perfil de segurança e uma redução significativa dos sintomas e duração da diarreia, dor abdominal, internamentos hospitalares e aumento da taxa de eficácia do tratamento após 2 dias [37,40].

Foi também comprovado que a recuperação do ecossistema intestinal apresenta um efeito mais significativo com o uso de espécies probióticas combinadas em relação ao uso isolado destas [37,40].

Conclusão

Posto isto, pode-se concluir a assertividade e a eficácia na dispensa do conjunto de microorganismos antidiarreicos, para além do restante aconselhamento fornecido à mãe.

Após 2 dias de tratamento, a mãe referiu à equipa da Farmácia Campos e Salvador uma redução considerável na duração, aspeto das fezes e dor abdominal. Isto evidencia e justifica a

eficácia do tratamento dispensado e a importância da combinação dos microorganismos antidiarreicos na terapêutica para o tratamento da diarreia aguda.

Esta atividade é apenas um exemplo que realça a importância do papel do Farmacêutico Comunitário na área de saúde pública, sendo responsável para um correto aconselhamento e dispensa farmacêutica, com vista a melhorar os efeitos terapêuticos e reduzir possíveis efeitos adversos [41].

1B.3.2. Notificação de uma reação alérgica a dois produtos cosméticos

Contextualização

Num dos atendimentos na Farmácia Campos e Salvador, surgiu um caso de uma utente com 70 anos que solicitou o creme facial que usa diariamente da *Uriage Roséliane* Creme rico anti-vermelhidão, indicado para peles sensíveis, vermelhas, com rosácea e hiper-reativas adequado ao caso. A utente referiu incluía proteção solar na sua rotina diária de cuidados com a pele.

Perante o pedido da utente, constatou-se que o produto não se encontrava em stock na farmácia. Como alternativa, foi aconselhado o *Skin Resist Daily Fluid* da Cantabria Labs® um produto fluído ligeiro, de uso diário e indicado para pele mais reativa e sensível. Em conversa com a utente, foi mencionado que a pele do rosto tinha tendência para ser seca. Assim, para proporcionar uma hidratação extra, foi aconselhado adicionar à rotina diária de pele o sérum *Skin Resist Sensage Serum* da Cantabria Labs®, indicado para peles sensíveis e reativas da mesma linha do creme. Ambos os produtos da Cantabria Labs® são recentes no mercado dos produtos cosméticos e já tinham sido aconselhados a duas outras utentes em contexto similar, cujo o feedback foi bastante positivo.

Desenvolvimento/Intervenção

A utente seguiu rigorosamente o aconselhamento farmacêutico aplicando os dois produtos cosméticos no rosto e pescoço conforme indicado. Após 3 dias, a utente retorna à farmácia com uma reação adversa bastante evidente na face, pescoço e peito, com aspeto similar a hematomas. [Figura 1,2].

Durante o atendimento, surgiram várias questões, tais como “A pele encontrava-se limpa antes da aplicação do creme e do sérum?”, “Foram os únicos produtos que aplicou no rosto?”, “Foi alterada ou iniciada alguma medicação ou suplementação recentemente?”. Este questionário permitiu descartar possíveis interações e causas da reação alérgica.

De imediato, contactou-se a *Cantabria Labs*®, que prontamente respondeu. Solicitaram o envio dos dados pessoais da utente (nome, idade e contacto telefónico), com conhecimento da própria. A farmácia ficou responsável de enviar com máxima urgência os números dos lotes para análise e realizar a recolha dos produtos junto com a nota de devolução [Anexo 7].



Figura 1. Registo fotográfico frontal da reação alérgica no pescoço e peito.



Figura 2. Registo fotográfico lateral da reação alérgica no rosto.

Conclusão

Posto isto, perante o caso da utente, surgiu a possibilidade da reação alérgica ter sido causada por um determinado composto ou conjunto de compostos presentes na composição dos produtos.

Em síntese, a presente atividade é um exemplo que justifica o papel crucial do Farmacêutico Comunitário na notificação das reações adversas. É um assunto que abrange tanto a saúde pública como a segurança da população. O Farmacêutico sendo o primeiro ponto de contacto apresenta-se numa posição privilegiada para detetar mais facilmente as reações adversas que, por consequência, pode evitar o agravamento de determinadas situações.

1B.3.3. Subdosagem de ibuprofeno e Sobredosagem de paracetamol numa criança com otite média aguda.

Contextualização

No decorrer do estágio curricular em Farmácia Comunitária na Farmácia Campos e Salvador, presenciou-se um atendimento com uma utente que se fez acompanhar com uma prescrição médica [Anexo 8] para o(a) filho(a) com um recente diagnóstico de otite externa média aguda. Tratava-se de uma criança de 10 anos com 30kg, sem problemas crónicos de saúde e quaisquer alergias. A Mãe mostrava-se bastante confusa, após a consulta médica e solicitou ajuda para entender a posologia da medicação prescrita.

Ao analisar atentamente a prescrição médica, que incluía um antibiótico (amoxicilina + ácido Clavulânico), anti-inflamatório (ibuprofeno) e um antipirético (paracetamol), segundo as informações fornecidas do peso e da idade da criança, e após consulta dos RCM's dos fármacos prescritos, identificaram-se dois erros na posologia, tanto do ibuprofeno, como do paracetamol. O paracetamol de 40 mg/mL, na forma de suspensão oral, com uma posologia de 16mL diários de 6/6 h. O ibuprofeno de 20 mg/mL, na forma de suspensão oral, com uma posologia de 4mL de 6/6 h.

Desenvolvimento/Intervenção

O paracetamol é um analgésico, antipirético e exerce um fraco efeito anti-inflamatório com ação na inibição da síntese das prostaglandinas.

A Farmacocinética do paracetamol descreve-se da seguinte forma: é rapidamente e completamente absorvida após a administração oral. As concentrações plasmáticas máximas atingem as 0,5-1,5 h. O fármaco apresenta uma baixa ligação às proteínas plasmáticas. Após o metabolismo hepático, os metabolitos farmacologicamente inativos são excretados pela via renal. Para além disso, o tempo de semi-vida de eliminação, em média, é de 1,5 a 2,5 horas.

Segundo a informação fornecida pela mãe, a criança tinha 7 anos e um peso corporal de 30 kg. Segundo o RCM do Ben-U-Ron®[42], o esquema posológico relativo ao peso corporal mencionado apresenta-se da seguinte forma:

Tabela 3. Esquema Posológico de paracetamol 40 mg/mL Suspensão Oral a administrar por Peso Corporal.

Peso Corporal	Dose Individual exemplificativa (correspondente dose de paracetamol)		Dose Máxima Diária (em 24 horas) (correspondente dose de paracetamol) (aprox. 60 mg/Kg)
	Aprox. 15mg/Kg, (até 4 vezes por dia)	20 mg/Kg, (até 3 vezes por dia)	
30-32 Kg	11,25 - 12,0 mL (450 - 480 mg de paracetamol)	15,0 - 16,0 mL (600 - 640 mg de paracetamol)	Até 45,0 - 48,0 mL (1800 - 1920 mg de paracetamol)

O cálculo da dose a administrar depende da idade e do peso corporal da criança. A dose única habitual do paracetamol é de 10-20 mg/kg de peso corporal, até um máximo de 60 mg/kg de peso corporal de dose total diária. Pode ser administrado 3 a 4 vezes por dia, desde que a dose diária máxima não seja ultrapassada.

Para uma criança com 30 kg de peso corporal, e considerando o RCM do paracetamol, a Tabela nº3 [42], o intervalo de dose individual (10-20 mg/kg), assumindo o valor de 15 mg/kg, dado que é administrada 4 vezes ao dia temos que na criança, no máximo, pode ser dado como dose individual 450 mg/30 kg, isto é. 1800 mg máximo diário.

Perante isto e sendo um xarope de paracetamol de 40 mg/mL temos que 11,25 mL é a dose ideal correspondente a cada toma, 4x ao dia.

Segundo, a prescrição fornecida a criança [Anexo 8] apresentava uma posologia de 16 mL de 40 mg/mL, 4x ao dia indicando assim uma sobredosagem, tornando propício a ocorrência de efeitos adversos na criança [42].

Por outro lado, o ibuprofeno trata-se de um anti-inflamatório não esteróide (AINEs) indicado para o tratamento sintomático de dor ligeira a moderada e febre, apenas em tratamentos de curta duração.

A Farmacocinética do ibuprofeno permite ser rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal, alcançando sua concentração máxima no sangue entre 1 e 2 horas após a administração. Assim como outros AINEs, o ibuprofeno se liga em grande parte às proteínas do plasma. Além disso, possui um tempo de semi-vida de cerca de 2 horas.

Segundo o RCM do Ib-u-ron®[43], o esquema posológico relativo ao peso corporal mencionado apresenta-se da seguinte forma:

Tabela 4. Esquema Posológico de ibuprofeno 20 mg/mL Suspensão Oral a administrar por Peso Corporal.

Idade e Peso Corporal	Dose Individual (intervalo entre as doses deve ser, pelo menos, 6 horas)	Dose Máxima Diária (aprox. 30 mg/Kg)
Crianças com 10-12 anos (30-43 kg)	7,5 – 11 mL (equivalente a 150 - 220 mg de ibuprofeno)	Até 45,0 – 60,0 mL (equivalente a um máximo de 900 – 1200 mg de ibuprofeno)

Também a dose de ibuprofeno a administrar depende da idade e do peso corporal. Segundo o RCM do ibuprofeno as recomendações gerais são que para as crianças desde os 3 meses até aos 12 anos de idade, a dose única recomendada é de 5-10 mg/kg, conforme indicação médica. A dose máxima diária é de 20-30 mg/Kg de peso corporal dividida em 3 a 4 administrações.

A Tabela nº4 [43], anteriormente, presente exemplifica um esquema de dose habitual, sendo possível a sua alteração dependendo da indicação médica.

Para uma criança com 30 kg de peso corporal, e considerando o intervalo de dose individual (5-10 mg/kg), assumindo o valor de 5 mg/kg, temos que 150 mg/30 kg (cada toma).

Analisando que é administrado 4 vezes ao dia, seria de esperar, 600 mg p/dia.

Perante isto e sendo um xarope de ibuprofeno de 20 mg/mL temos que 7,5 mL por cada toma é a quantidade mínima ideal para uma toma devidamente correta.

Segundo, a prescrição fornecida a criança [Anexo 8] apresentava uma posologia de 4 mL de 20 mg/mL, 4x ao dia indicando assim uma subdosagem, aumentando a possibilidade de ineficácia do tratamento [43].

Conclusão

Posto isto, de referir que se entrou em contacto com o médico para esclarecimento da posologia. Discutiu-se os possíveis erros e foi estabelecida uma correção da posologia da prescrição médica e, posteriormente, uma elucidação clara com a mãe, tendo em conta as regras de toma dos fármacos em causa.

A presente atividade enaltece o papel fundamental do farmacêutico na deteção de erros de posologia, garantindo a segurança e eficácia do tratamento. A correta explicação da posologia aos utentes permite evitar a presença de efeitos adversos (em caso de sobredosagem) ou ineficácia terapêutica (em caso de subdosagem), como aqui observados.

Parte 2. Temas de desenvolvimento

2A. O uso da duloxetina no controlo dos sintomas da fibromialgia

2A.1. Enquadramento

Durante o estágio na Farmácia Campos e Salvador, foi possível contactar com inúmeros diagnósticos de fibromialgia com prescrições médicas bastante distintas, duas das quais com duloxetina prescrita.

O tratamento da fibromialgia é abrangente e envolve várias abordagens tanto não farmacológicas quanto farmacológicas, utilizando vários medicamentos para controlar os sintomas. Sabendo que a duloxetina é um antidepressivo e podendo ser utilizada na fibromialgia despertou-me algum interesse particular em investigar a patofisiologia da doença, bem como em explorar o potencial uso da duloxetina na redução da dor, eficácia no bem-estar e redução do impacto da doença na qualidade de vida.

Um estudo epidemiológico recente sobre doenças reumáticas em Portugal organizado pela Sociedade Portuguesa de Reumatologia, tinha como objetivo avaliar a prevalência e o impacto na qualidade de vida, função física e saúde mental da população portuguesa. O estudo concluiu que a prevalência média da fibromialgia em Portugal é de 1.7 % (variando entre 1.3% e 2.1%), sendo mais frequente no sexo feminino [44].

A Fibromialgia trata-se de um síndrome polissintomático de carácter físico e/ou psicológico. Os sintomas podem sofrer variações e a dor ocorre em múltiplos pontos sensíveis e apresenta uma intensidade variável. Desde dor musculoesquelética crónica generalizada que se agrava com clima frio e húmido, stress físico e mental acompanhada com fadiga, transtornos cognitivos, distúrbios intestinais e perturbações no sono. Trata-se de um síndrome que, habitualmente, coexiste com outras condições clínicas.

Uma característica predominante da fibromialgia é a elevada sensibilidade a estímulos normalmente dolorosos, como calor/frio (hiperalgesia), pressão mecânica ou isquémica. Além de sentir dor com estímulos normalmente não dolorosos, como um simples toque (alodinia) [45-48].

2A.2. Diagnóstico do problema

A fibromialgia é uma condição ainda muito pouco compreendida e de difícil diagnóstico. Pensa-se que esteja relacionada com um problema no processamento da dor no cérebro [45-48].

Embora, os exames clínicos não revelem qualquer evidência é, frequente, rigidez muscular e articular acompanhada com inchaço e parestesias [45-48].

O diagnóstico de fibromialgia é baseado num exame físico completo, a nível neurológico e musculoesquelético. Além disso, é importante avaliar o humor e o comprometimento funcional. Deve-se considerar as características clínicas diferenciadoras de determinados transtornos clínicos que se sobrepõem à fibromialgia [45-48].

Em 1990, o *American College of Rheumatology* estabeleceu critérios de diagnóstico da fibromialgia, que foram recentemente atualizados. Estes eram baseados em dois critérios principais: 1) dor generalizada e 2) dor generalizada crónica que persiste por pelo menos três meses, caracterizada por sensibilidade dolorosa em pelo menos 11 dos 18 pontos específicos do corpo que são, nomeadamente, o tórax, a região cervical, a dorsal, o abdómen, a lombar, o ombro direito e esquerdo, a mandíbula direita e esquerda, o antebraço direito e esquerdo, o quadril direito e esquerdo, a perna direita e esquerda, a coxa direita e esquerda e o braço direito e esquerdo [45-48].

Em 2010, os critérios *American College of Rheumatology* foram atualizados com base em dois novos parâmetros: 1) índice de dor generalizada e 2) classificação dos sintomas, tanto somáticos quanto cognitivos [45-48].

Já em 2016, esses critérios sofreram uma nova atualização para reduzir a probabilidade de um diagnóstico incorreto de fibromialgia. No entanto, a variabilidade fenotípica individual e a ausência de biomarcadores específicos dificultam a obtenção de um diagnóstico preciso [45-48].

2A.3. Fisiopatologia do problema

2A.3.1. Sensibilização Periférica e Central

Antigamente, a fibromialgia considerava-se uma doença muscular primária, no entanto ainda não existe evidências significativas de anormalidades patológicas ou bioquímicas. Acredita-se que qualquer patologia muscular é secundária à dor crónica. Desregulações na fisiologia do Sistema Nociceptivo do Sistema Nervoso Central (SNC), seja a nível dos cornos dorsais da medula espinal, seja a nível das vias ascendentes e descendentes que resultam de interações entre os neurotransmissores, citocinas, hormonas e Sistema Nervoso Autónomo origina um fenómeno de sensibilização central que se caracteriza por uma atividade nervosa espontânea transmitidas por fibras aferentes primárias com manifestação de dor ao nível do aparelho locomotor. Isto é, o fenómeno “windup” que reflete uma hiperexcitação dos neurónios de largo espectro dinâmico, os *wide-dynamic range* os cornos dorsais da medula espinal [45-48].

Geralmente, os impulsos periféricos são transmitidos ao SNC por fibras aferentes primárias, como as fibras nervosas A mielinizadas (Aδ) e fibras nervosas C não mielinizadas. A entrada sensorial é então transmitida através dos neurónios espinhais de segunda ordem que se projetam

para o cérebro. No entanto, devido a processos fisiológicos que ocorrem nos cornos dorsais a entrada sensorial é alterada. Como, por exemplo, a ativação das vias inibitórias descendentes da dor que envolve a norepinefrina, serotonina (5-HT) e endorfinas que modulam a transmissão da dor na espinal medula [45-48].

Verifica-se, portanto, uma extensão do campo recetivo que resulta da excitação e de uma descarga eletrofisiológica prolongada dos neurónios de transmissão de segunda ordem (PTNs) que ativam os neurónios adjacentes e expande, por meio de interações sinérgicas após a aplicação de um estímulo nociceptivo, além da área do suprimento nervoso. Isto justifica-se devido à expressão de neuroplasticidade do SNC [45-48].

Diversos estudos clínicos em pacientes com fibromialgia demonstraram que tanto as pequenas fibras C não mielinizadas quanto as fibras A δ estão envolvidas na neuroinflamação periférica associada à fibromialgia. As fibras A δ e as C estão localizadas essencialmente em órgãos superficiais, como a pele. Por outro lado, estruturas somáticas profundas, como músculos e articulações, são predominantemente enervadas por fibras C [45-48].

Isto contribui para uma maior percepção da dor, dada a soma temporal que se caracteriza por uma dor neuropática que se descreve como sendo “ardente” ou “surda” [48-51].

Geralmente, as fibras aferentes primárias transmitem potenciais de ação para terminais pré-sinápticos nos cornos dorsais da coluna vertebral, onde é libertada a substância P (SP) e os aminoácidos excitatórios, como o glutamato. São estes neuropeptídeos se ligam e ativam receptores pós-sinápticos localizados nos PTNs, são projeção ascendentes que transmitem informações sensoriais para várias regiões do cérebro, incluindo o tálamo, hipotálamo, sistema límbico e córtex somatossensorial, que se traduz na percepção da dor [45-48].

No processo de hiperexcitabilidade dos PTNs, os receptores responsáveis são os N-metil-D-aspartato (NMDA) localizados na membrana pós-sináptica no corno dorsal da espinal medula. Estes participam na condução do sinal na espinal medula [45-48].

As vias descendentes o sistema córtico-reticular, *locus ceruleus*, hipotálamo, tronco cerebral e interneurónios locais da espinal medula terminam nas células do corno dorsal. Aqui usam-se neurotransmissores como 5-HT, norepinefrina, GABA, encefalinas e adenosina. Outro mecanismo envolve as vias inibitórias descendentes da dor, que modulam as respostas da espinal medula a estímulos dolorosos. Em pacientes com fibromialgia, estas vias encontram-se comprometidas, contribuindo para exacerbar a sensibilização central [45-48].

Além dos mecanismos neuronais aumentados, a ativação das células da glia também parece desempenhar um papel significativo na patogénese da fibromialgia, dado que ajuda a regular a transmissão de dor na espinal medula. Atualmente, as células da glia localizadas no corno dorsal são ativadas pela libertação de óxido nítrico (NO), prostaglandinas, SP, entre outros. Estas quando

ativadas por vários estímulos dolorosos libertam citocinas pró-inflamatórias, NO, prostaglandinas e espécies reativas de oxigénio (ROS), ATP e aminoácidos excitatórios que estimulam e prolongam a hiperexcitabilidade dos PTNs na espinal medula e potenciam a liberação de SP e glutamato das fibras nervosas aferentes (A δ) e as C. É portanto comum, verificar-se alterações nos níveis de citocinas inflamatórias (IL-1 β , IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF α)) e anti-inflamatórias (IL-4 e IL-10). As fibras C promovem a libertação de citocinas, quimiocinas pró-inflamatórias e neuropeptídeos. Por outro lado, fibras A δ geralmente reagem a esses estímulos e isso resulta numa maior sensibilidade dos neurónios a estímulos subsequentes com amplificação da reatividade. Esta situação designa-se por sensibilização periférica [45-48].

Tudo isto resulta em características clínicas periféricas, como a alteração da sensibilidade dos sentidos e o inchaço, que comprometem os sintomas centrais. Por outro lado, o stress é considerado um fator que impulsiona a inflamação neurogénica da fibromialgia [45-48].

2A.3.2. Imunidade e Inflamação

As células do Sistema Imunológico como os mastócitos, monócitos e neutrófilos são vistos como mediadores inflamatórios na fibromialgia [45-48].

2A.3.3. Desregulação do sono e do humor

Atualmente com evidências clínicas, a 5-HT apresenta um papel significativo na modulação da dor e vários estudos indicam a alteração dos seus níveis no líquido cefalorraquidiano (LCR). Esta está envolvida na regulação do sono e do humor, o que justifica a associação da fibromialgia com os transtornos cognitivos do sono e cognitivos [45-48].

2A.3.4. Desregulação nos neurotransmissores

Assim, em pacientes com fibromialgia há uma disfunção na neurotransmissão monoaminérgica os níveis de dopamina, 5-HT e norepinefrina, nas vias antinociceptivas descendentes, encontram-se diminuídos. Já os níveis dos neurotransmissores excitatórios, como o glutamato e a SP no LCR estão tipicamente elevados, dado que a sua síntese é inibida pela 5-HT [45-48].

Embora estes péptídeos pareçam ser hiperativos, estes não conseguem modular a dor o que pode explicar a eficácia reduzida de opiáceos exógenos nos pacientes [45-48].

2A.3.5. Fatores endócrinos

Como a fibromialgia é uma síndrome também associada ao stress onde envolve o funcionamento anormal no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Com isto verificam-se algumas alterações pouco intuitivas e contraditórias. Os níveis de cortisol encontram-se inconsistentes e elevados à noite, associados a um ritmo circadiano perturbado. Para além disso, a corticotrofina (ACTH), em situação basal e sob stress, apresenta valores elevados resultante do feedback negativo da hipossecreção da hormona libertadora da corticotrofina. Isto pode provavelmente justificar-se pelos níveis diminuídos de 5-HT observados nos casos de fibromialgia, dado que as vias serotoninérgicas regulam a função do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal [45-48].

A globulina ligada ao cortisol tem uma concentração reduzida devido ao stress crónico, assim como os níveis de IL-6 e IL-1 β que também inibem a sua produção.

Em casos de fibromialgia, a hormona de crescimento apresenta níveis normais durante o dia e reduzidos à noite, devido aos distúrbios do sono e aos elevados níveis de ACTH, que inibem a produção da hormona de crescimento. Por outro lado, os níveis das hormonas da tiróide, bem como as gonadotrofinas encontram-se tendencialmente normais [45-48].

2A.3.6. Predisposição Genética

Atualmente, a predisposição genética é uma condição bem estabelecida. No entanto, apesar da ocorrência não implica necessariamente uma base genética [45-48].

Os principais genes envolvidos são aqueles que codificam canais de sódio dependentes da voltagem, proteínas da via GABAérgica, recetores μ -opióides, catecol-O-metiltransferase (COMT) e GTP Ciclo-Hidrolase 1 [45-48].

O gene transportador da serotonina (5-HTT), o recetor da serotonina 2A (5-HT2A) e o gene TRPV2 são os principais genes responsáveis pela suscetibilidade à dor na fibromialgia. Outros genes que possivelmente possam estar envolvidos são os genes recetor D4 da dopamina e a região HLA [45-48].

O gene 5-HTT apresenta polimorfismo de nucleótideo único, o alelo “S” é curto e frequente e está associado a condições de dor crónica, depressão e alteração na recaptação da 5-HT que conduz às perturbações psicológicas [45-48].

O gene COMT codifica uma enzima que metaboliza catecolaminas (isto é, norepinefrina e dopamina) e, assim, influencia vários fenótipos cognitivo-afetivos, incluindo fenótipos de dor. Em relação à COMT, os genótipos predominantes na fibromialgia são os homozigotos de baixa atividade (Met/Met) e heterozigotos de baixa atividade (Val/Met). Já os menos frequentes são o genótipo homozigótico de alta atividade (Val/Val) [45-48].

2A.3.7. Fatores externos

Os fatores externos ambientais fazem parte de possíveis causas desencadeadoras da fibromialgia que quando sobrepostos podem levar à desregulação do sistema nociceptivo. A possibilidade de haver a associação com citocinas e células da glia a estes casos onde desencadeiam a expressão de recetores para bactérias e vírus [45-48].

2A.4. Tratamento Farmacológico

A terapia da fibromialgia é desafiadora e inconstante, devido à compreensão limitada da sua origem e à baixa eficácia dos tratamentos convencionais para a dor [45-48].

O objetivo da terapia passa por aliviar a dor, regular o sono e melhorar a função física com estratégias terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas. É fundamental garantir a adesão adequada para alcançar o benefício máximo. O tratamento deve ser personalizado de acordo com os sintomas e comorbilidades. É comum existirem distúrbios coexistentes. Como tal, a identificação destes, o tratamento e o controlo tornam-se cruciais para melhoria dos sintomas da fibromialgia [45-48].

A Terapia Farmacológica consiste em aumentar os neurotransmissores antinociceptivos no SNC ou reduzir os níveis de neurotransmissores excitatórios pró-nociceptivos, como o glutamato [45-48].

Existe uma grande variedade de fármacos a serem empregues no tratamento da fibromialgia, desde AINES, antidepressivos (por inibição da recaptação da serotonina e norepinefrina (SNRIs) e tricíclicos (ADTs)), opióides, analgésicos e medicamentos antiepilépticos [45-48].

Segundo determinadas meta-análises, os AINES como o ibuprofeno e o naproxeno demonstraram que como monoterapia não apresentam grandes resultados, já em combinação com os ADTs apresentam um efeito sinérgico [45-48].

A prevalência do uso de opióides em pacientes com fibromialgia tem diminuído. Embora o Tramadol tenha uma ação atípica no SNC, ele demonstra ser benéfico quando usado sozinho quanto combinado com paracetamol [45-48].

Tanto os ADTs como os antiepilépticos reduzem substancialmente os sintomas da fibromialgia [45-48].

Dentro dos antidepressivos, os SNRIs como a venlafaxina, duloxetina e milnaciprano são semelhantes aos ADTs. No entanto, os ADTs são menos eficazes e menos toleráveis para o tratamento da fibromialgia, pois têm uma alta afinidade pelas vias histaminérgicas, colinérgicas e adrenérgicas, o que resulta em fortes efeitos colaterais. A eficácia dos SNRIs reflete a presença de

uma disfunção na transmissão de 5-HT e norepinefrina na fibromialgia. Já os tratamentos não farmacológicos com forte evidência são o exercício físico aeróbico com fortalecimento muscular, terapia cognitivo-comportamental. O exercício físico revelou-se eficaz para aumentar os neurotransmissores que combatem a dor e diminuir os níveis de glutamato. Uma dieta rica em antioxidantes e vitaminas, combinada com tratamento farmacológico ajuda a reduzir os sintomas típicos dos pacientes com fibromialgia. Isso ocorre porque estes pacientes produzem níveis elevados de ROS e têm uma capacidade antioxidante diminuída, contribuindo para um stress oxidativo que favorece a progressão da fibromialgia [45-48].

2A.5. Mecânica do tratamento em análise:

Inibidores da da recaptação da Serotonina e Norepinefrina (SNRIs)

Os SNRIs constituem uma opção terapêutica para o tratamento da fibromialgia. A duloxetina, conhecida comercialmente como Cymbalta®, atua como inibidor menos potente da recaptação da dopamina e inibidor potente da recaptação da serotonina e norepinefrina o que contribui para aliviar a sintomatologia da fibromialgia. Além disso, a duloxetina aumenta em menor escala os níveis de dopamina ao inibir os transportadores de norepinefrina, particularmente no córtex pré-frontal. Nesta área, os transportadores de dopamina são limitados, e a recaptação depende mais dos transportadores de norepinefrina [49,50].

A duloxetina não tem afinidade significativa pelos receptores dopaminérgicos, adrenérgicos, colinérgicos, histaminérgicos, opióides, glutamato e GABA [49,50].

A duloxetina é eficaz no tratamento de distintas formas de dor crônica e neuropática e ansiedade generalizada dado que aumenta a atividade dos neurónios noradrenérgicos e serotoninérgicos na via descendente da espinal medula, particularmente no corno dorsal. Os neurónios descendentes inibem atividade dos neurónios do corno dorsal o que eleva o limiar de ativação necessário para que estímulos dolorosos sejam transmitidos ao cérebro. Isso impede que os sinais de dor atinjam o cérebro. A deficiência destes sinais inibitórios permite que demasiados sinais dolorosos atinjam o cérebro, resultando na percepção aumentada de dor [49,50].

O aumento da inibição descendente da dor ocorre por meio de uma ativação dos receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT₂, 5-HT₃, α_1 -adrenérgico e α_2 -adrenérgico. O interneurónio inibitório GABAérgico é ativado e inibe a transmissão de estímulos dolorosos ao cérebro. Tanto o recetor HT₁ e α_2 são acoplados à proteína G e quando ativados aumenta o gradiente de K⁺ e à diminuição da sinalização da adenilato ciclase, inibindo a transmissão neuronal. Os recetores inibitórios estão presentes no neurónio e no gânglio da raiz dorsal que o precede e suprime a transmissão de estímulos dolorosos [50].

2A.6. Evidência clínica do uso, com base em meta-análises (1)

A partir de uma análise agrupada de 4 ensaios randomizados duplamente ocultos e controlados com placebo obteve-se uma melhor compreensão da eficácia da duloxetina no tratamento da dor e melhoria do comprometimento funcional e qualidade de vida em doentes com fibromialgia [51].

Os ensaios realizados diferiam na dosagem e posologia, nos critérios para avaliar a dor e na duração do tratamento. Na análise presente apenas se inclui dados de 3 meses [51].

2A.6.1. Critérios de inclusão:

Os ensaios nº 1, 3 e 4 incluíram doentes do sexo masculino e feminino. Já o ensaio nº 2 incluiu apenas mulheres [51].

Para estes serem incluídos deviam cumprir idade mínima obrigatória de 18 anos de idade, os critérios ACR e apresentarem os scores mínimos de intensidade de dor [51].

No ensaio randomizado nº1 o score mínimo de intensidade de dor foi especificamente 4, de acordo com o Questionário de Impacto da Fibromialgia (FIQ), que avalia o impacto dos sintomas da fibromialgia e do comprometimento funcional. Sendo que cada questão apresenta um intervalo que varia de 0-10, indicando 10 uma dor bastante intensa. A pontuação total do FIQ varia de 0 a 80 (impacto máximo) [51].

Nos ensaios randomizados nº 2, 3 e 4 os doentes deveriam apresentar um score mínimo de intensidade de dor média, nas últimas 24 horas, de, pelo menos, 4, de acordo com o *Brief Pain Inventory* (BPI) [51].

2A.6.2. Critérios de exclusão:

Os critérios que determinam a exclusão para os 4 ensaios randomizados são outras patologias ou transtornos psiquiátricos, desde diagnóstico psiquiátrico atual, com exceção de um transtorno depressivo, ansiedade, dor traumática, doença inflamatória, autoimune e patologias reumatológicas [51].

Foram excluídos pacientes com evidência de toma de fármacos que possam interferir na percepção da dor, tais como analgésicos, antidepressivos e anticonvulsivantes [51].

2A.6.3. Metodologia:

Incluiu-se outras medidas de eficácia como a escala da Avaliação Clínica Global (CGI-S), da Avaliação Global de Melhoria avaliada pelo paciente (PGI-I), escala de Hamilton na Avaliação da Depressão (HDRS), a escala de incapacidade de *Sheehan* (SDS) e os componentes mentais e físicos do Questionário de Saúde (SF-36) de 36 itens [51].

O PGI-I apresenta uma pontuação que varia de 1 (muito melhor) a 7 (muito pior) [51].

A HDRS varia de 0 (nada deprimido) a 62 (gravemente deprimido) [51].

A CGI-S é preenchida pelos médicos e varia de 1 (situação normal, paciente nada doente) a 7 (paciente extremamente doente) [51].

O SF-36 inclui uma pontuação de 1 a 100, onde os valores mais altos relatam melhorias na saúde [51].

O SDS avalia a perturbação da dor na vida diária é avaliado de 0 (nada grave) a 10 (muito grave) e apresenta uma pontuação global de 0-30 [51].

2A.6.4. Análise Estatística:

Os dados foram recolhidos na semana 12 para o ensaio nº1 e 2, na semana 15 para o ensaio nº3 e na semana 13 para o ensaio nº4 [51].

Para análise da covariância dos subgrupos foi usada a técnica ANCOVA. Os subgrupos estão dispostos consoante o sexo (masculino e feminino), raça e idade (< 65 anos e ≥ 65 anos) [51].

O efeito do terapia com duloxetina entre subgrupos é avaliada pela significância estatística, sendo considerado significativo quando o *valor de P* é ≤ 0,10 [51].

2A.6.5. Resultados:

Num total de 1411 doentes randomizados para os 4 ensaios clínicos. Cerca de 79 doentes foram excluídos porque foram administrados com uma dose subótima de duloxetina (20mg/dia). Dos restantes 1332 doentes, os 797 receberam cerca de 60-120 mg de duloxetina, diariamente, e 535 receberam o placebo. Os doentes apresentam uma média de 50 anos de idade, 95% do sexo feminino, 88% cor de pele clara, e 26% apresentavam um diagnóstico de TDM [51].

Por norma, o SDS e a intensidade da dor demonstraram ser moderadamente graves, assim como o CGI-S e o PGI-I [51].

O valor do BPI apresentou valores que relatam melhorias significativas em doentes tratados com duloxetina em relação ao placebo, isto revela que a dor foi consideravelmente reduzida ($P < 0,001$). Além disso, a duloxetina foi superior ao placebo na melhoria das seguintes medidas: pontuação total do FIQ, total do HDRS e PGI-I [51].

Cerca de 47,7% dos doentes tratados com duloxetina apresentaram uma redução de dor, nas últimas 24 horas, de 30% (BPI) e cerca de 35,3% apontou uma redução de 50%. Por outro lado, 32,1% de doentes tratados com placebo registaram uma redução de dor, nas últimas 24 horas, de 30% (BPI) e só cerca de 22,2% apresentaram 50% de redução [51].

Relativamente a melhorias 38,4% dos doentes tratados com duloxetina revelaram resultados positivos. Em contrapartida, com os doentes tratados com placebo as melhorias apresentadas foram cerca de 21,7% [51].

Referente às diferenças sexuais, o sexo feminino apresentou diferenças estatísticas significativas na redução da dor entre o tratamento com a duloxetina *versus* o placebo. Já no sexo masculino as diferenças estatísticas foram mínimas [51].

Em relação à idade, doentes com idade ≥ 65 anos não apresentaram diferenças significativas em ambos os tratamentos. O mesmo se verifica com os pacientes raça branca e escura [51].

Por outro lado, as interações tratamento-por-subgrupo não foram significativas para sexo ($P = 0,320$), idade ($P = 0,362$) ou raça ($P = 0,180$) isto justifica que o efeito da duloxetina em todos os doentes foi bastante semelhante, independente das diferentes variantes [51].

Todavia, os valores de SDS e de SF-36 apresentam melhorias nos grupos tratados com duloxetina em relação ao placebo [51].

2A.6.6. Discussão:

Analisando os 4 ensaios clínicos aleatórios realizados, o tratamento com 60-120 mg/dia de duloxetina conseguiu reduzir significativamente a dor em comparação com o placebo, desde logo da primeira semana à 12ª semana de tratamento [51].

Os ensaios clínicos nº2 e 3 apresentaram uma melhoria significativa na 12ª semana e na 15ª semana, respetivamente. Já os ensaios nº1 e nº4 não apresentaram melhorias significativas nos doentes com fibromialgia após a 12ª e 13ª semana [51].

De referir que, são necessários ensaios adicionais que incluam populações de doentes mais diversificadas de modo a compreender melhor a eficácia da duloxetina em todos os doentes com fibromialgia [51].

2A.6.7. Conclusão:

Conseguimos concluir que, uma análise total e completa dos 4 ensaios clínicos randomizados e controlados com placebo apresenta evidência de que 12 semanas de tratamento com duloxetina, a 60-120 mg/dia, revela melhorias significativas nos sintomas da fibromialgia permitindo reduzir e aliviar a dor [51].

Em geral, os doentes tratados com duloxetina apresentam uma redução significativa maior no impacto total dos sintomas da fibromialgia e melhorias no humor e qualidade de vida.

Para finalizar, a dose de duloxetina a ser administrada de forma mais personalizada considerando o doente em questão e as suas necessidades [51].

2A.7. Evidência clínica do uso, com base em meta-análises (2)

Realizou-se uma revisão sistemática e meta-análise com o objetivo de entender a eficácia e a segurança e tolerabilidade da toma da duloxetina em pacientes com fibromialgia e ainda

comparar a administração de 30, 30-60, 60, 60-120 e 120 mg/dia de duloxetina em relação ao placebo. Para conclusão dos resultados, avaliou-se o FIQ, que avalia o impacto dos sintomas da fibromialgia e do comprometimento funcional, a Intensidade média da Dor do *Brief Pain Inventory* (BPI) e a escala da Avaliação Clínica Global (CGI). Também foram considerados os efeitos adversos que condicionaram a descontinuação da terapia [52].

2A.7.1. Metodologia:

Para avaliação crítica da revisão sistemática foi útil o uso do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) e as Recomendações do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. O algoritmo PICOTD foi estabelecido da seguinte forma: P (População)- Doentes com fibromialgia; I (Intervenção)- Terapia com duloxetina; C (Comparação)- Subgrupos tratados com placebo, 30, 60 e 120 mg/dia de duloxetina; O (Resultados)- Avaliação dos resultados relatados pelos doentes (PGI), bem como os efeitos adversos; T (Tempo)- 4 semanas, mínimo; D (Desenho)- Ensaio Clínico Randomizado Controlado e duplamente cego [52].

2A.7.2. Critérios de seleção:

O nível de evidência para uma revisão sistemática e meta-análise, segundo Oxford Centre of Evidence-Based Medicine, foi considerado o nível 1, isto é, o mais elevado. Os tratamentos farmacológicos combinados com os não farmacológicos não foram incluídos. Incluiu-se, apenas, estudos com mínimo de 10 doentes que foram acompanhados, no mínimo 4 semanas. Em 11 estudos clínicos, o número total de doentes incluídos foram 3432. A média de idade foi de $46,4 \pm 10,7$ anos e o Índice de Massa Corporal (IMC), em média, foi de $25,3 \pm 3,2$ Kg/m². Cerca de 90% da população total eram mulheres [52].

2A.7.3. Resultados

A população de doentes que foram tratados com 60 mg/dia de duloxetina revelou apresentar um FIQ mais elevado, em relação à população que recebeu 30, 30-60, 120 mg/dia. Por outro lado, a dose 60-120 mg/dia apresentou os piores resultados. Relativamente à escala de gravidade do CGI, o placebo apresentou melhorias mais reduzidas, em relação aos restantes grupos que se demonstraram todos eles semelhantes. Quanto à intensidade média da dor do BPI, tanto a dose 30-60 mg/dia, como o placebo revelaram um pior resultado [52].

No que toca aos efeitos adversos, o grupo placebo apresentou uma menor incidência ($P < 0,0001$), de seguida 30 mg/dia, 30-60 mg/dia e 60-120 mg/dia, em ordem crescente [52].

Todos os grupos tratados com duloxetina em comparação com o placebo, apresentaram FIQ diferença média (MD) de 4,94, um intervalo de confiança (IC) de 95% e um valor de $P < 0,0001$, a escala de gravidade CGI (MD de 0,28, IC de 95% e $P < 0,0001$), intensidade média de dor do BPI

(MD de 0,77, IC de 95% e $P<0,0001$), interferência da dor do BPI (MD de 0,67, IC de 95% e $P<0,0001$) [52].

2A.7.4. Discussão:

Segundo os resultados obtidos, todas as doses administradas de duloxetina em doentes com fibromialgia demonstraram ser eficazes. No entanto, a administração do placebo demonstrou ser mais segura, dado que não apresentou quaisquer efeitos colaterais [52].

O grupo sujeito a 60 mg/dia de duloxetina apresentou melhor pontuação de FIQ e CGI. Já o grupo sujeito a 30 mg/dia apresentou uma melhoria superior na dor de interferência do BPI, enquanto os grupos sujeitos a 60 e 120 mg/dia apresentaram melhores resultados na intensidade média da dor no BPI. Já os grupos 30-60 mg/dia e 60-120 mg/dia, relativamente à intensidade média da dor no BPI, não demonstraram ser relevantes [52].

Em relação à avaliação dos resultados relatados pelos doentes, o tratamento com duloxetina apresentou melhores resultados em relação à administração do placebo, independentemente da dose [52].

Considerando 7 ensaios clínicos duplamente cegos controlados por placebo revelaram que 60-120 mg/dia de duloxetina apresentaram um melhor resultado no alívio da dor em relação ao placebo [52].

Num dos ensaios clínicos, em 520 doentes foram administradas 20-60 mg/dia, 60 mg/dia e 120 mg/dia e placebo. Segundo a escala PGI-I, a melhoria revelou ser superior em 20-60 mg/dia e 120 mg/dia em relação ao placebo [52].

Noutro ensaio clínico, 354 mulheres com fibromialgia receberam 60 ou 120 mg/dia ou placebo. Os resultados apontaram para melhorias nos grupos sujeitos a duloxetina vs o placebo. No entanto, em termos de FIQ, intensidade e interferência da dor BPI, não houve diferenças significativas [52].

Num outro ensaio clínico, estudaram a eficácia e tolerabilidade de uma dose de duloxetina de 60-120 mg/dia. No entanto, apresentaram maior taxa de efeitos adversos nos doentes que receberam a dose de duloxetina em relação ao placebo. Contudo, as doses de duloxetina que conduziram à descontinuação foram proporcionais à quantidade de efeitos adversos [52].

Por fim, outro ensaio clínico, concluiu-se que os doentes que receberam placebo apresentaram uma menor taxa de efeitos adversos e maior aquando da administração de 120 mg/dia de duloxetina [52].

2A.7.5. Limitações do Estudo:

Analisando atentamente os 11 ensaios clínicos, este estudo apresenta determinadas limitações. Todos eles averiguam o efeito da administração da duloxetina. No entanto, apenas dois compararam diretamente doses diferentes de duloxetina [52].

A grande parte dos estudos clínicos debruçaram-se no efeito das doses flexíveis de duloxetina, desde 30-60 mg/dia ou 60-120 mg/dia. A presença de doses flexíveis pode distorcer a presença de efeitos adversos e alterar os resultados finais [52].

Outra limitação é o facto do acompanhamento ser limitado. Diante destas limitações, os dados precisam de ser observados e interpretados com atenção [52].

2A.7.6. Conclusão:

A meta-análise presente não conseguiu estabelecer uma dose mais eficaz de duloxetina no tratamento da fibromialgia. No entanto, a duloxetina revelou ser mais eficaz do que o placebo, independentemente das doses. Já as doses mais baixas revelaram menos efeitos adversos e, por conseguinte, maior tolerabilidade [52].

A duloxetina ajuda a melhorar a sintomatologia da fibromialgia. A dose desta deve ser adaptada de acordo com as necessidades de cada doente [52].

2A.8. Conclusão do tema

Com base na análise dos ensaios clínicos randomizados e controlados com placebo, pode-se concluir que a duloxetina é um tratamento eficaz para a fibromialgia, demonstrando melhorias significativas nos sintomas e na qualidade de vida dos pacientes após 12 semanas de tratamento. Embora não tenha sido possível estabelecer uma dose específica mais eficaz, observou-se que doses de 60-120 mg/dia são benéficas [51,52].

A eficácia da duloxetina em comparação ao placebo foi consistente, independentemente da dose utilizada, com as doses mais baixas apresentando uma melhor tolerabilidade devido a menores efeitos adversos [51,52].

Assim, a dose de duloxetina deve ser cuidadosamente personalizada para atender às necessidades individuais de cada paciente, maximizando os benefícios terapêuticos e minimizando os efeitos colaterais [51,52].

Em suma, a duloxetina não só reduz a dor associada à fibromialgia, mas também melhora o humor e a qualidade de vida dos pacientes, reforçando seu papel como uma opção terapêutica valiosa na melhoria dos sintomas da fibromialgia [51,52].

2B. O impacto das estatinas no risco de doença de parkinson

2B.1. Enquadramento

As estatinas estão entre os fármacos mais amplamente prescritos atualmente e são frequentemente encontradas na Farmácia Comunitária [53].

Durante o estágio na Farmácia Campos e Salvador, foram dispensadas inúmeras estatinas para redução do colesterol e risco de doenças cardiovasculares. No entanto, surgiu-me um caso de uma utente habitual, em caso de estudo, na Farmácia Campos e Salvador com diagnóstico de doença de parkinson fazendo-se chegar com uma guia de tratamento com Rosuvastatina prescrita e, indignada, afirmou: “O Doutor falou-me que este remédio novo que vou tomar é para a minha doença e não é para o colesterol!”. Após o atendimento e diante desta afirmação, surgiu a curiosidade e o questionamento sobre a indicação terapêutica. Ao procurar esclarecimentos junto das colegas e não obtendo uma resposta satisfatória, decidiu-se aprofundar o estudo da possível relação entre as estatinas e a doença de parkinson.

A doença de parkinson, que afeta cerca de 20 mil portugueses, está prevista para aumentar com o envelhecimento da população. É a condição neurodegenerativa mais comum após o alzheimer [54].

2B.2. Fisiopatologia do problema

A doença de parkinson é um distúrbio cerebral que causa movimentos não intencionais ou incontrolláveis (tremores e contrações musculares dolorosas), dificuldade de equilíbrio e coordenação, alterações mentais e comportamentais, distúrbios no sono, dificuldade na fala, memória e fadiga e ainda desencadeia outros problemas de saúde, como demência. Com o avançar da patologia, os sintomas tendem a surgir de forma gradual e intensificam-se ao longo do tempo [55,56].

Embora praticamente qualquer pessoa possa estar em risco de desenvolver parkinson. Alguns estudos demonstram que a doença de parkinson afeta geralmente com mais frequência homens do que mulheres, sem aparentes justificações. Um dos maiores riscos é a idade. Geralmente ocorre ela primeira vez após os 60 anos, cerca de 5% a 10% apresentam o início antes dos 50 anos. No entanto, não invalida as pessoas mais jovens serem afetadas. Pessoas com histórico familiar da doença de parkinson apresentam um risco maior, dado que são formas que podem ser associadas a alterações específicas nos genes [55,56].

A doença de parkinson é causada pela perda de células nervosas na parte do cérebro chamada substância negra. Trata-se de células nervosas presentes nos gânglios da base, uma área do cérebro responsável pelo movimento. Estas células nervosas são responsáveis pela produção de

uma substância química designada por dopamina. A dopamina atua como mensageiro cerebral e é responsável por ajudar a controlar e a coordenar os movimentos corporais. Quando se dá a morte destas células nervosas, a quantidade de dopamina no cérebro reduz. Isto permite que o controlo do movimento se altere, tornando os movimentos mais lentos e anormais. No entanto, estes sintomas só tendem a desenvolver quando cerca de 50% da atividade das células nervosas na substância negra forem perdidas. A causa da morte/perda destas células nervosas ainda é desconhecida [55,56].

Os doentes com doença de parkinson também sofrem a perda de terminações nervosas que produzem norepinefrina, a principal substância química que regula diversas funções corporais, como frequência cardíaca e a pressão arterial. Conduzindo à fadiga, diminuição dos movimentos no trato digestivo e pressão arterial irregular [55,56].

Para além disso, é comum a presença de corpos de Lewys nas células nervosas, isto é, depósitos arredondados anormais de α -sinucleína [55,56].

2B.3. Diagnóstico do problema

Atualmente, nenhum exame conclui o diagnóstico de doença de parkinson. O diagnóstico tem de se basear na sintomatologia e historial clínico. No entanto, de salientar, que existem inúmeros sintomas causados pela doença de parkinson comuns a outras patologias [55,56].

2B.4. Tratamento Farmacológico

Embora não haja cura para a doença de parkinson, existem determinadas terapias que auxiliam no alívio dos sintomas e na manutenção da qualidade de vida. As terapias medicamentosas incluem os agonistas da dopamina que estimulam a produção de dopamina cerebral, os inibidores enzimáticos, como os inibidores da Monoamina Oxidase B (iMAO-B) e da COMT, que aumentam a quantidade de dopamina ao retardar a ação das enzimas que a degradam. Além disso, a Amantadina pode ajudar a reduzir movimentos involuntários e os fármacos anticolinérgicos a reduzir tremores e rigidez muscular [55,56].

Caso as terapias medicamentosas anteriormente descritas não apresentem resultados, a estimulação cerebral profunda é uma opção a ser considerada. Trata-se de um procedimento cirúrgico onde é implantado no peito um dispositivo elétrico. Este dispositivo estimula determinadas áreas específicas do cérebro permitindo interromper determinados sintomas, como o tremor, contração muscular e a dificuldade na coordenação [55,56].

2B.5. Mecanística do tratamento em análise:

A patogénese da doença de parkinson é ainda pouco compreendida, mas pode estar associada ao stress oxidativo, à disfunção mitocondrial e à inflamação nervosa [57,58].

Uma abordagem diferente e alternativa pode ser a utilização de estatinas, estas para além de reduzirem o colesterol, têm efeito anti-inflamatório, incluindo a redução do TNF- α , NO, da produção de células gliais do SN e na redução de radicais livres [57,58].

As estatinas apresentam como alvo a via mevalonato e são consideradas inibidores da 3-hidroxi-3-methyl-glutaril-CoA redutase (iHMG-CoA redutase). Neste sentido, estudos recentes têm explorado o uso das estatinas para redução do risco de doença de parkinson. A inibição da via mevalonato permite reduzir os danos nos neurónios dopaminérgicos. Estas podem também ajudar a melhorar a disfunção do complexo enzimático, que é um passo crucial na evolução de distúrbios neurodegenerativos [57,58].

O mecanismo exato pelo qual as estatinas reduzem o risco de doença de parkinson ainda não foi claramente compreendido [57,58].

Um estudo pré-clínico com ratos induzidos com 6-hidroxidopamina (6-OHDA) com doença de parkinson mostrou que as estatinas protegem as células nervosas com dopamina na substância negra e no corpo estriado [57,58].

Estudos anteriores indicaram que as estatinas regulam o fator TNF- α e a metalopeptidase-9 da matriz através de mecanismos anti-inflamatórios mediados pelo receptor NMDA, proporcionando assim neuroproteção contra a neurodegeneração dopaminérgica. Também reduz a eliminação de ácido 3,4-dihidroxifenilacético e ácido homovanílico que podem estar associados à neuroproteção [57,58].

Outros estudos em animais concluíram que o uso de estatinas pode reduzir os metabolitos do colesterol, o que contribui para inibir a agregação da α -sinucleína e reduzir a toxicidade nos neurónios dopaminérgicos [57,58].

Além disso, um estudo in vitro revelou que as estatinas impedem a neurotoxicidade e a apoptose ao reduzir a produção de ROS [57].

2B.6. Evidência clínica do uso, com base em meta-análises (1)

Em maio de 2022, foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise, de acordo com as diretrizes PRISMA. Baseou-se em determinados bancos de dados, tais como, *PubMed*, *Embase*, *Scopus* e *Web of Science*, em artigos desde 2000 a 2022 [57].

2B.6.1 Critérios de inclusão:

Teve-se em consideração as características do paciente (género e idade), critérios de inclusão para o uso das estatinas e outros critérios para pacientes com doença de parkinson. A duração foi de, pelo menos, três meses [57].

2B.6.2.Características do estudo:

Entre os 18 estudos observacionais incluídos, 10 eram estudos de coorte e 8 eram estudos de caso-controlo. Dos estudos, nove eram da América do Norte, cinco da Ásia e quatro da Europa. O tamanho da amostra foi variando e incluiu 31 153 pacientes com doença de parkinson [57].

2B.6.3.Resultados:

O uso de estatina foi associado a uma diminuição do risco de doença de parkinson em comparação com a ausência ao uso das estatinas. O Risco Relativo (RR) de todos os estudos foi de 0,79 (IC de 95%: 0,68–0,91, $p = 0,001$). Os estudos presentes demonstraram apresentar uma heterogeneidade significativa, isto é, $Q = 149,02$, $p < 0,001$, $I^2 = 82,05\%$ [57].

Analizando os subgrupos, tendo em conta as características do estudo e os fatores associados à idade. Os RRs agrupados para estudos de coorte e caso-controlo foram 0,75 (IC de 95%: 0,62–0,91, $p = 0,004$) e 0,85 (IC de 95%: 0,70–1,04, $p = 0,09$), respetivamente. Houve também heterogeneidade significativa entre os estudos. Os de Coorte apresentaram $Q = 98,14$, $p < 0,001$ e $I^2 = 90,83\%$ e os de Caso-Controlo apresentaram $Q = 35,35$, $p < 0,001$ e $I^2 = 80,19$ [57].

Os estudos realizados na América do Norte apresentaram o RR geral agrupado foi de 0,81 (IC de 95%: 0,60–1,09, $p = 0,17$), com heterogeneidade significativa entre os estudos ($Q = 85,20$, $p < 0,001$, $I^2 = 90,61\%$) [57].

Já os estudos realizados na Europa apresentaram um RR agrupado de 0,85 (IC de 95%: 0,79–0,92, $p < 0,001$, número de estudos, $n = 4$). E os estudos realizados na Ásia um RR agrupado de 0,71 (IC de 95%: 0,57–0,90, $p = 0,005$, $n = 5$) [57].

Dos 18 estudos, 14 destes foram ajustados para a idade ao avaliar o risco de doença de parkinson com uso ou não de estatinas. Assim, obteve-se um RR agrupado de 0,80 (IC de 95%: 0,66–0,97, $p = 0,02$). Para além disso, 13 dos 18 estudos foram ajustados para género o RR agrupado foi de 0,84 (IC de 95%: 0,69–1,03, $p = 0,06$). E 10 dos 18 estudos foram ajustados para o tabagismo e o RR agrupado foi de 0,79 (IC de 95%: 0,62–0,97, $p = 0,02$), respetivamente [57].

Analisaram-se diferentes tipos de estatinas, nomeadamente o risco de doença de parkinson com sinvastatina apresentou um RR de 0,67 (IC de 95%: 0,53–0,84, $p = 0,001$), com uma heterogeneidade significativa ($Q = 111,29$, $p < 0,001$, $I^2 = 93,71\%$). Por outro lado, o uso de atorvastatina, lovastatina e pravastatina o RR foi de 0,73 (IC de 95%: 0,59–0,90, $p = 0,003$, $n = 5$), 0,89 (IC de 95%: 0,65–1,21, $p = 0,46$, $n = 3$) e 1,09 (IC de 95%: 0,65–1,84, $p = 0,72$), respetivamente [57].

Avaliaram-se os diferentes estudos ajustados ao género. O sexo masculino apresentou um RR de 0,86 (IC de 95%: 0,56–1,34, $p = 0,52$, $n = 4$, $Q = 39,51$, $p < 0,001$, $I^2 = 92,40\%$). Já o sexo feminino apresentou um RR de 1,03 (IC de 95%: 0,86–1,23, $p = 0,69$, $n = 4$, $Q = 2,78$, $p = 0,42$, $I^2 = 0\%$) [57].

Por fim, avaliou-se a duração da terapia com estatinas e o risco de doença de parkinson. O impacto do uso de estatinas de curta duração (<1 ano) o RR agrupado é de 0,94 (IC de 95%: 0,67–1,31, $p = 0,73$) e a heterogeneidade significativa ($Q = 39,97$, $p < 0,001$, $I^2 = 87,47\%$). Por outro lado, as estatinas de longa duração (>5 anos), o RR agrupado foi de 0,49 (IC de 95%: 0,26–0,92, $p = 0,02$, $n = 2$), sem heterogeneidade significativa ($Q = 1,27$, $p = 0,25$, $I^2 = 21,59\%$) [57].

2B.6.4. Discussão:

A presente meta-análise revelou que o uso de estatinas se associa a um risco reduzido de 19% de doença de parkinson [57].

No entanto, os resultados devem ser interpretados com algum cuidado pois apresentam heterogeneidade significativa [57].

Neste sentido, para os estudos que ajustaram para idade, sexo e tabagismo, o uso de estatinas reduziu significativamente o risco de doença de parkinson [57].

Além disso, o uso de estatinas de longa duração (>5 anos) diminuiu significativamente o risco de parkinson. Por outro lado, não houve redução estatística significativa na doença de parkinson com estatinas de curta duração (<1 ano) [57].

O uso de estatinas lipofílicas (atorvastatina, lovastatina e sinvastatina) foi associado a uma redução do risco de doença de parkinson, mas não houve associação entre estatina hidrofílica (pravastatina) e risco de doença de parkinson. Tratando-se de uma estatina hidrofílica esta é distribuída amplamente no fígado, Já a atorvastatina e a pravastatina por se tratarem de estatinas lipofílicas são distribuídas principalmente nos tecidos e podem atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) afetando o SNC. Das estatinas analisadas, a sinvastatina apresentou uma ação mais protetora do que a atorvastatina, dado que é mais lipofílica e como tal tem mais capacidade de atravessar a BHE e fornecer mais efeitos neuroprotetores do que a atorvastatina [57].

2B.6.5. Conclusão:

A presente meta-análise indica uma redução significativa do risco de doença de parkinson com o uso de estatinas, principalmente com o uso a longo prazo (>5 anos). No entanto, devido à presença de determinados viés associados ao consumo das estatinas, não há poder estatístico suficiente permitindo que os resultados devam ser interpretados com atenção. É necessário um estudo com um tamanho de amostra superior, metodologia de alta qualidade e acompanhamento mais prolongado [57].

2B.7. Evidência clínica do uso, com base em meta-análises (2)

Em Novembro de 2017, devido a hipóteses biológicas contraditórias e resultados mistos de determinados estudos epidemiológicos, realizou-se uma revisão sistemática com meta análises para determinar a relação das estatinas com o risco de doença de parkinson. Baseou-se em determinados bancos de dados, tais como, *PubMed*, *Embase* e *Scopus*, em artigos desde 1990 a 2017 [58,59].

2B.7.1.Extração dos dados:

Para a extração de dados, dos 16 estudos iniciais teve-se em consideração 13 estudos para meta-análise, dado que atenderam aos critérios de inclusão e elegibilidade impostos. Desde informações do estudo (autor, ano de publicação), características do estudo (género e idade dos pacientes, o local, duração, definição da condição, número total de participantes, fonte de dados) e ainda foram excluídos estudos ilegíveis, duplicados e sem termo de comparação, respetivamente [59].

2B.7.2.Características do estudo:

Entre os 13 estudos incluídos, 6 eram estudos de caso-controlo e 7 eram estudos de coorte. Destes, seis eram da América do Norte, quatro eram da Europa e três eram da Ásia. O tempo de realização dos estudos foi cerca de 10 anos. Apenas 5 estudos observacionais mencionaram o uso individual de estatinas. Os 13 estudos apresentavam um total de 4 877 059 indivíduos, dos quais 1 269 095 eram homens e 1 243 616 eram mulheres. No total tínhamos 24 596 pacientes [59].

2B.7.3.Análise estatística:

Para interpretação dos resultados, temos que cada estudo incluído obteve-se as OR, HR com IC 95% para uso das estatinas e o risco de doença de parkinson. No entanto, como a incidência da doença de parkinson foi baixa nos estudos de coorte, considerou-se que as OR como aproximações da RR, combinadas com as HR [59].

Por outro lado, caso a estimativa de risco seja superior a 1 indicam um risco aumentado e inferior a 1 indicam um risco diminuído [59].

Utilizou-se um modelo randomizado devido à heterogeneidade presente entre os estudos.

A significância também foi avaliada com o uso de IC's de 95%. Caso o intervalo não inclua o valor de 1 , considera-se um risco estatisticamente significativo. A significância é determinada com base no valor p , a partir do teste Q de Cochran. Já o valor de I^2 quando é 0% representa ausência de heterogeneidade. Por outro lado, valores de 25,50 e 75% indicam níveis baixos, moderados e altos de heterogeneidade, respetivamente. Os valores de τ^2 também foram usados para quantificar heterogeneidade [59].

2B.7.4.Resultados:

O uso da estatina está significativamente associado a um risco reduzido de doença de parkinson quando comparado com o não uso. Apresenta um valor de RR combinado de 0,70 (IC de 95%: 0.58–0.84) no modelo randomizado apresenta heterogeneidade significativa $I^2 = 93.41\%$; $p = 0.000$; $\tau^2 = 0.088$ [59].

Avaliando o uso e o não uso de estatinas o risco de doença de parkinson foi inverso, apresentando um valor de RR combinado de 0,66 (IC de 95%:0.55–0.79) no modelo randomizado apresenta heterogeneidade significativa ($I^2 = 72,91\%$; $p = 0.000$; $\tau^2 = 0.043$) [59].

Quatro estudos basearam-se numa exposição às estatinas >3 anos dos quais o RR combinado de 0,77 (IC 95%:0,55–1,07) no modelo randomizado apresenta heterogeneidade significativa ($I^2 = 63,52\%$. ; $p = 0,042$; $\tau^2 = 0,122$) [59].

Cinco estudos fundamentaram-se no impacto de cada classe das estatinas e no risco de doença de parkinson. A Sinvastatina e a Atorvastatina foram associadas a uma redução do risco de doença de parkinson com RR combinado de 0,63 (IC 95%: 0,47–0,84) e RR combinado de 0,78 (IC 95%: 0,71– 0,85), respetivamente. Também com heterogeneidade significativa. Da mesma forma, a lovastatina apresentou uma leve redução no risco de doença de parkinson em comparação com a não exposição a estatinas com RR combinado de 0,89 (IC 95%: 0,65–1,21) no modelo randomizado apresenta heterogeneidade significativa ($I^2 = 81,05\%$. ; $p = 0,005$; $\tau^2 = 0,043$). Por outro lado, a Pravastatina foi associada a um risco maior de desenvolver doença de parkinson o RR combinado de 1,40 (IC 95%: 0,79–2,50) [59].

Nos estudos de caso-controlo para o risco de doença de parkinson o RR combinado de 0,82 (IC 95%: 0,63–1,07) no modelo randomizado apresenta heterogeneidade significativa ($I^2 = 77.98\%$. ; $p = 0,000$; $\tau^2 = 0,071$) [59].

Nos estudos de corte para o risco de doença de parkinson o RR combinado de 0,62 (IC 95%: 0,50–0,79) no modelo randomizado apresenta heterogeneidade significativa ($I^2 = 94,71\%$.; $p = 0,000$; $\tau^2 = 0,073$) [59].

Quanto às regiões em questão, os 6 estudos realizados na América do Norte o RR combinado de 0,69 (IC 95%: 0,47–1,00) no modelo randomizado apresenta heterogeneidade significativa ($I^2 = 94,03\%$.; $p = 0,0001$; $\tau^2 = 0,176$). Já os 4 estudos realizados na Europa o RR combinado de 0,86 (IC 95%: 0,80–0,92) no modelo randomizado a heterogeneidade foi nula ($I^2 = 0\%$.; $p = 0,470$; $\tau^2 = 0$). Os 3 estudos realizados na Ásia o RR combinado de 0,62 (IC 95%: 0,51–0,76) [59].

Os estudos ajustados à idade apresentaram um RR combinado de 0,68 (IC 95%: 0,54–0,86), ajustados ao género apresentaram um RR combinado de 0,73 (IC 95%: 0,58–0,90) e os estudos ajustados pelo consumo de tabaco apresentaram um RR combinado de 0,67 (IC 95%: 0,45–1,00) [59].

2B.7.5. Discussão:

Tratando-se de um número de estudos reduzido, apresenta alguns viés de publicação. Assim sendo, apesar de se ter verificado uma redução global de doença de parkinson de 30% combinada com o uso de estatinas verificou-se heterogeneidade estatística e clínica e, como tal, os resultados obtidos devem ser interpretados com alguma cautela [59].

Para além disso, como a patofisiologia da doença de parkinson é ainda bastante desconhecida e heterogénea não existe uma hipótese única que associe o uso de estatinas com a redução do risco de desenvolvimento de doença de parkinson. Isto pode associar-se a inúmeros fatores, desde variedade genética, stress oxidativo, neuroinflamação, idade, entre outros. Também a presença de patologias cardiovasculares, dislipidemias e diagnóstico da diabetes mellitus são fatores que podem condicionar o desenvolvimento de doença de parkinson [59].

Analisando os resultados obtidos, o uso prolongado de estatinas (>3 anos) diminuiu significativamente o risco de doença de parkinson [59].

No que toca às diferentes regiões, o povo asiático apresenta uma redução de 38%, de seguida o povo norte americano com 31% e, por fim, os europeus com 14% de taxa de redução [59].

O uso de sinvastatina ou atorvastatina reduziu significativamente o risco de doença de parkinson, ao contrário da pravastatina [59].

O uso de sinvastatina isolada ou em combinação com a Metformina refletem um risco diminuído de doença de parkinson [59].

Esta meta-análise é bastante abrangente, analisa com detalhe a associação com a dose, exposição, diferentes estatinas e engloba 3 regiões distintas com um número considerável de estudos [59].

2B.7.6. Conclusão:

Com isto, conseguimos concluir que o uso de estatinas está associado a uma redução no risco de doença de parkinson. No entanto, não se consegue concluir se esta associação epidemiológica observada é um efeito causal ou existe alguma variável de confusão não identificada. Para tal, complementar com pesquisas mais recentes [59].

2B.8. Conclusão do tema

Perante a revisões sistemáticas e meta-análises apresentadas de 2022 e de 2017, respetivamente podemos demonstrar que realmente existem evidências crescentes que demonstram que o uso das estatinas está associado a um risco reduzido de doença de parkinson [57,59].

É, claro que não impede a realização de mais estudos dados que modelos experimentais animais ou celulares são necessários para identificar a hipótese biológica que interligue a estatina com a redução da doença de parkinson. Um estudo de acompanhamento de longo prazo de, pelo menos, 15 a 20 anos tornaria possível avaliar a possível taxa de redução de doença de parkinson com o uso prolongado de estatinas [57,59].

No entanto, tendo em conta a evidência, já existem casos de estudos recentes de doença de parkinson com prescrição de estatinas para redução do risco [57,59].

Conclusão global

Concluo o presente Relatório de Estágio que reflete os seis meses de estágio curricular destacando o papel crucial do Farmacêutico no Sistema de Saúde, tanto no âmbito Comunitário, quanto Hospitalar. O Farmacêutico assegura a segurança e a eficácia dos medicamentos, realiza a monitorização e ajuste das terapias, colabora com outros profissionais de saúde e a previne erros, contribuindo significativamente para a qualidade dos cuidados prestados aos pacientes.

A experiência nas duas áreas distintas e de igual importância foi proveitosa, desafiante e gratificante.

No *Instituto Europeo di Oncologia*, na área de Farmácia Hospitalar, foi possível conhecer as funções desempenhadas pelo Farmacêutico Hospitalar, especialmente em contexto oncológico. É um profissional de saúde que deve garantir a administração segura e eficaz das terapias medicamentosas na dose e posologia correta para cada paciente, preparar medicações de acordo com as necessidades específicas e manter um contacto contínuo com outros profissionais da área, promovendo um trabalho colaborativo, integrado e eficiente para fornecer os melhores cuidados.

Durante o estágio em Farmácia Comunitária, foi possível vivenciar o dia-a-dia do Farmacêutico Comunitário, desde a gestão do *backoffice* até à dispensa de medicamentos. Este período proporcionou a oportunidade de contactar diretamente com os utentes e prestar um aconselhamento mais individualizado e personalizado.

Além das atividades, durante o estágio curricular, foram desenvolvidos dois temas com rigor científico aprofundado abordando questões relevantes para a prática farmacêutica. Isto permitiu o aprofundamento de conhecimentos possibilitando, posteriormente, a oferta de aconselhamentos mais detalhados e bem fundamentados.

Ao fim de seis meses de estágio curricular, reconhece-se que a valorização da profissão farmacêutica ainda não é a ideal. Contudo, é uma enorme responsabilidade “vestir a camisola” e lutar diariamente para que o objetivo seja alcançado.

Em resumo, o conhecimento teórico e científico adquirido durante o estágio contribuiu para o crescimento como futura profissional de saúde, preparando para enfrentar novos desafios.

Bibliografia

- [1] IEO- Istituto Europeo di Oncologia. Lo IEO, la missione e i suoi valori. [Online] Disponível em: https://www.ieu.it/es/Quienes_somos/ [Acedido a 4 de Fevereiro de 2024]
- [2] Ministero della Salute. I principi del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). [Online] Disponível em: <https://www.salute.gov.it/portale/lea/dettaglioContenutiLea.jsp?id=5073&area=Lea&menu=vuoto> [Acedido a 4 de Fevereiro de 2024]
- [3] Articolo nº 116, Titolo V, Parte II, Senato della Repubblica, La Costituzione Disponível em: <https://www.senato.it/istituzione/la-costituzione/parte-ii/titolo-v/articolo-116> [Acedido a 4 de Fevereiro de 2024]
- [4] IEO- Istituto Europeo di Oncologia. Struttura Societaria. [Online] Disponível em: <https://www.ieu.it/it/CHI-SIAMO/Lo-IEO/Struttura-Societaria/> [Acedido a 5 de Fevereiro de 2024]
- [5] IEO- Istituto Europeo di Oncologia. La Farmacia. [Online] Disponível em: <https://www.ieu.it/it/CHI-SIAMO/Come-siamo-organizzati/Servizi-per-la-clinica/Farmacia/> [Acedido a 5 de Fevereiro de 2024]
- [6] IEO- Istituto Europeo di Oncologia. IEO Cosmetica. [Online] Disponível em: <https://www.ieu.it/it/SCIENCE-IN-SOCIETY/Le-nostre-iniziative/cosmetica/> [Acedido a 5 de Fevereiro de 2024]
- [7] de Melo EL, de Souza Oliveira L. FARMÁCIA HOSPITALAR E O PAPEL DO FARMACÊUTICO NO ÂMBITO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA. Revista JRG de Estudos Acadêmicos 2021 March 26; 4(8): 287–99. [Online] Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5281/ZENODO.4641016>
- [8] Direzione Generale Della Programmazione Sanitaria Ufficio III EX DGPROGS, Raccomandazione n.17, de 12/2014. Raccomandazione per la riconciliazione della terapia farmacologica. 2014. Disponível em: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2354_allegato.pdf [Acedido em 5 de fevereiro de 2024]

[9] Fondazione Gimema-Franco Mandelli ONLUS. Chi Siamo [Online] Disponível em: <https://www.gimema.it/la-fondazione/chi-siamo/> [Acedido a 11 de Fevereiro de 2024]

[10] IEO- Istituto Europeo di Oncologia. Programma Ematoncologia [Online] Disponível em: <https://www.ieu.it/it/CHI-SIAMO/Come-siamo-organizzati/Programmi-e-Dipartimenti/Programma-Ematoncologia/> [Acedido a 11 de Fevereiro de 2024]

[11] Bufarini C, Marinozzi A, Guglielmi S, Leoni S, Losavio L, Rosini V. PS-105 Implementation of a unique automation and management platform to extend process control to all medicinal products prepared for cancer patients. Eur J Hosp Pharm Sci Pract 2015 22 (Suppl 1): A178.1-A178; [Online]. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/ejhpharm-2015-000639.428>

[12] IEO- Istituto Europeo di Oncologia. Medicina Nucleare [Online] Disponível em: <https://www.ieu.it/it/CHI-SIAMO/Come-siamo-organizzati/Programmi-e-Dipartimenti/Programma-Ematoncologia/> [Acedido a 10 de Março de 2024]

[13] AIFA-Italian Medicines Agency. Moduli di segnalazione di reazioni avverse. Operatore Sanitario. [Online] A Disponível em: <https://www.aifa.gov.it/en/moduli-segnalazione-reazioni-avverse> [Acedido a 25 de Março de 2024]

[14] Associazione Italiana di Oncologia Medica. I Numero del Cancro in Italia 2023. Itália: Intermedia Editore, 2023. [Online] Disponível em: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2024/02/2023_AIOM_NDC-web_def.pdf [Acedido a 10 de Fevereiro de 2024]

[15] Eliyatkin N, Yalçın E, Zengel B, Aktaş S, Vardar E. Molecular classification of breast carcinoma: From traditional, old-fashioned way to A New Age, and A New Way. J Breast Health. 2015; 11(2):59–66. [Online] Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5152/tjbh.2015.1669>

[16] Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast cancer-epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies-an updated review. Cancers (Basel). 2021; 13(17):4287. [Online] Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers13174287>

[17] Daiichi Sankyo Europe GmbH. Enhertu 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão: Resumo das Características do Medicamento (aprovado em 18-01-2021 pela INFARMED). Alemanha: Daiichi Sankyo Europe GmbH; 2021.

[18] Shailesh Nagarsenkar M, Vijay Dhawan V. Chapter 29: Parental preparations. Remington The Science and Practice of Pharmacy. 23rd ed. Adeboye Adejare, 2020, pp. 577-603.

[19] Ordine dei Farmacisti della provincia di Treviso, Norme di buona preparazione e Decreto, de 18/02/2003. "Procedure di Allestimento dei Preparati Magistrali e Officinali", pp. 20. Disponível em: https://ordinefarmacistitreviso.it/files/filemanager/file/allegati_professione/documento1845801.pdf [Acedido a 15 de Fevereiro de 2024]

[20] Bianchini G, Arpino G, Biganzoli L, Lonardi S, Puglisi F, Santini D, et al. Emetogenicity of antibody-drug conjugates (ADCs) in solid tumors with a focus on trastuzumab deruxtecan: Insights from an Italian expert panel. *Cancers (Basel)* 2022; 14(4):1022. [Online]. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers14041022>

[21] European Commission. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products, 2022 Aug. [Online]. Disponível em: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en

[22] Hospital Niguarda. Trattamento neoadiuvante totale senza intervento chirurgico per carcinoma del retto localmente avanzato (NO-CUT), 2023 Mar. [Online]. Disponível em: <https://ichgcp.net/it/clinical-trials-registry/NCT03565029> [Acedido a 14 de Março de 2024]

[23] Fondazione Oncologia Niguarda Onlus. Terapia NO-CUT [Online]. [Oncologianiguarda.org](https://oncologianiguarda.org). Disponível em: <https://oncologianiguarda.org/it/no-cut> [Acedido a 14 de Março de 2024]

[24] Cho MS, Bae HW, Chang JS, Yang SY, Kim TH, Koom WS, et al. Short-term outcomes and cost-effectiveness between long-course chemoradiation and short-course radiotherapy for locally advanced rectal cancer. *National Library of Medicine: Yonsei Med J.* 2023 May; 64(6):395–403. [Online]. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2023.0042> [Acedido a 14 de Março de 2024]

[25] Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, Brunet R, Butts C, Conroy T, Debraud F, Figer A, Grossmann J, Sawada N, Schöffski P, Sobrero A, Van Cutsem E, Díaz-Rubio E. XELOX (Capecitabine Plus Oxaliplatin): Active First-Line Therapy for Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2004 Jan 1; 22(11): 2084–91. [Online]. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2004.11.069>

[26] Majeed H, Gupta V. Adverse effects of radiation therapy [Online]. National Library of Medicine: StatPearls Publishing, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563259/> [Acedido a 21 de Março de 2024]

[27] Teva B.V. Capecitabina Teva 150 mg comprimidos revestidos por película: Resumo das Características do Medicamento (aprovado em 20-04-2012 pela INFARMED). Países Baixos: Teva B.V., 2012.

[28] Braghiroli CS, Ieiri R, Ocanha JP, Paschoalini RB, Miot HA. Do you know this syndrome? Hand-foot syndrome. *An Bras Dermatol*. 2017; 92(1): 131–3. [Online]. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20174602>

[29] Baldo P, Fornasier G, Ciolfi L, Sartor I, Francescon S. Pharmacovigilance in oncology. *Int J Clin Pharm*. 2018; 40(4): 832–41. [Online] Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s11096-018-0706-9>

[30] AIFA-Italian Medicines Agency. Moduli di segnalazione di reazioni avverse. Paziente/Cittadino. [Online] Disponível em: <https://www.aifa.gov.it/en/moduli-segnalazione-reazioni-avverse> [Acedido a 25 de Março de 2024]

[31] AIFA-Italian Medicines Agency. EudraVigilance system. [Online] Available from: <https://www.aifa.gov.it/en/sistema-europeo-eudravigilance> [Acedido a 25 de Março de 2024]

[32] Lilly Portugal, Produtos Farmacêuticos, Lda. Gemzar 200 mg pó para solução para perfusão: Resumo das Características do Medicamento (aprovado em 05-02-2019 pela INFARMED). Lisboa: Lilly Portugal, Produtos Farmacêuticos, Lda; 2019.

[33] Accord Healthcare, S.L.U. Carboplatina Accord 10 mg/ml concentrado para solução para perfusão: Resumo das Características do Medicamento (aprovado em 09-06-2023 pela INFARMED). Espanha: Accord Healthcare, S.L.U.; 2023.

[34] Ahmed S, Sharman T. Intestinal Pseudo-Obstruction [Online]. National Library of Medicine: StartPearls Publishing, 2023. Disponível em: [Intestinal Pseudo-Obstruction - StatPearls - NCBI Bookshelf \(nih.gov\)](#) [Acedido a 25 Março de 2024]

[35] Associação Nacional das Farmácias (ANF). Serviços Farmacêuticos. Fluxograma de Indicação Farmacêutica: Diarreia Aguda. Porto. 2018.

[36] World Gastroenterology Organisation. Acute Diarrhea in Adults and Children: A Global Perspective. 2012, Feb. [Online] Disponível em: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/acute-diarrhea/acute-diarrhea-english>

[37] Huang R, Xing HY, Liu HJ, Chen ZF, Tang BB. Efficacy of probiotics in the treatment of acute diarrhea in children: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Translational Pediatrics. 2021, Dec; 10(12):3248–3260. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35070839/>

[38] World Health Organization. Diarrhoea. 2024. [Online] Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/diarrhoea> [Acedido a 13 de Junho de 2024]

[39] Radlović N, Leković Z, Vuletić B, Radlović V, Simić D. Acute Diarrhea in Children. Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo. 2015, Nov; 143(11-12):755–62. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26946776/>

[40] Haidry B, Ahmed N, Saddique T, Abbasi M, Yaqoob M, Rasheed N. Clinical Efficacy of Use of Probiotics in Children with Acute Watery Diarrhea. Annals of Pakistan Institute of Medical Sciences. 2024, April-June ;7;20(2):186–191. [Online] Disponível em: <https://apims.net>

[41] Ordem dos Farmacêuticos. A Farmácia Comunitária. [Online] Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/> [Acedido a 15 de Junho de 2024]

[42] Bene Farmacêutica, Lda. Ben-U-Ron 40 mg/ml Xarope: Resumo das Características do Medicamento (aprovado em 14-12-2020 pela INFARMED). Lisboa: Bene Farmacêutica, Lda., 2020.

[43] Bene Farmacêutica, Lda. Ib-u-ron 20 mg/ml Xarope: Resumo das Características do Medicamento (aprovado em 07-06-2023 pela INFARMED). Lisboa: Bene Farmacêutica, Lda., 2023.

[44] S. Sara. Visão Saúde. Fibromialgia. Os sintomas e os fatores de risco de uma doença incapacitante que pode demorar anos a ser diagnosticada, 2023. [Online]. Disponível em: <https://visao.pt/visaosaude/2023-05-12-fibromialgia-os-sintomas-e-os-fatores-de-risco-de-uma-doenca-incapacitante-que-pode-demorar-anos-a-ser-diagnosticada/> [Acedido a 30 de Julho de 2024]

[45] Kaltsas G, Tsiveriotis K. Fibromyalgia. National Library of Medicine. 2023, Nov 9; [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279092/>

[46] Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia E, Blonna D. Fibromyalgia Syndrome: Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Pain Research and Treatment. 2012, Nov; [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3503476/>

[47] Siracusa R, Paola R, Cuzzocrea S, Impellizzeri D. Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update. International Journal of Molecular Sciences. 2021, Apr 9;22(8):3891. [Online] Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8068842/>

[48] Bradley L. Pathophysiology of Fibromyalgia. The American Journal of Medicine 2009, Dec 122(12):S22–30. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2821819/pdf/nihms149257.pdf>

[49] DrugBank Online. Database for Drug and Drug Target Info: Duloxetine: Uses, Interactions, Mechanism of Action, 2024 Julho. [Online]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00476> [Acedido a 16 de Julho de 2024]

[50] Dhaliwal J, Spurling B, Molla M. Duloxetina National Library of Medicine: StartPearlsPublishing, 2024. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549806/>

[51] Arnold L, Clauw D, Wohlreich M, Wang F, Ahl J, Gaynor P, Chappell A. Prim Care Companion J Clin Psychiatry: Efficacy of duloxetine in patients with fibromyalgia: pooled analysis of 4 placebo-controlled clinical trials. 2009. [Online] Disponível em : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19956462/>

[52] Migliorini F, Maffulli N, Eschweiler J, Baroncini A, Bell A, Colarossi G. Journal of Orthopaedic Surgery and Research: Duloxetine for fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. 2023, Jul. [Online] Disponível em : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37461044/>

[53] S. Dana. O GLOBO 100. The New York Times. Colesterol: é possível escapar das estatinas tomando suplementos?, 2024. [Online]. Disponível em: <https://oglobo.globo.com/saude/noticia/2024/04/24/colesterol-e-possivel-escapar-das-estatinas-tomando-suplementos-veja-se-ha-alternativas.ghtml> [Acedido a 5 de Agosto de 2024]

[54] Diário de Notícias. Doença de Parkinson vai aumentar em Portugal, 2017. [Online]. Disponível em: <https://www.dn.pt/sociedade/interior/doenca-de-parkinson-vai-aumentar-em-portugal-com-o-envelhecimento-da-populacao-5784080.html/> [Acedido a 5 de Agosto de 2024]

[55] NHS UK. Parkinson disease. Causes. Diagnosis. Treatment., 2022 [Online] Disponível em: <https://www.nhs.uk/conditions/parkinsons-disease/treatment/> [Acedido a 5 de Agosto de 2024]

[56] NIH National Institute on Aging (NIA). Parkinson's Disease: Causes, Symptoms, and Treatments, 2022 [Online]. Disponível em: <https://www.nia.nih.gov/health/parkinsons-disease/parkinsons-disease-causes-symptoms-and-treatments> [Acedido a 5 de Agosto de 2024]

[57] Wu CC, Islam MM, Lee AJ, Su CH, Weng YC, Yeh CY, Lee HH, Lin MC. Journal of Personalized Medicine: Association between Statin Use and Risk of Parkinson's Disease: Evidence from 18 Observational Studies Comprising 3.7 Million Individuals. 2022, Maio; 12(5):825. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9145914/>

[58] Yan J, Qiao L, Tian J, Liu A, Wu J, Huang J, Shen M, Lai X. Medicine (Baltimore): Effect of statins on Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. 2019, Mar; 98(12):e14852. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6709163/>

[59] Poly T, Islam Md, Walther B, Yang H, Nguyen PA, Huang CW, Shabbir, SA, Li YC. Neuro-epidemiology. Exploring the Association between Statin Use and the Risk of Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Observational Studies. 2017; 49:142–151. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29145202/>

Anexos

Anexo 1. Formações realizadas no período do estágio curricular em Farmácia Hospitalar.

Formação	Duração	Modalidade	Local
Gestão de risco clínico e Prevenção de erros	2 horas	Presencial	<i>IEO</i>
Tumores primários do SNC em adultos	2 horas	Presencial	<i>IEO</i>

Anexo 2. Registro da prescrição médica da quimioterapia endovenosa e pré-medicação.

DSA.MO.1160.A



Istituto Europeo di Oncologia
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
Divisione di Oncologia Medica
Unità Cure Mediche
Divisione di Ematoncologia

PRESCRIZIONE / SOMMINISTRAZIONE FARMACI FILE F

Anagrafica paziente

(Generalità, ID Paziente, Codice Fiscale, ASL appartenenza)

Diagnosi CARCINOMA MAMMARIO

Programma Terapeutico TRASTUZUMAB DOCAUTECAN

Protocollo sì ☐ no ☒

Superficie corporea 2,84 mq

Peso: 52 kg

Linea Guida sì ☒ no ☐

Dose personalizzata ☐ %

Ciclo n. 501

AVP ☐

PORT ☐

Infusore ☐

Box/stanza

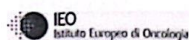
Terapia ambulatoriale mg/m ²	Data somministrazione	Dose (mg/lot)	Via	Durata (min)	Soluzione	Volume	Tipologia farmaco	Preparatore	Quantità (fl. cp, cps)	Ora Inizio	Ora Fine	I.P.
PEREPORANT	6/3/24	125	OS									
GRANISETRON	6/3/24	3	EV	15'	SR	100ml						
DOCAUTECAN	6/3/24	8	EV									
TRASTUZUMAB	6/3/24	280	EV	30'	SG	100ml						
DOCAUTECAN												
5,1 mg/kg												

Terapia al domicilio (mg/m ²)	Dose (mg/lot)	Giorni di assunzione	Quantità (fl. cp, cps)	Dal - al	il	Data consegna	Firma di chi consegna	Firma paziente	Tipologia farmaco	Farmacia

Data 23/3/24 Timbro e Firma del Medico prescrittore

Firma del Medico revisore

Anexo 3. "Report finale" da quimioterapia endovenosa.



ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA
SERVIZIO DI FARMACIA
Preparazione Farmaci Antitumorali
tel. 0257489017

Report finale

Id Richiesta: **537213**
Id Preparazione: **572573**
Stato: **CONSEGNATO**

APOTECA

Device
PS 1

Terapia sperimentale

Anagrafica studio clinico

Sponsor: **ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA**
Codice interno: **INN TRASTUZUMAB DERUXTECAN**
Nome assegnato dallo sponsor: **Istituto Europeo di Oncologia**
Investigator:

Anagrafica Preparazione

Paziente: _____ Sesso: **F**
Id paziente: _____
Data di nascita: _____
Reparto richiedente: _____
Medico richiedente: _____
Reparto di consegna: **UCM-RSM**
Data inizio lavorazione: **13/02/2024 13:00**
Data fine lavorazione: **13/02/2024 13:09**
Data di consegna: **13/02/2024**
Somministrare entro: **14/02/2024 13:00**
Modalità di somministrazione: **endovena**
Durata infusione: **60 Minuti**
Fotosensibile: **Si** Conservazione: **Frigo**
Note: -

Dettagli Prescrizione

Principio Attivo: **TRASTUZUMAB DERUXTECAN**
Dose (mg) **280**
Volume (ml) **14**

Contenitore finale: **SACCA Glucosio 5%**
Aspirazione:
Volume totale (ml) **114**
Solvente da aggiungere: -
Volume da prelevare (ml) -

Dettagli lavorazione

Densità non configurata

Farmaco **TRASTUZUMAB DERUXTECAN**
Dose (mg) -
Volume iniettato (ml) -

Contenitore finale: **SACCA 100ml Glucosio 5%**
Volume aspirato (ml) -
Solvente da aggiungere: -
Volume iniettato (ml) -
Peso totale finale (g) **144,53**

27/03/2024 16:05:38

Report finale

Id Richiesta: **537213**

Id Preparazione: **572573**

Stato: **CONSEGNATO**

APOTECA

Device

PS 1

Terapia sperimentale

Componenti

Numero seriale	Nome	Dosaggio componente	Lotto	Data scadenza	Dose utilizzata
-	TRASTUZUMAB DERUXTECAN 100mg	100 mg (5 ml)			100 mg (5 ml)
-	TRASTUZUMAB DERUXTECAN 100mg	100 mg (5 ml)			100 mg (5 ml)
-	TRASTUZUMAB DERUXTECAN 100mg	100 mg (5 ml)			80 mg (4 ml)

Contenitore finale

Componente	Lotto	Data scadenza
SACCA 100ml Glucosio 5% (035714029)	Y	

Responsabile conferma:

Preparatore:

Responsabile preparazione:

Il Farmacista

27/03/2024 16:05:38

Istituto Europeo di Oncologia
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico
00144 Roma, Italia

**Divisione di Oncologia Medica
Unità Cure Mediche
Divisione di Emat oncologia**

PRESCRIZIONE / SOMMINISTRAZIONE FARMACI FILE F

Anagrafica paziente

(Generalità, ID Paziente, Codice Fiscale, ASL appartenenza),

Diagnosi ca. colon petto

Programma Terapeutico NO cur

Protocollo ☒ si ☐ no ☐

Superficie corporea — AS

Peso: 75

Linea Guida ☐ sì ☐ no

Dose personalizzata ☐ _____ %

Ciclo n. _____

Intusore _____

Box/stanza _____

[illegible][illegible]

DSA MO 1180-A

Data 11/11/24 Timbro e Firma del Medico prescrittore

Firma del Medico revisore

Anexo 5. Formulário de notificação de uma RAM, no portal AIFA.

[13]

 AIFA AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO  RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA	SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA A FARMACI (ADR) A CURA DEI MEDICI E DEGLI ALTRI OPERATORI SANITARI Inviare al responsabile di farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza, all'indirizzo pubblicato sul sito dell'AIFA (https://www.aifa.gov.it/responsabili-farmacovigilanza)
--	--

INFORMAZIONI SUL PAZIENTE				
1. INIZIALI <i>(nome - cognome)</i>	2. SESSO M ☐ F ☐	3. DATA DI NASCITA O ETÀ	4.a PESO (kg): 4.b ALTEZZA (cm): 4.c DATA ULTIMA MESTRUAZIONE: 4.d GRAVIDANZA ☐ settimana di gestazione:	5. CODICE SEGNALAZIONE
6. DESCRIZIONE STORIA CLINICA E CONDIZIONI CONCOMITANTI/PREDISPONENTI <i>Nel caso in cui le condizioni cliniche non siano concomitanti è richiesto di specificare le date di inizio e fine delle condizioni preesistenti</i>				

INFORMAZIONI SULLE SOSPETTE REAZIONI AVVERSE
7. DESCRIZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE <i>Descriverle in modo dettagliato nella tabella sottostante</i>

REAZIONE AVVERSA	DATA INIZIO	DATA FINE	GRAVITÀ	CRITERIO DI GRAVITÀ*	ESITO**
7.1			NON GRAVE ☐ GRAVE ☐		
7.2			NON GRAVE ☐ GRAVE ☐		
7.3			NON GRAVE ☐ GRAVE ☐		
7.4			NON GRAVE ☐ GRAVE ☐		
7.5			NON GRAVE ☐ GRAVE ☐		
7.6			NON GRAVE ☐ GRAVE ☐		

*In caso di reazione grave è necessario specificare nella colonna "Criterio di gravità" almeno uno dei seguenti valori:

- Decesso
- Ha messo in pericolo di vita
- Ha causato o prolungato il ricovero in ospedale
- Invalidità grave o permanente
- Anomalie congenite/difetto di nascita
- Altra condizione clinicamente rilevante

**Specificare uno dei seguenti valori:

- Non disponibile
- Risoluzione completa il:
- Miglioramento
- Non ancora guarito
- Risoluzione con postumi
- Decesso

8. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO E/O STRUMENTALI RILEVANTI PER LE REAZIONI AVVERSE
Riportare i risultati e le date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti

INFORMAZIONI SUI FARMACI SOSPETTI/INTERAGENTI

9. FARMACO/I SOSPETTO/I INTERAGENTE/I
Indicare il nome del medicinale o del generico. In assenza di questa informazione, indicare il principio attivo. Riportare il numero di lotto del medicinale, con particolare riferimento ai vaccini e ai medicinali biologici

FARMACO A

9.A RUOLO DEL FARMACO:

SOSPETTO ☐ INTERAGENTE ☐ SOSTANZA NON SOMMINISTRATA ☐

DESCRIZIONE DEL FARMACO	LOTTO	DOSAGGIO/FREQUENZA	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DATA INIZIO TERAPIA/ DATA FINE TERAPIA	INDICAZIONE TERAPEUTICA

9.A.1 Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o richiamo, l'ora e il sito della somministrazione:

9.A.2 INFORMAZIONI AGGIUNTIVE SULL'USO DEL FARMACO:

USO IMPROPRIO ☐ ABUSO ☐ OFF LABEL ☐ SOVRADOSAGGIO ☐ ESPOSIZIONE PROFESSIONALE ☐ ERRORE TERAPEUTICO ☐
 FARMACO CONTRAFFATTO ☐ FARMACO ASSUNTO DAL PADRE ☐ FARMACO ASSUNTO OLTRE LA DATA DI SCADENZA ☐
 LOTTO TESTATO E CONFORME ALLE SPECIFICHE ☐ LOTTO TESTATO E NON CONFORME ALLE SPECIFICHE ☐

9.A.3 AZIONI INTRAPRESE:

IL FARMACO È STATO SOSPESO? Sì ☐ NO ☐

SE SÌ, IL FARMACO È STATO SUCCESSIVAMENTE RIPRESO (RECHALLENGE ESEGUITO)? Sì ☐ NO ☐

SE SÌ, SONO RICOMPARSE LE REAZIONI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? Sì ☐ NO ☐ NON DISPONIBILE ☐

SE SÌ, SPECIFICARE QUALI REAZIONI SONO RICOMPARSE:

SE NO, QUALI ALTRE AZIONI SONO STATE INTRAPRESE?

DOSE AUMENTATA ☐ DOSE RIDOTTA ☐ DOSE NON MODIFICATA ☐ INFORMAZIONE NON NOTA ☐ NON APPLICABILE ☐

FARMACO B

9.B RUOLO DEL FARMACO:

SOSPETTO ☐ INTERAGENTE ☐ SOSTANZA NON SOMMINISTRATA ☐

DESCRIZIONE DEL FARMACO	LOTTO	DOSAGGIO/FREQUENZA	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DATA INIZIO TERAPIA/ DATA FINE TERAPIA	INDICAZIONE TERAPEUTICA

9.B.1 Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o richiamo, l'ora e il sito della somministrazione:

9.B.2 INFORMAZIONI AGGIUNTIVE SULL'USO DEL FARMACO:

USO IMPROPRIO ☐ ABUSO ☐ OFF LABEL ☐ SOVRADOSAGGIO ☐ ESPOSIZIONE PROFESSIONALE ☐ ERRORE TERAPEUTICO ☐
 FARMACO CONTRAFFATTO ☐ FARMACO ASSUNTO DAL PADRE ☐ FARMACO ASSUNTO OLTRE LA DATA DI SCADENZA ☐
 LOTTO TESTATO E CONFORME ALLE SPECIFICHE ☐ LOTTO TESTATO E NON CONFORME ALLE SPECIFICHE ☐

9.B.3 AZIONI INTRAPRESE:

IL FARMACO È STATO SOSPESO? ☐ SÌ ☐ NO

SE SÌ, IL FARMACO È STATO SUCCESSIVAMENTE RIPRESO (RECHALLENGE ESEGUITO)? ☐ SÌ ☐ NO

SE SÌ, SONO RICOMPARSE LE REAZIONI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? ☐ SÌ ☐ NO ☐ NON DISPONIBILE

SE SÌ, SPECIFICARE QUALI REAZIONI SONO RICOMPARSE:

SE NO, QUALI ALTRE AZIONI SONO STATE INTRAPRESE?

DOSE AUMENTATA ☐ DOSE RIDOTTA ☐ DOSE NON MODIFICATA ☐ INFORMAZIONE NON NOTA ☐ NON APPLICABILE ☐

FARMACO C

9.C RUOLO DEL FARMACO:

SOSPETTO ☐ INTERAGENTE ☐ SOSTANZA NON SOMMINISTRATA ☐

DESCRIZIONE DEL FARMACO	LOTTO	DOSAGGIO/FREQUENZA	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DATA INIZIO TERAPIA/ DATA FINE TERAPIA	INDICAZIONE TERAPEUTICA

9.C.1 Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o richiamo, l'ora e il sito della somministrazione:

9.C.2 INFORMAZIONI AGGIUNTIVE SULL'USO DEL FARMACO:

USO IMPROPRIO ☐ ABUSO ☐ OFF LABEL ☐ SOVRADOSAGGIO ☐ ESPOSIZIONE PROFESSIONALE ☐ ERRORE TERAPEUTICO ☐

FARMACO CONTRAFFATTO ☐ FARMACO ASSUNTO DAL PADRE ☐ FARMACO ASSUNTO OLTRE LA DATA DI SCADENZA ☐

LOTTO TESTATO E CONFORME ALLE SPECIFICHE ☐ LOTTO TESTATO E NON CONFORME ALLE SPECIFICHE ☐

9.C.3 AZIONI INTRAPRESE:

IL FARMACO È STATO SOSPESO? ☐ SÌ ☐ NO

SE SÌ, IL FARMACO È STATO SUCCESSIVAMENTE RIPRESO (RECHALLENGE ESEGUITO)? ☐ SÌ ☐ NO

SE SÌ, SONO RICOMPARSE LE REAZIONI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? ☐ SÌ ☐ NO ☐ NON DISPONIBILE

SE SÌ, SPECIFICARE QUALI REAZIONI SONO RICOMPARSE:

SE NO, QUALI ALTRE AZIONI SONO STATE INTRAPRESE?

DOSE AUMENTATA ☐ DOSE RIDOTTA ☐ DOSE NON MODIFICATA ☐ INFORMAZIONE NON NOTA ☐ NON APPLICABILE ☐

FARMACO D

9.D RUOLO DEL FARMACO:

SOSPETTO ☐ INTERAGENTE ☐ SOSTANZA NON SOMMINISTRATA ☐

DESCRIZIONE DEL FARMACO	LOTTO	DOSAGGIO/FREQUENZA	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DATA INIZIO TERAPIA/ DATA FINE TERAPIA	INDICAZIONE TERAPEUTICA

9.D.1 Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o richiamo, l'ora e il sito della somministrazione:

9.D.2 INFORMAZIONI AGGIUNTIVE SULL'USO DEL FARMACO:

USO IMPROPRIO ☐ ABUSO ☐ OFF LABEL ☐ SOVRADOSAGGIO ☐ ESPOSIZIONE PROFESSIONALE ☐ ERRORE TERAPEUTICO ☐

FARMACO CONTRAFFATTO ☐ FARMACO ASSUNTO DAL PADRE ☐ FARMACO ASSUNTO OLTRE LA DATA DI SCADENZA ☐

LOTTO TESTATO E CONFORME ALLE SPECIFICHE ☐ LOTTO TESTATO E NON CONFORME ALLE SPECIFICHE ☐

9.D.3 AZIONI INTRAPRESE:

IL FARMACO È STATO SOSPESO? ☐ SÌ ☐ NO

SE SÌ, IL FARMACO È STATO SUCCESSIVAMENTE RIPRESO (RECHALLENGE ESEGUITO)? ☐ SÌ ☐ NO

SE SÌ, SONO RICOMPARSE LE REAZIONI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? ☐ SÌ ☐ NO ☐ NON DISPONIBILE

SE SÌ, SPECIFICARE QUALI REAZIONI SONO RICOMPARSE:

SE NO, QUALI ALTRE AZIONI SONO STATE INTRAPRESE?

DOSE AUMENTATA ☐ DOSE RIDOTTA ☐ DOSE NON MODIFICATA ☐ INFORMAZIONE NON NOTA ☐ NON APPLICABILE ☐

INFORMAZIONI SUI FARMACI CONCOMITANTI

10. FARMACO/I CONCOMITANTE/I

Indicare il nome del medicinale o del generico. In assenza di questa informazione, indicare il principio attivo. Riportare il numero di lotto del medicinale, con particolare riferimento per i vaccini e i medicinali biologici

10.A DESCRIZIONE DEL FARMACO	LOTTO	DOSAGGIO/FREQUENZA	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DATA INIZIO TERAPIA/ DATA FINE TERAPIA	INDICAZIONE TERAPEUTICA
10.B DESCRIZIONE DEL FARMACO	LOTTO	DOSAGGIO/FREQUENZA	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DATA INIZIO TERAPIA/ DATA FINE TERAPIA	INDICAZIONE TERAPEUTICA
10.C DESCRIZIONE DEL FARMACO	LOTTO	DOSAGGIO/FREQUENZA	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DATA INIZIO TERAPIA/ DATA FINE TERAPIA	INDICAZIONE TERAPEUTICA
10.D DESCRIZIONE DEL FARMACO	LOTTO	DOSAGGIO/FREQUENZA	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DATA INIZIO TERAPIA/ DATA FINE TERAPIA	INDICAZIONE TERAPEUTICA

11. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ECC. (Specificare):

DESCRIZIONE DEL CASO E ULTERIORI INFORMAZIONI

12. DESCRIZIONE DEL CASO E ULTERIORI INFORMAZIONI

In questa sezione è possibile inserire una breve descrizione del caso, eventuali stati particolari (come, ad esempio, l'allattamento), farmaci utilizzati per curare la reazione o qualsiasi ulteriore informazione rilevante per la reazione avversa

INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE E SUL SEGNALE

13. INDICARE SE LA REAZIONE SPONTANEA È STATA OSSERVATA NELL'AMBITO DI:

Segnalazione spontanea ☐

Segnalazione da studio ☐

Specificare il tipo di studio:

da usi speciali (uso compassionevole, legge 648/1996, uso terapeutico nominale) ☐

non interventistico ☐ specificare il nome dello studio:

14. QUALIFICA DEL SEGNALETORE MEDICO ☐ MEDICO OSPEDALIERO ☐ MEDICO MEDICINA GENERALE ☐ PEDIATRA LIBERA SCELTA ☐ MEDICO DISTRETTO ☐ FARMACISTA ☐ INFERMIERE ☐ ALTRO ☐ Specificare:	15. DATI DEL SEGNALETORE <i>I dati del segnalatore sono trattati in modo confidenziale. Inserire almeno un recapito tra telefono e indirizzo email</i> NOME E COGNOME: INDIRIZZO: TELEFONO/FAX: E-MAIL: REGIONE: ASL/AZIENDA OSPEDALIERA: DATA DI COMPILAZIONE: FIRMA
---	---

Informativa ai sensi dell'art. 13 del Regolamento (UE) 2016/679

Al sensi e per gli effetti dell'art. 13 del Regolamento (UE) 2016/679 (di seguito anche "GDPR"), l'Agenzia Italiana del Farmaco (di seguito anche "AIFA"), con sede in ROMA, via del Tritone n. 181, in qualità di Titolare, rende note le finalità e le modalità del trattamento dei dati personali raccolti attraverso la Rete Nazionale di Farmacovigilanza, appositamente realizzata allo scopo di raccogliere, gestire e analizzare le segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci inviate da operatori sanitari, cittadini o altri segnalatori.

I dati sono raccolti, in ottemperanza alla normativa vigente, in particolare al decreto 30 aprile 2015 (Procedure operative e soluzioni tecniche per un'efficace azione di farmacovigilanza ed adottate ai sensi del comma 344 dell'articolo 1 della legge 24 dicembre 2012, n.228 Legge di stabilità 2013) all'esclusivo scopo di attuare i compiti e le funzioni attribuiti all'Agenzia - in materia di farmacovigilanza - dall'art. 48 della legge istitutiva (d.l. 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella l. 24 novembre 2003, n. 326). Il trattamento è effettuato per motivi di interesse pubblico rilevante ai sensi dell'art. 9, paragrafo 2 lett g) del Regolamento Europeo 2016/679 e dell'art. 2 sexies comma 2 lett. 2) del d.lgs 196/2003.

Il conferimento dei dati è condizione necessaria al fine del corretto adempimento, da parte del Titolare, degli obblighi di raccolta e valutazione delle sospette reazioni avverse, come previsto dalla legislazione vigente.

I dati personali saranno conservati per il tempo necessario al perseguimento delle finalità per le quali sono stati acquisiti e saranno trattati, attraverso l'utilizzo di strumenti elettronici, esclusivamente da dipendenti e collaboratori autorizzati ed adeguatamente istruiti, nonché, per lo svolgimento di specifiche attività, da enti esterni, pubblici e/o privati, previamente designati, mediante specifico accordo ai sensi dell'art. 28 del GDPR, responsabili del trattamento. I dati saranno inoltre trasmessi per via elettronica, in ottemperanza agli articoli 22 e 24 del Decreto 30 aprile 2015 alla banca dati Eudravigilance.

Gli interessati hanno diritto di ottenere dall'Agenzia, secondo quanto previsto dalla normativa vigente, l'accesso ai dati personali, la rettifica, la cancellazione degli stessi o la limitazione del trattamento, nonché di opporsi al trattamento medesimo (articoli 15 e ss. del GDPR). L'apposita istanza può essere presentata contattando il Titolare all'indirizzo direzione generale@aifa.gov.it o il Responsabile della protezione dei dati personali all'indirizzo responsabileprotezionedati@aifa.gov.it. Gli interessati, ove ritengano che il trattamento effettuato avvenga in violazione di quanto previsto dal Regolamento, hanno infine il diritto di proporre reclamo al Garante per la protezione dei dati personali ovvero di adire le competenti Autorità giudiziarie.

Anexo 6. Formações realizadas no período do estágio curricular em Farmácia Comunitária.

Formação	Entidade promotora	Duração	Modalidade	Local
Apresentação da Proteção Solar Heliocare® 360°	Cantabria Labs: Heliocare®	30 minutos	Presencial	Farmácia
Apresentação da linha PHOTODERM da Bioderma	NAOS: Bioderma Laboratoire Dermatologique	2 horas	Presencial	Vila Galé Porto
Apresentação da linha Smart da Advancis®	Advancis Pharma®	30 minutos	Presencial	Farmácia

Anexo 7. Nota de devolução dos Produtos Cosméticos da Cantabria Labs®.

FARMACIA CAMPOS
PRAÇA LUÍS DE CAMÕES, 15
4490-441 PÓVOA DE VARZIM

Nota de Devolução Nº Original de 17-06-2024

Para: Distrifarma - Companhia De Distribuição Farmacêutica, S.A.
Estrada Consiglieri Pedroso, 80 Armz. 12, Queluz De Baixo,
2730 053 BARCARENA
NIF: 502948663

Motivo - Outros						
Produto	Val.	Qtd.	Pr. Custo	Pr. Venda	IVA	Origem
7408823 Skin Resist Daily Fluid 50Ml		1	13,53€	25,30€	23%	
7408831 Skin Resist Sensage Serum 30Ml		1	21,96€	40,95€	23%	
Quantidade Total:		2			Custo Total:	35,49€
Observações:					PVP Total:	66,25€
reação alergica aos dois produtos						

Carga	Descarga
Local:	Local:
Início:	Fim:
Veículo	Recebido Por:

Anexo 11. Registo da prescrição médica, num caso de otite média aguda pediátrica.

 REPÚBLICA PORTUGUESA SAÚDE		 SNS SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE		Receita Médica N.º  801000000363617430X	
Utente: N.º de Utente: Telefone: Entidade Responsável: N.º de Beneficiário:			RECEITA MANUAL Exceção legal: ☒ a) Falência informática ☐ b) Inadaptação do prescriptor ☐ c) Prescrição no domicílio ☐ d) Até 40 receitas/mês		
Vinheta do Médico Prescritor		Especialidade: <i>Pediatria</i> Telefone:		Vinheta do Local de Prescrição	
R. DCI/Nome, dosagem, forma farmacêutica, embalagem					
				N.º	Extenso
1	<i>Paracetamol 40mg/ml.</i> <i>Xarope.</i>				1 umg
Posologia <i>16ml 6/6h 4dias</i>					
2	<i>Ibuprofeno 20mg/ml.</i>				1 uma
Posologia <i>4ml 6/6h 4dias</i>					
3	<i>Augmentin ES 600mg/42,9mg/5ml.</i>				2 dois
Posologia <i>11,25ml 12/12h 7dias</i>					
4					
Posologia					
Validade: 30 dias Data: <i>2017/05/01</i> (aaaa/mm/dd)				<i>(assinatura do Médico prescriptor)</i>	



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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