



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Duarte Filipe da Conceição Pereira

M

2023-2024



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

Relatório de Estágio Curricular

Duarte Filipe da Conceição Pereira

Farmácia Caldense

Unidade Local de Saúde da Região de Leiria

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

Orientador: Professor Doutor Paulo Lobão

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr^a. Áurea Bravo

Monitor Farmácia Comunitária: Dr. João Cerqueira

Julho 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, 11 de setembro de 2024

Duarte Filipe da Conceição Pereira

Resumo

O presente relatório foi realizado no âmbito do estágio curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. Este consiste nas atividades desenvolvidas ao longo do estágio e que me permitiram pôr em prática todos os conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos, através da aproximação à profissão de farmacêutico hospitalar e comunitário.

A parte A deste relatório está dividida em duas partes, sendo que na primeira parte é descrito o período de estágio em farmácia comunitária, realizado na Farmácia Caldense. Neste caso, é realizada alguma contextualização e é referido o cronograma e 3 atividades desenvolvidas durante o estágio. As atividades referidas são “MAPA 48h”, “A Farmácia Vai à Escola: A importância de dormir bem nos resultados escolares” e “Aconselhamento Farmacêutico de Lactobacillus em intolerantes à lactose ou alérgicos à proteína do leite”.

A segunda parte aborda o estágio em farmácia hospitalar, realizado na ULSRL. Para além de ser realizada uma contextualização e ser indicado o cronograma do período de estágio, são referidas 3 atividades desenvolvidas durante o estágio. Neste caso, foram referidas a “Organização e arrumação do armazém”, a “Ficha Técnica de Citotóxicos - Paclitaxel e Paclitaxel com Albumina”, a “Dispensa de medicamentos Psicotrópicos, Estupefacientes e Hemoderivados”.

A parte B deste relatório consiste em 2 temas de desenvolvimento relacionados com a farmácia comunitária, “Novos Probióticos da microbiota intestinal” e “Dor Crónica em idosos: Tratamento”.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto por estes 5 anos em que lá estive, nos quais aprendi bastante e pude conhecer toda uma área profissional nova.

Agradecer, também, à Farmácia Caldense e à ULSRL por terem tornado o meu período de estágio curricular numa experiência única. Estes locais eram constituídos por equipas extremamente profissionais e com elevados valores humanos, que demonstraram sempre vontade de ensinar e permitiram que o contacto acerca do mundo do trabalho fosse mais fácil.

O meu orientador, o Professor Doutor Paulo Lobão, pela autonomia e pela partilha de conhecimento.

Aos meus pais e irmã gostaria de agradecer pelo apoio constante desde o início ao fim do percurso. Agradecer pela sua ajuda e presença em todas as fases deste percurso, o que me permitiu concluir esta etapa de forma mais tranquila.

Por último, queria agradecer a todas as pessoas que estiveram presentes ao longo destes anos todos de desafios e felicidade.

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos.....	v
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	ix
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária.....	1
1 - Contextualização do estágio curricular.....	1
2 - Cronograma e sua explicação	2
3 - Exemplo de atividades desenvolvidas	4
Atividade 1 – MAPA 48h	4
Atividade 2 – A Farmácia Vai à Escola: A importância de dormir bem nos resultados escolares.	5
Atividade 3 – Aconselhamento Farmacêutico de Lactobacillus em intolerantes à lactose ou alérgicos à proteína do leite	8
SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar	10
1-Contextualização do estágio curricular.....	10
2-Cronograma e sua explicação	11
3-Exemplo de atividades desenvolvidas	13
Atividade 1: Organização e arrumação do armazém	13
Atividade 2: Ficha Técnica de Citotóxicos - Paclitaxel e Paclitaxel com Albumina .	14
Atividade 3: Dispensa de medicamentos Psicotrópicos, Estupefacientes e Hemoderivados.....	17
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento	20
Tema 1 – Novos Probióticos da microbiota intestinal.....	20
A Microbiota Intestinal.....	20
Doenças Neurológicas e Psiquiátricas.....	21
Doenças Cardiovasculares.....	23
Recomendações na perspetiva atual	25
Conclusão	26
Tema 2 – Dor Crónica em idosos: Tratamento	27
Introdução	27

Fatores de risco	27
Mecanismo da dor	28
Terapêutica Farmacológica	30
Medidas não-farmacológicas	32
Conclusão	33
Conclusão global.....	34
Bibliografia.....	35
Anexos	41

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Cronologia das atividades desenvolvidas na Farmácia Caldense	2
Tabela 2 - Cronologia das atividades desenvolvidas na Farmácia Hospitalar	11

Índice de Figuras

Figura 1 - Comunicação bidirecional entre a microbiota intestinal e o SNC (46)	21
Figura 2 - Possíveis mecanismos de diminuição da pressão arterial pela microbiota intestinal (52)	25
Figura 3 - região do SNC onde a dor é processada, adaptado (61)	29

Índice de Anexos

Anexo 1 – Ficha Técnica de citotóxicos - Paclitaxel	41
Anexo 2 – Ficha Técnica de citotóxicos - Paclitaxel Albumina	44

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

AINEs: Anti-Inflamatórios não esteroides

CAUL: Certificado de Autorização de Utilização de Lotes

CFT: Comissão de Farmácia e Terapêutica

CS: Centro de Saúde

DCI: Denominação Comum Internacional

FNM: Formulário Nacional de Medicamentos

MAPA 48h: Medição em Ambulatório da Pressão Arterial durante 48 horas

NF- κ B: nuclear factor p65- κ B

PA: Pressão Arterial

PVC: policloreto de vinilo

PIM: Preparação Individualizada de Medicação

PNV: Plano Nacional de Vacinação

RCM: Resumo das Características do Medicamento

REM: *rapid eye movements* (movimentos oculares rápidos)

SNC: Sistema Nervoso Central

ULSRL: Unidade Local de Saúde da Região de Leiria, E.P.E.

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1 - Contextualização do estágio curricular

O estágio em Farmácia Comunitária decorreu na Farmácia Caldense, nas Caldas da Rainha, entre o dia 15 de janeiro e o dia 30 de abril e de 1 a 12 de julho. Esta farmácia está localizada na Rua Vitorino Fróis, nº 57 e faz parte do grupo Farmácias Correia Rosa, que é composto por 3 farmácias. Esta está localizada junto à saída para a autoestrada, numa zona com muito estacionamento, diversos espaços comerciais e algumas habitações.

A Farmácia Caldense é composta por cerca de 11 elementos fixos, sendo que há 6 farmacêuticos, 2 técnicos de farmácia, 1 técnico auxiliar de farmácia, 1 responsável de armazém e 1 responsável de limpeza. A equipa é também composta por vários elementos rotativos entre as três farmácias do grupo, como por exemplo a responsável de *marketing*, a responsável de serviços farmacêuticos, o estafeta e a contabilidade.

Quanto aos serviços disponibilizados, esta farmácia tem a medição de alguns parâmetros bioquímicos, nomeadamente a glicémia, os triglicéridos e o colesterol total. Administra tanto injetáveis, como vacinas fora do Plano Nacional de Vacinação (PNV) e adere a campanhas de vacinação para a gripe e COVID-19. Realiza testes rápidos de Antígeno SARS-CoV-2 de Uso Profissional e perfurações de orelhas. A farmácia disponibiliza, ainda, a Preparação Individualizada de Medicação (PIM), a Unidade de Apoio ao Hipertenso, sendo que existe a hipótese de realizar uma medição de pressão arterial (PA) simples, a medição automatizada da PA sem assistência e, ainda, de realizar a Medição em Ambulatório da Pressão Arterial durante 48 horas (MAPA 48h). Disponibiliza uma balança que permite medir o peso e a altura e, consequentemente, medir o Índice de Massa Corporal. Conta, ainda, com serviço de *pick-up* e de entregas denominado de “Farmácia Vai a Casa”. Para auxiliar na ortopedia, os utentes podem comprar ou mesmo alugar produtos, visto que a farmácia trabalha com a marca ALCURA. As Farmácias Correia Rosa ainda criaram um projeto designado de “Farmácia Vai à Escola”.

Como o meio ambiente é muito importante a farmácia tem o projeto agulhão que permite a recolha de seringas e agulhas e a valormed para recolha da medicação. As

radiografias, também, podem ser entregues na farmácia para poderem ser devidamente tratadas.

A Farmácia Caldense tem outros serviços externos como as consultas de nutrição realizadas uma vez por semana, ecografias a grávidas através da Bebê4D, tratamento mini facial realizados por conselheiras de marcas como a APIVITA e serviço de enfermagem.

2 - Cronograma e sua explicação

Na tabela 1 encontram-se descritas as atividades desenvolvidas ao longo dos 4 meses do estágio curricular realizado em farmácia comunitária.

Tabela 1 - Cronologia das atividades desenvolvidas na Farmácia Caldense

Atividades	Período				
	janeiro	fevereiro	março	abril	julho
Armazenamento de produtos					
Medição de Parâmetros Bioquímicos					
Receção e conferência de encomendas					
Formações					
Vacinação					
PIM					
Revisão de preços e Inventário					
MAPA 48h					
Atendimento com supervisão					
Controlo de prazos de Validade					
Receituário e faturação					
Atendimento autónomo					
Farmácia Vai a Casa					
Farmácia Vai à Escola					

No mês de janeiro, quando comecei o meu estágio, o meu trabalho consistiu, maioritariamente, no conhecimento da equipa e do funcionamento da farmácia, tanto em relação aos produtos vendidos, quanto ao sistema operativo usado, por exemplo. Nestes primeiros dias comecei, então, por frequentar, principalmente, a parte do *backoffice*, onde realizei a receção e conferência de encomendas e armazenamento de produtos, tanto no *robot* da farmácia quanto nos lineares e módulos existentes. Também neste mês comecei a contactar com outros serviços da farmácia como a perfuração de orelhas, vacinação e Medição de Parâmetros Bioquímicos.

No mês de fevereiro, também, realizei algum trabalho de *backoffice*, sendo que esse trabalho continuou ao longo de todo o estágio, mas de forma mais reduzida. Neste mês e no anterior conheci o funcionamento do PIM. A parte do receituário e faturação foi abordada, também, no mês de fevereiro. Neste mês realizei ainda alguns atendimentos com supervisão e nesse sentido pude contactar com a MAPA 48h e com a medição de parâmetros bioquímicos, tarefas que realizei até ao fim do estágio. Durante alguns períodos de menor movimento, fiz o inventário de algumas secções da farmácia e procedi à revisão de preços, tarefa esta que também realizei durante todo o estágio. Além disso, contactei um pouco mais com todo o processo relacionado com a vacinação ao longo deste mês, tanto relacionado com o PNV, quanto com a campanha da gripe e do COVID-19.

No mês de março passei a maior parte do tempo a realizar atendimentos de forma autónoma e pude observar o funcionamento do projeto “Farmácia Vai a Casa”. Já no mês de abril participei no projeto “Farmácia vai à Escola” e fiz também os atendimentos de forma autónoma. No mês de julho concluí o estágio com mais uma parte de PIM e algum atendimento autónomo.

Durante todo o estágio houve diversas formações às quais tive a oportunidade de assistir. Estas foram realizadas, na sua maioria, por conselheiros das marcas que iam à farmácia. No entanto, também existiram outras que foram realizadas tendo em vista o próprio funcionamento da farmácia.

3 - Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1 – MAPA 48h

Contextualização:

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no mundo, sendo que dos principais fatores de risco é a hipertensão. Estimativas apontam que cerca de 30% da população adulta é hipertensa (1, 2). Visto que este fator de risco é controlável, o seu diagnóstico precoce e a sua monitorização é fundamental. Por isso, a farmácia dispõe de uma unidade de apoio ao hipertenso, que permite medir a PA de diversas formas, como a MAPA 48h, a qual tive a oportunidade de contactar.

Desenvolvimento:

A MAPA 48h é uma técnica que permite medir a PA em ambulatório, durante 2 dias consecutivos, incluindo os períodos de sono, o que facilita o diagnóstico da hipertensão verdadeira. Estas medições são realizadas em intervalos de 1h entre si. Além disso, o relatório realizado consegue determinar o risco de eventos cardiovasculares da pessoa (3).

A hipertensão corresponde a uma condição médica caracterizada por uma elevada PA persistente (2, 4). Esta caracteriza-se por um valor de PA sistólica superior a 140 mmHg e uma PA diastólica superior a 90 mmHg. No entanto, existe uma relação entre a PA e eventos cardiovasculares, renais e fatais quando a PA sistólica é superior a 115 mmHg e a PA diastólica é maior que 75 mmHg (5).

A PA varia ao longo do dia, dependendo das atividades realizadas pela pessoa. Durante o sono a PA diminui, normalmente, mais de 10% em relação à restante parte do dia. Assim, quando não se verifica esta diminuição pode existir um maior risco de eventos cardiovasculares. No entanto, se a diminuição for superior a 20% parece haver um efeito protetor, quando em indivíduos com tratamento para a hipertensão (6). No caso do exercício físico, este contribui para uma redução da PA, o que ajuda a reduzir o risco de eventos cardiovasculares (7, 8).

Para se obter um relatório cardiovascular o mais correto possível é importante conhecer o período de sono da pessoa e o seu nível de atividade física, mas também é preciso avaliar outros fatores de risco. Assim, existe, também, os hábitos tabágicos, o consumo de álcool, o excesso de peso, a dislipidemia e a diabetes (9). Além destes, o risco pode alterar consoante o sexo da pessoa e os antecedentes de doenças cardiovasculares e

outras doenças como aspetos psicológicos. Para além disto existe a medicação da pessoa, que deve ser tida em conta, bem como algumas análises clínicas (10, 11).

Outro dos aspetos que deve ser tido em conta durante o atendimento de um MAPA é o correto funcionamento do equipamento de medição da PA, especialmente durante o banho e durante o sono. No caso do banho este deve ser feito entre os intervalos das medições e com o equipamento removido.

Conclusão:

A atividade do MAPA 48h foi extremamente enriquecedora. Esta permitiu-me contactar diretamente com os clientes da farmácia em um contexto diferente e, além disso, a abordagem permite interligar diversos aspetos da saúde da pessoa e da sua qualidade de vida. Esta experiência destacou, assim, a importância de se monitorizar a hipertensão e demonstra a importância que as farmácias podem ter na monitorização de doenças crónicas.

Atividade 2 – A Farmácia Vai à Escola: A importância de dormir bem nos resultados escolares.

Contextualização:

As Farmácias Correia Rosa têm o projeto “Farmácia Vai à Escola” desde 2002 que permite educar os estudantes de diversas idades sobre os mais diversos temas. No âmbito deste projeto a farmácia foi convidada a ir à Expoeste participar na Feira do Ensino e Formação no Oeste 2024. Esta decorreu durante os dias 11, 12 e 13 de abril e a farmácia esteve presente na manhã do dia 11 de abril para uma palestra com o tema “A importância de dormir bem nos resultados escolares”.

Desenvolvimento:

O sono é uma condição natural que é controlada por processos neurobiológicos, em que a perceção dos estímulos externos e a atividade motora é reduzida. Este é, então, necessário para manter a saúde e bem-estar das pessoas (12). No entanto, a razão para a qual nós dormimos não está esclarecida (13).

Em relação ao mecanismo responsável pelo sono, este divide-se essencialmente em 2 processos fisiológicos, a homeostasia do sono e o ritmo circadiano (14). Dentro do sono

pode se destingir duas fases, a fase REM, *rapid eye movements* (movimentos oculares rápidos), e a fase não REM, que se repetem 4 a 6 vezes ao longo da noite (12, 15). Dentro desta última pode-se dividir em diferentes fases, a fase 1 corresponde à fase inicial do sono, sendo, por isso, uma fase mais leve. Já a segunda fase corresponde a um sono um pouco mais pesado, enquanto a fase 3 é a fase mais pesada do sono. A fase REM é mais curta que a fase não REM e corresponde a uma parte do sono associada aos sonhos e em que os músculos esqueléticos do corpo ficam imóveis, com exceção dos olhos e dos músculos do diafragma (12, 15).

Os Sonhos parecem corresponder a um período do sono em que ocorre a consolidação das memórias, a organização destas e a regulação das emoções. Estes podem estar relacionados com situações que ocorreram durante o dia ou podem contribuir para serem resolvidas mais facilmente situações que ocorrem enquanto estamos acordados. Os sonhos vividos acontecem quando acordamos durante o período REM em que esse sonho ocorreu (16, 17). Os pesadelos correspondem a episódios em que uma pessoa acorda do sono e tem a recordação de sonhos bastante perturbadores. Normalmente, estes envolvem sentimentos como a ansiedade e o medo, mas também podem envolver a raiva e tristeza, por exemplo. Por vezes, situações traumáticas que tenham acontecido podem levar a alguns pesadelos únicos (18).

O sono é extremamente importante devido às funções reparadoras e de reabastecimento do organismo, que acontecem através do crescimento das células e dos tecidos. Este também é extremamente importante para o sistema imunitário por permitir uma resposta saudável e balanceada, o que contribui para o aumento da resistência contra infecções bacterianas e virais (19). Ele é essencial para o crescimento e, também para a consolidação das memórias mais recentes e para eliminar memórias menos relevantes e antigas (12, 19). A diminuição do consumo energético e a recuperação de energia a nível cerebral, a regulação das emoções e a melhoria na aprendizagem também é um aspeto muito importante do sono (12, 15, 19).

Deficiências a nível do sono podem trazer diversas consequências para a saúde humana. Assim, a obesidade, diabetes e o maior risco a nível das doenças cardiovasculares são algumas dessas consequências. No entanto, também pode haver alterações a nível do sistema imunitário o que pode resultar numa maior propensão para adoecer ou dificuldades no combate a diversas infecções, por exemplo (19). Ainda pode haver

consequências a nível da irritabilidade e da diminuição da produtividade e concentração o que diminui a qualidade de vida e pode provocar um pior desempenho escolar (12).

Quanto à higiene do sono, esta corresponde a um conjunto de recomendações ambientais e comportamentais que toda a população deve seguir para ter uma boa qualidade de sono. Esta caracteriza-se por ter regularmente um horário certo para dormir e acordar e as sestas não devem ser de 2 horas ou mais. O quarto deve estar numa temperatura, luminosidade e sonoridade adequada ao período de sono. Não se deve fazer atividade física 1 hora antes de dormir. Alimentos ricos em açúcar estão associados a um sono de pior qualidade (12, 20). O sono necessário nos recém-nascidos corresponde a 16 a 18 horas. No caso dos bebés já dormem 14 ou 15 horas. Depois vai reduzindo até que aos 5 anos as crianças dormem cerca de 11 horas. Os adolescentes dormem cerca de 9 ou 10 horas e os adultos precisam de cerca de 7 a 9 horas de sono (12, 15).

A palestra decorreu, maioritariamente, para alunos do 12º ano. Tendo em conta a idade dos participantes a farmácia opta por realizar uma palestra mais interativa. Assim, inicialmente, foi visualizado um vídeo da Associação Portuguesa do Sono (21). Depois foi abordado o tema de forma mais aprofundada com a ajuda de um *power-point* e a palestra, de 45 min, foi finalizada com um jogo de perguntas sobre este tema.

Conclusão:

A atividade foi bastante participativa e as pessoas demonstraram bastante interesse no tema. Desta forma, os alunos conseguiram compreender melhor os benefícios do sono e as suas consequências.

O sono é extremamente importante e num grupo de jovens este tema torna-se especialmente relevante, pois para além de estarem, ainda, em desenvolvimento, é necessário para a sua concentração e aprendizagem. Assim, numa era cada vez mais digital em que a nossa higiene do sono é prejudicada, este torna-se um tema de elevada pertinência.

Esta atividade permitiu-me contactar com um ambiente e com um grupo de pessoas diferentes daquelas que habitualmente frequentam a farmácia. Este tipo de iniciativas tem um papel importante na promoção e educação para a saúde, sendo este um dever do farmacêutico comunitário.

Atividade 3 – Aconselhamento Farmacêutico de *Lactobacillus* em intolerantes à lactose ou alérgicos à proteína do leite

Contextualização:

Durante um dia de atendimento, um cliente chegou à farmácia à procura de um suplemento para a flora vaginal. Nesse aconselhamento o cliente referiu ser intolerante à lactose, assim, ao deparar-me com a referência ao leite nos alergénios de um dos produtos contendo *lactobacillus* interroguei-me sobre a segurança da toma de produtos contendo *lactobacillus* em pessoas intolerantes à lactose ou alérgicas à proteína do leite.

Desenvolvimento:

Os *lactobacillus* são um género de bactérias gram-positivas que produzem ácido láctico como produto final da fermentação dos carboidratos. Estas bactérias são amplamente usadas na fermentação do queijo e de outros produtos laticínios. Estas, também, são usadas como probióticos devido às propriedades antibacterianas, anticancerígenas e imunossupressoras e são um importante membro da microbiota intestinal e vaginal (22).

A intolerância à lactose corresponde à apresentação de sintomas como dor abdominal, diarreia ou inchaço depois da ingestão de lactose por indivíduos que apresentem dificuldades na absorção ou digestão da lactose (23). Já a alergia à proteína do leite caracteriza-se por uma resposta imunológica adversa às proteínas do leite, como a caseína, a β -lactoglobulina, e α -lactalbumina (24).

A produção de *lactobacillus* usados para a produção de probióticos podem ter diferentes meios de cultura dependendo da espécie, sendo que um dos substratos mais utilizados é o leite, no qual está a lactose e diversas proteínas (25, 26). Desta forma, existe a possibilidade de esses probióticos terem na sua constituição algumas dessas substâncias, mesmo que em pequenas quantidades. No entanto, no caso das pessoas intolerantes à lactose os probióticos contendo *lactobacillus* parecem aliviar os sintomas resultantes da intolerância à lactose a curto prazo. Assim, a toma de suplementos que contenham *lactobacillus* pode ser realizada com segurança (27, 28). No caso das pessoas com alergias às proteínas do leite não existem evidências que indiquem que estes produtos serão seguros, pelo que não é recomendada a sua toma.

Conclusão:

Esta situação evidenciou a importância de um aconselhamento farmacêutico com cuidado, nomeadamente em situações onde existem intolerâncias ou alergias alimentares. Este atendimento reforçou, ainda, a importância que tem a aprendizagem acerca dos produtos que existem na farmácia.

O uso de probióticos é cada vez mais comum, assim, é importante garantir que estes sejam seguros para todas as pessoas. Desta forma, pode-se melhorar a qualidade do atendimento e aumentar a confiança dos clientes no serviço farmacêutico.

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar

1-Contextualização do estágio curricular

Com início a 2 de maio e fim a 28 de junho, o estágio hospitalar decorreu no serviço farmacêutico da ULSRL, E.P.E. (ULSRL). Assim, este serviço abrange uma grande área constituída pelos concelhos de Alcobaça, Batalha, Leiria, Marinha Grande, Nazaré, Ourém, Pombal e Porto de Mós (29). Desta forma, este serviço inclui uma região bastante diversificada com algumas zonas urbanas e outras zonas mais rurais e costeiras.

Nesta área geográfica existem 3 hospitais, o Hospital de Santo André – Leiria, o Hospital Distrital de Pombal e o Hospital Bernardino Lopes de Oliveira – Alcobaça, e, ainda, diversas Unidades de Saúde Primária. Quanto a estas últimas Unidades existe o Centro de Saúde (CS) da Batalha, o CS Dr. Arnaldo Sampaio, o CS Dr. Gorjão Henriques, o CS da Marinha Grande, o CS de Pombal, o CS de Porto de Mós, o CS de Ourém, o CS de Fátima, o CS de Alcobaça e o CS da Nazaré.

A equipa do serviço farmacêutico é constituída por uma Diretora do serviço, a Dr^a. Áurea Bravo, que foi minha a monitora durante o estágio. Da equipa, também, fazem parte diversos Farmacêuticos, Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica e Assistentes Operacionais e, ainda, uma Assistente Técnica.

Quanto às áreas existentes neste serviço farmacêutico estão divididas em 4 secções, a Unidade de ambulatório, a farmacotécnica, a gestão de *Stocks* e a distribuição. A farmacotécnica inclui a preparação de medicamentos manipulados, tanto não estéreis, quanto estéreis, e a reembalagem. No caso dos medicamentos estéreis, apenas, estão a ser preparados os citotóxicos. Já a parte dos não estéreis têm uma quantidade reduzida de preparações. Quanto à distribuição, esta divide-se em distribuição individual diária em dose unitária e em distribuição tradicional, sendo que nesta última é feita a reposição no armazém de cada serviço em dias específicos da semana.

2-Cronograma e sua explicação

Na tabela 2 encontram-se descritas as atividades desenvolvidas ao longo dos 2 meses do estágio curricular realizado em farmácia hospitalar.

Tabela 2 - Cronologia das atividades desenvolvidas na Farmácia Hospitalar

Atividades	Período			
	2 a 17 de maio	20 a 31 de maio	3 a 14 de junho	17 a 28 de junho
Validação de prescrições médicas				
Preparação de medicamentos				
CFT				
Gestão de <i>Stocks</i>				
Reembalagem				
Auditoria Interna				
Distribuição				
Leitura de Protocolos e pesquisa autónoma				
Organização e arrumação do armazém				
Ambulatório				
Medicamentos estupefacientes, psicotrópicos e hemoderivados				

Nos primeiros dias tive a oportunidade de conhecer toda a equipa que constitui o serviço farmacêutico e um pouco do funcionamento de todas as suas áreas. Além disso, foram dados os protocolos com os procedimentos da farmácia para ficar a conhecer um pouco do que é feito e foi pedido para ser realizada alguma pesquisa no sentido de

conhecer um pouco dos medicamentos mais usados na farmácia. Durante estes primeiros dias pude, ainda, verificar como são preparados os medicamentos não estéreis e como é realizada a reembalagem.

Na segunda semana, fiquei a acompanhar o trabalho da Farmacêutica Marília, pelo que durante essa semana pude observar como é feita a validação das prescrições médicas antes de serem preparadas pelos técnicos. Além disso, consegui observar como é feita a gestão de *Stocks* e a receção dos medicamentos e, também, o funcionamento da distribuição. Nesta semana ainda foi realizada uma auditoria interna na farmácia, a qual eu tive oportunidade de assistir. Para além disso, a Dr^a Marília faz parte da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) do hospital, por isso, fiquei a conhecer um pouco do funcionamento e das funções desta comissão.

Nas últimas duas semanas de maio estive a organizar e a arrumar o armazém. No final desse mês comecei a acompanhar o trabalho da Dr^a Rita, dessa forma, pude assistir mais à parte da validação de prescrições e à preparação de medicamentos não estéreis.

Na primeira semana de junho fiquei então na parte dos medicamentos estéreis, nomeadamente, dos citotóxicos, que são os únicos a ser preparados na ULSRL. Para além disso, pude acompanhar um pouco mais do funcionamento da CFT e continuei a verificar a parte da validação das prescrições médicas e da gestão de *Stocks*. Durante este início de junho pude, ainda, verificar um pouco melhor o funcionamento da reembalagem.

Na segunda e terceira semanas de junho, eu observei alguma validação de prescrições médicas, no entanto, o atendimento de ambulatório foi a principal atividade desse período. A meio da terceira semana passei a ajudar na dispensa de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos e de hemoderivados, sendo que esta tarefa foi realizada até ao final do estágio hospitalar.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Organização e arrumação do armazém

Contextualização:

Com a criação da ULRSL a farmácia passou, também, a distribuir medicação para os CS, o que anteriormente não era feito por este Serviço Farmacêutico. Desta forma, houve um grande aumento na quantidade e variedade de produtos disponíveis neste serviço. Assim, começou a haver acumulação de produtos por arrumar no armazém, pelo que foi pedido que fossem reorganizados e arrumados os produtos existentes no armazém da farmácia.

Desenvolvimento:

De acordo com o Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, o armazém da farmácia deve ter uma disposição de forma a permitir um acesso fácil e condicionado ao pessoal autorizado e uma movimentação rápida e segura. Este deve, ainda, permitir a sectorização do local consoante as exigências legais ou técnicas. O armazenamento dos produtos de saúde e medicamentos em locais, como prateleiras, por exemplo, que garantam a segurança durante o armazenamento e evitem o contacto direto com o chão e permitam a circulação de ar. Todos os locais de armazenamento devem estar rotulados e o armazenamento dos produtos de saúde deve ser de forma que o primeiro a sair é o primeiro a expirar (30).

Assim, o armazém da farmácia encontra-se dividido em diferentes áreas dependendo da forma farmacêutica, da sua utilidade ou da temperatura em que devem ser armazenados os medicamentos. Desta forma, os medicamentos de frio, os estupefacientes e os psicotrópicos são os primeiros a serem separados e descomissionados para poderem ser devidamente armazenados.

No caso dos medicamentos de frio existem alguns medicamentos hemoderivados, que eram guardados em frigoríficos próprios por ordem alfabética da Denominação Comum Internacional (DCI). Alguns medicamentos eram citotóxicos e por isso são guardados nos frigoríficos do armazém para citotóxicos por ordem alfabética de DCI primeiro e depois por dosagem, à semelhança dos frigoríficos dos hemoderivados. Os restantes medicamentos de frio ficam localizados numa arca frigorífica sem ordenamento por falta de espaço.

No caso dos psicotrópicos e estupefacientes, estes só podem ser manuseados por Farmacêuticos que os arrumam em cofres localizados numa sala fechada destinada a estes medicamentos e aos ensaios clínicos. Dentro dos cofres, estes são separados primeiramente por forma farmacêutica e depois por ordem alfabética de DCI e de seguida pela dosagem.

Os restantes medicamentos e produtos de saúde estão separados inicialmente pela sua utilidade. Assim, os medicamentos inflamáveis estão localizados numa sala isolada com porta corta-fogo e com paredes incombustíveis como indicado na portaria nº 53/71 e no Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar (30, 31). Os produtos usados para desinfeção e os usados em imagiologia encontram-se na mesma sala separados. Os soros e a nutrição parentérica encontram-se na mesma sala do armazém separados entre si. Esta sala é adequada a grandes volumes e permite o manuseamento de empilhadores e porta-paletes. Os citotóxicos encontram-se numa sala específica sinalizada com risco biológico. Os gases medicinais encontram-se segregados numa sala. Dentro de cada uma destas divisões os medicamentos encontram-se separados por ordem alfabética de DCI e depois pela dosagem. Os restantes medicamentos estão todos na mesma sala do armazém separados, também, por ordem alfabética de DCI e depois por dosagem (30).

Desta forma, durante o armazenamento era necessário garantir que todas as regras de armazenamento estavam a ser respeitadas e que eles eram arrumados de modo que o primeiro a expirar é o primeiro a sair.

Conclusão:

Esta atividade permitiu-me conhecer um pouco melhor do circuito todo do medicamento desde a entrada até a saída da farmácia. Além disso, permitiu-me contactar com os diversos profissionais existentes no serviço o que me deu um conhecimento maior das diferentes funções desempenhadas por cada profissional. Nesse sentido foi uma experiência enriquecedora.

Atividade 2: Ficha Técnica de Citotóxicos - Paclitaxel e Paclitaxel com Albumina

Contextualização:

Durante o período em que estive a acompanhar maioritariamente a secção de farmacotécnica apareceu uma prescrição para preparação de paclitaxel com albumina.

Assim fiquei responsável por criar uma ficha técnica de citotóxicos para o paclitaxel e outra para o paclitaxel com albumina, pois o existente encontrava-se desatualizada e não fazia distinção entre estes dois tipos de preparação de forma clara.

Desenvolvimento:

A Ficha Técnica de Citotóxicos corresponde a um documento que serve de orientação para um determinado medicamento que pode ser preparado na ULSRL. Este apresenta o mecanismo de ação, as indicações terapêuticas e suas alternativas, doses, apresentações comercializadas e a sua forma farmacêutica e características da preparação.

O paclitaxel está indicado, de acordo com o Formulário Nacional de Medicamentos (FNM) e o Resumo de Características do Medicamento, para o carcinoma da mama, do ovário, da bexiga, para o carcinoma avançado das não pequenas células do pulmão, para o sarcoma de Kaposi relacionado com SIDA e para o carcinosarcoma (32-35).

No FNM são identificadas diversas utilizações como no caso do carcinoma da mama. Este medicamento é usado, neste caso, em alternativa à continuação do tratamento com antraciclina e ciclofosfamida como terapêutica adjuvante dos doentes com carcinoma da mama com gânglios positivos. Este pode ser usado em associação com antraciclina ou trastuzumab e neste caso é indicado para o tratamento do carcinoma da mama avançado ou metastático em doentes com uma expressão excessiva dos recetores 2 do fator de crescimento epidérmico humano a um nível 3+ e para os quais o tratamento com antraciclina não é adequado. Em monoterapia é indicado para o tratamento do carcinoma da mama metastático em doentes adultos que falharam a terapêutica de primeira linha para a doença metastática (por exemplo, 5-fluoruracilo, capecitabina, vinorelbina, docetaxel) e para os quais a terapêutica padrão com antraciclina não é indicada (32).

O paclitaxel em associação com a cisplatina, também, é usado como tratamento do carcinoma do ovário avançado ou com doença residual, superior a 1 cm, após laparotomia inicial. Em 2ª linha, este medicamento é usado para o tratamento do carcinoma metastático do ovário após insucesso da terapêutica padrão contendo platina (32).

O paclitaxel, também, tem alguns usos *off-label*, sendo que nestes casos é preciso de justificação. No FNM é indicado que ele pode ser usado em associação com a carboplatina para tratamentos de 1ª linha ou adjuvantes. Em tratamentos do carcinosarcoma de 2ª linha ou subsequentes pode ser usado na doença recorrente ou em

associação com ifosfamida. Este ainda pode ser usado em associação com a gencitabina, na 1ª linha de doentes com cancro da bexiga metastizado, não elegíveis para cisplatina. Em monoterapia ou em associação com gemcitabina pode ser na 2ª linha de doentes com cancro da bexiga metastizado e ainda pode ser usado em regimes de quimioterapia radiosensibilizante tanto em monoterapia como associado com a cisplatina (32).

No caso do paclitaxel existem 3 formulações que estão a ser comercializadas. Estas são o Paclitaxel Accord^{MG}, que é um concentrado de 6 mg/ml para solução para perfusão e apresentado em frascos de 5ml, 16,7ml ou 50ml. Existe, ainda, o Paclitaxel Aurovitas^{MG}, que é um concentrado para solução para perfusão de 6 mg/ml e que pode vir em frascos de 5ml, 16,7ml ou 50ml. O Paclitaxel Kabi^{MG} é um concentrado com 6 mg/ml para solução para perfusão que é apresentado, também, em frascos de 5ml, 16,7ml ou 50ml. Estas soluções são límpidas e ligeiramente amareladas e o frasco têm estabilidade de 28 dias a 25°C depois de aberto (33-35).

Para a preparação dos citotóxicos, este medicamento pode ser diluído em solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%, em solução injetável de dextrose a 5%, em solução injetável de dextrose a 5% e de cloreto de sódio a 0,9% ou em solução injetável de dextrose a 5% em Solução de Ringer até perfazer uma concentração final de 0,3 mg/ml a 1,2 mg/ml. No entanto, o paclitaxel deve ser filtrado com um filtro menor ou igual a 0,22 µm e todos os doentes têm de ser pré-medicados com corticosteroides, anti-histamínicos e antagonistas dos recetores H2. Este apresenta algumas incompatibilidades, nomeadamente, ao policloreto de vinilo (PVC), pois o óleo de rícino polioxietilado 35 pode provocar a lixiviação de um componente dos recipientes PVC. Além disso, o paclitaxel não deve ser misturado com outros medicamentos (33-35).

Em relação ao paclitaxel ligado à albumina, de acordo com o RCM, este está indicado para cancro de pulmão de não-pequenas células, carcinoma da mama metastático e para o adenocarcinoma do pâncreas. No FNM está indicado que, desde que tenha justificação, este pode ser usado no tratamento de doentes adultos com adenocarcinoma metastático do pâncreas em primeira linha se for associado à gemcitabina. Este fármaco tem utilização restrita a doentes com níveis de bilirrubina total até 1,5 vezes o limite superior do normal e idade inferior a 75 anos (32, 36, 37).

O paclitaxel ligado à albumina tem duas apresentações a ser comercializadas. O Abraxane® que é um frasco de 100mg com um pó para suspensão para perfusão e o

Pazenir^{MG} que é um pó para suspensão para perfusão e vem, também, num frasco de 100mg. Estes são constituídos por um pó branco a amarelado (36, 37).

Este medicamento necessita de ser diluído e para isso é necessário reconstituir, durante 1 minuto, 20 ml de solução para perfusão de cloreto de sódio 0,9% para as paredes interiores do frasco para injetáveis, para evitar a formação de espuma. De seguida, deixa-se o frasco para injetáveis em posição vertical por, pelo menos, 5 minutos para garantir a humedificação adequada do sólido. Depois, roda-se suavemente ou inverte-se o frasco para injetáveis durante pelo menos dois minutos até à redispersão completa de todo o pó, que terá um aspeto leitoso e homogéneo. Caso ocorra a formação de espuma ou aglomerados, deixar a dispersão em posição vertical até que a espuma desapareça. O volume total exato de paclitaxel reconstituído deve ser injetado num saco para perfusão intravenosa, vazio, esterilizado e, neste caso, pode ser ou não em PVC. No caso do paclitaxel albumina deve ser usado o filtro de 15 µm (36, 37).

Depois de recolhida a informação no RCM e no FNM, eu realizei a Ficha Técnica de Citotóxicos usando o modelo da ULSRL. Para o paclitaxel a ficha realizada apresenta-se no anexo 1 e a do paclitaxel ligado à albumina encontra-se no anexo 2.

Conclusão:

Esta ficha permite que seja poupado tempo na preparação dos citotóxicos, pois a informação necessária encontra-se disponibilizada de forma mais clara e de acesso mais rápido. Além disso, a realização desta atividade permitiu-me conhecer melhor o funcionamento da farmacotécnica no geral e da ULSRL em particular e, ainda, permitiu perceber a importância que tem a constante aprendizagem e a atualização dos documentos existentes.

Atividade 3: Dispensa de medicamentos Psicotrópicos, Estupefacientes e Hemoderivados

Contextualização:

Alguns medicamentos, como os psicotrópicos, os estupefacientes e os hemoderivados, estão sujeitos a um controlo especial devido às especificidades do fármaco. Assim, a sua dispensa na farmácia hospitalar é realizada apenas por um farmacêutico. No final do mês de junho eu tive a oportunidade de conhecer o circuito destes fármacos e ajudar na sua dispensa.

Desenvolvimento:

No início deste período foi-me explicado o funcionamento do circuito de dispensa dos medicamentos hemoderivados, psicotrópicos e estupefacientes. Assim foi-me indicado qual o impresso específico utilizado tanto para os medicamentos hemoderivados quanto para os psicotrópicos e estupefacientes e foram explicadas todas as suas particularidades.

No caso dos medicamentos hemoderivados é preenchido um impresso disponibilizado pela Imprensa Nacional - Casa da Moeda, S. A. Este impresso está indicado no Despacho Conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro (38).

Assim é importante ter em atenção à identificação do doente, ao número do Certificado de Autorização de Utilização de Lotes (CAUL), ao laboratório do medicamento e ao seu lote. Também é necessário ter em atenção ao hemoderivado a ser enviado, a sua dose, frequência e duração do tratamento e, desta forma, consegue-se saber o número de embalagens a dispensar.

O CAUL corresponde a um certificado dado a medicamento derivado do sangue ou plasma humano, que no seu processo de fabrico utiliza derivados do sangue ou plasma humano ou, ainda, às vacinas. Este é extremamente importante e por isso, deve-se ter em atenção qual o CAUL do medicamento que irá para o doente.

Os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes estão muito associados a comportamentos ilícitos e tráfico. Assim, nestes medicamentos é muito importante ter em atenção ao medicamento a ser enviado, nomeadamente o DCI, a forma farmacêutica e a dosagem e a quantidade pedida ou administrada. Estes medicamentos, de acordo com a Portaria n.º 981/98, são dispensados através de um impresso disponibilizado na Imprensa Nacional - Casa da Moeda, S. A. e corresponde ao anexo X da portaria referida acima (39).

Na ULSRL a dispensa dos medicamentos é feita, maioritariamente no caso dos estupefacientes e psicotrópicos, por reposição dos níveis existentes no serviço. Este é realizado dispensando nova medicação consoante as administrações indicadas no impresso. Os pedidos excecionais ou personalizados são realizados nos impressos indicados em cima quando existe um doente a precisar de um medicamento e esse não existe no serviço ou se encontra em quantidades insuficientes. No caso da ULSRL, depois de ser dispensada a medicação aos serviços, esta é dispensada informaticamente.

Aos farmacêuticos hospitalares responsáveis por cada serviço do hospital cabe a validação da prescrição, quanto ao farmacêutico responsável por estes medicamentos cabe

o correto preenchimento dos impressos referidos acima e a dispensa dos estupefacientes, psicotrópicos e hemoderivados.

Juntamente com o farmacêutico responsável, dispensei diversos medicamentos hemoderivados, estupefacientes e psicotrópicos. Além disso, como os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos são bastante controlados, é feita a contagem do inventário de forma regular com o objetivo de serem detetados os erros de forma precoce. Esta contagem é feita confirmando com os valores registados num papel, em que se atualiza o valor sempre que há entrada ou saída de medicamentos. Assim, durante este período realizei esta contagem e, além disso, criei um documento que permitisse que essa contagem fosse realizada e confirmada, não só com este papel, como também com os valores registados informaticamente.

Conclusão:

Esta atividade permitiu-me perceber a complexidade que tem a dispensa destes medicamentos e a importância que tem a existência de procedimentos que controlem a dispensa dos hemoderivados, estupefacientes e psicotrópicos. Além disso, esta atividade permitiu-me compreender a importância da vigilância destes medicamentos e como esta é feita.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Novos Probióticos da microbiota intestinal

A Microbiota Intestinal

O intestino humano é constituído por uma microbiota bastante diversificada, sendo composta por diversas estirpes de bactérias, mas também vírus, fungos, leveduras, archaea e fagos (40). A microbiota intestinal é bastante variada entre indivíduos e, também, dentro do indivíduo devido à existência de diferentes comunidades. Esta enorme variedade deve-se a diversos fatores invariáveis como a genética, a idade e o tipo de parto, mas também a fatores variáveis como a dieta, a atividade física, o ambiente e a medicação (41-43).

Com o aparecimento da sequenciação genómica, o conhecimento sobre a microbiota intestinal tem aumentado bastante. Desta forma, tem sido possível compreender melhor a estrutura das diferentes comunidades e a composição desta microbiota. As bactérias têm sido bastante estudadas e, por isso, tem sido possível perceber melhor a sua diversidade, composição, função e capacidade metabólica (41, 44). No entanto, os outros micro-organismos presentes no intestino parecem ser igualmente importantes (40).

Com este conhecimento, tem sido possível perceber que a microbiota intestinal se relaciona de diversas maneiras com o indivíduo, como a nível do metabolismo e do sistema imunitário (44). No entanto, mais recentemente percebeu-se que havia associações entre a microbiota e o hospedeiro, a outros níveis. Assim, a microbiota intestinal está associada a doenças cardiovasculares, dermatológicas, oncológicas, reumatológicas, neurológicas e psiquiátricas (41).

Algumas das associações entre a microbiota intestinal e as condições médicas podem não significar que existe uma relação causal entre elas. Assim, esta relação causal pode ser devido a outro fator, pode ser causada pelo hospedeiro ou pela microbiota intestinal. No caso da microbiota intestinal, existem 3 conjuntos de moléculas responsáveis pelos mecanismos principais para estes efeitos no ser humano. Estes podem dever-se, então, aos metabolitos da microbiota, aos antígenos ou aos recetores de reconhecimento de padrões (41, 45).

Doenças Neurológicas e Psiquiátricas

Diversas doenças a nível neuronal e psiquiátrico parecem serem influenciadas por uma comunicação entre a microbiota intestinal e o sistema nervoso central (SNC). Dentro dessas doenças existe a depressão, a ansiedade, o autismo, a esquizofrenia, o Alzheimer, o Parkinson, a bipolaridade e a hiperatividade e déficit de atenção (42, 46).

O mecanismo responsável por esta interação entre a microbiota intestinal e o SNC não está totalmente esclarecido. No entanto, a ligação entre a microbiota intestinal e o SNC é bidirecional e ocorre, fundamentalmente, através de 4 vias, metabólica, endócrina, imunológica e neuronal, que incluem o nervo vago, mediadores do sistema imunitário, metabolitos produzidos pelas bactérias, sinalização entero-endócrina e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (46, 47).

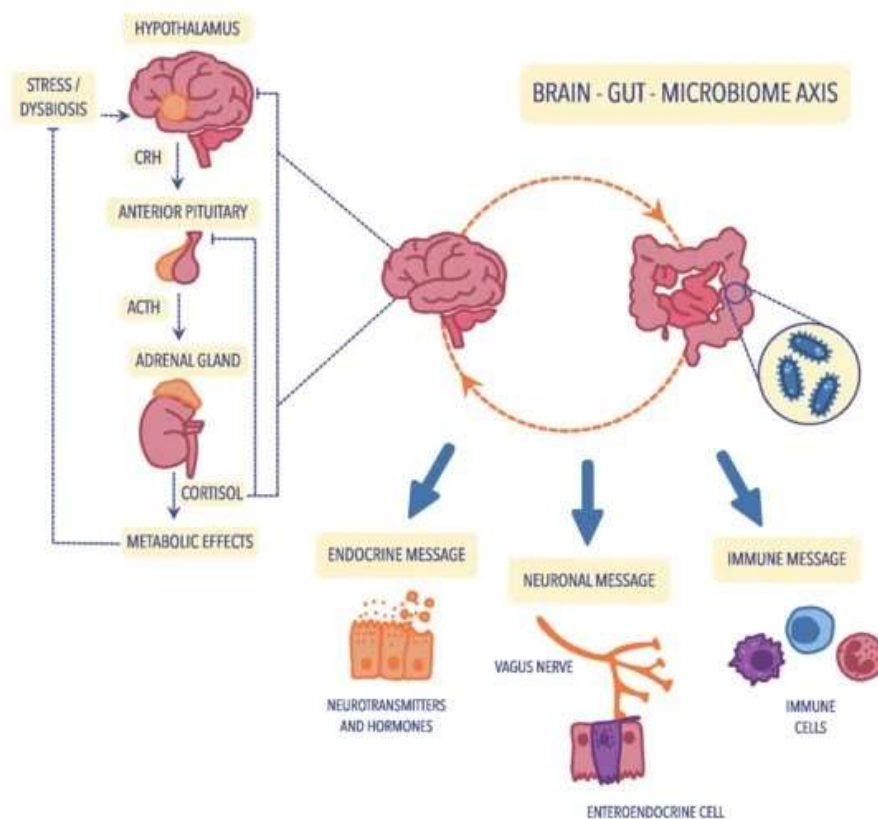


Figura 1 - Comunicação bidirecional entre a microbiota intestinal e o SNC (46)

Utilizando uma sinalização neuronal e neuro-endócrina, o SNC liga-se através do sistema nervoso autónomo ao sistema nervoso entérico. Este está presente no trato digestivo e é responsável por regular a musculatura, os vasos sanguíneos e a mucosa do sistema digestivo. Além disso, assemelha-se bastante ao SNC pelo que os mecanismos responsáveis por regular o e desregular o SNC, também, afetam o sistema nervoso entérico

e vice-versa. A regulação deste sistema é realizada através de diversos neurotransmissores e citocinas, que também contactam com o tecido linfático do intestino (46, 48, 49).

Diversas bactérias são capazes de libertar, então, neurotransmissores que para além de serem usados como elemento de comunicação dentro da microbiota intestinal, também, são usados pelo organismo para o funcionamento do SNC. Dentro dos neurotransmissores usados pelas bactérias estão o ácido γ -aminobutírico, que é produzido por bactérias como os *Lactobacillus* spp. e os *Bifidobacterium* spp., a acetilcolina é produzida pelo *Lactobacillus* spp. A *Escherichia* spp., a *Candida* spp. e o *Enterococcus* spp. produzem serotonina, enquanto o *Bacillus* spp. produz dopamina e a noradrenalina é produzida pelo *Bacillus* spp. e pelo *Saccharomyces* spp. (46, 49).

No caso do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, este é capaz de libertar cortisol. Este glucocorticoide é capaz de modificar a libertação de citocinas das células do sistema imunitário e de interferir com o funcionamento e diferenciação da microbiota intestinal (46).

O nervo vago conecta a informação do trato gastrointestinal ao SNC e é capaz de modular os níveis de citocinas pró-inflamatórias e regular o humor (49). Recentemente, tem aparecido algumas evidências que demonstram que a inflamação é um dos mecanismos responsáveis pelas doenças psiquiátricas. Quando há um distúrbio da microbiota intestinal, ou danos nos enterócitos ocorre um aumento da permeabilidade do intestino que causa uma resposta inflamatória. As bactérias gram-negativas que contêm polissacarídeos causam um aumento na ativação da resposta inflamatória. Esta resposta aumenta a quantidade de citocinas pró-inflamatórias, que podem destruir células do organismo, como as células do SNC, e, consequente, causar diversos distúrbios no organismo (46, 48).

A produção destas citocinas pró-inflamatórias utiliza o triptofano como um dos metabolitos e este é responsável pela produção de serotonina. Desta forma, o aumento de citocinas pró-inflamatórias causa uma diminuição na concentração do triptofano e da serotonina. O que pode agravar os sintomas de algumas doenças psiquiátricas (46). Por outro lado, algumas bactérias produzem ácidos gordos de cadeia curta que têm um efeito anti-inflamatório (49).

A depressão e a ansiedade são desordens a nível neurológico e psiquiátrico que parecem ser afetadas por alterações a nível da microbiota intestinal. Em indivíduos com

depressão e ansiedade foi demonstrado que estes apresentam um aumento na quantidade de *Bacteroidetes*, *Alistipes* e *Proteobacteria*. *Firmicutes*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lachnospiraceae* e *Faecalibacterium* estavam diminuídos nestes indivíduos. A espécie *Alistipes* diminui a quantidade de triptofano disponível. A administração de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* parece diminuir a depressão e a ansiedade, provavelmente, devido ao facto de estas contribuírem para um aumento da produção de serotonina e ácido γ -aminobutírico (47).

No caso da esquizofrenia, devido à importância que o sistema imunitário tem nesta doença, foi abordada a hipótese de a microbiota intestinal poder ter alguns efeitos nesta doença. No entanto, são muito poucos estudos a este nível (49). Em relação ao défice de atenção e hiperatividade, também há falta de estudos sobre a microbiota intestinal nesta doença. No entanto, diversos estudos têm demonstrado que alterações na dieta, nomeadamente a exclusão de corantes artificiais, têm resultados positivos nestes doentes (49).

O transtorno bipolar é uma doença crónica que causa algumas hospitalizações. Em alguns estudos foi demonstrado uma diminuição de *Faecalibacterium* em pessoas com esta doença e um aumento de *Lactobacilli*, que contribuíam para a obesidade dos doentes. Num estudo recente, realizado em doentes que tinham saído do hospital, a administração de probióticos demonstrou a diminuição do número de hospitalizações do doente (46, 47, 49).

Pessoas com desordens ao nível do espectro do autismo apresentam, na maioria dos casos, diversos sintomas gastrointestinais como diarreia e obstipação, pois parecem apresentar alterações a nível gastrointestinal, incluindo na microbiota. Assim, a administração de probióticos pode ajudar estes doentes a combater estes sintomas e, de acordo, com alguns estudos, estes probióticos, ainda, melhoram alguns sintomas relacionados com o autismo (42, 49).

Doenças Cardiovasculares

A microbiota intestinal pode, também, estar relacionada com algumas doenças cardiovasculares como a aterosclerose, a insuficiência cardíaca e a hipertensão. Sendo que, neste caso, os mecanismos responsáveis por esta interação estão relacionados com os ácidos gordos de cadeia curta e com o N-óxido de trimetilamina (50, 51).

Um dos mecanismos responsáveis está ligado ao N-óxido de trimetilamina. Este é produzido pela flavina monooxigenase do organismo a partir da trimetilamina. Esta, por sua vez, consiste num metabolito produzido por algumas bactérias utilizando colina, carnitina e betaína, que estão presentes na carne e no peixe (51).

O N-óxido de trimetilamina é diretamente responsável por causar fibrose e hipertrofia cardíaca devido à ativação do fator transformador de crescimento- β 1 e do *nuclear factor* p65- κ B (NF- κ B). Além disso, a ativação da via do NF- κ B é responsável pela inflamação das células do músculo liso. Esta molécula é, ainda, capaz de inibir a sirtuina 3 e a superóxido dismutase 2, o que vai originar espécies reativas de oxigénio da mitocôndria. Isto vai ativar o inflamossoma, que leva a inflamação, também, para as células endoteliais do tecido vascular. O N-óxido de trimetilamina é, ainda, capaz de aumentar a quantidade de citocinas pró-inflamatórias, no entanto, o mecanismo responsável por este aumento não está totalmente claro. O N-óxido de trimetilamina aumenta ainda o risco de enfarte do miocárdio por causar uma hiper-reativação das plaquetas (51).

Os ácidos gordos de cadeia curta, como o acetato, butirato e propionato, correspondem a um conjunto de metabolitos produzidos por bactérias presentes na microbiota intestinal a partir da fibra consumida na dieta (52).

Estes ácidos gordos são capazes de dilatar os vasos sanguíneos diretamente ou através da ativação dos recetores ligados à proteína G, o que irá, consequentemente, diminuir a pressão sanguínea. Estes ajudam, ainda, a regular os níveis de Th17 e de células T reguladoras (52).

Um outro metabolito produzido pela microbiota intestinal é o H₂S. Este pode, também, ser responsável pela diminuição da pressão arterial através da diminuição da sintetização e libertação da renina, por exemplo. No entanto, um estudo indicou que a pressão arterial diminui, mas a pressão da veia porta aumenta (52).

Os lipopolissacarídeos presentes na parede das bactérias gram-negativas, como a *Escherichia coli*, podem entrar na circulação sanguínea e provocar uma resposta inflamatória. Esta entrada no organismo acontece quando existe um distúrbio na microbiota intestinal, o que provoca danos a nível da mucosa ou aumenta a permeabilidade intestinal. Estas moléculas são reconhecidas pelos recetores *Toll-like* que quando ativadas provocam a libertação de citocinas pró-inflamatórias (50, 52).

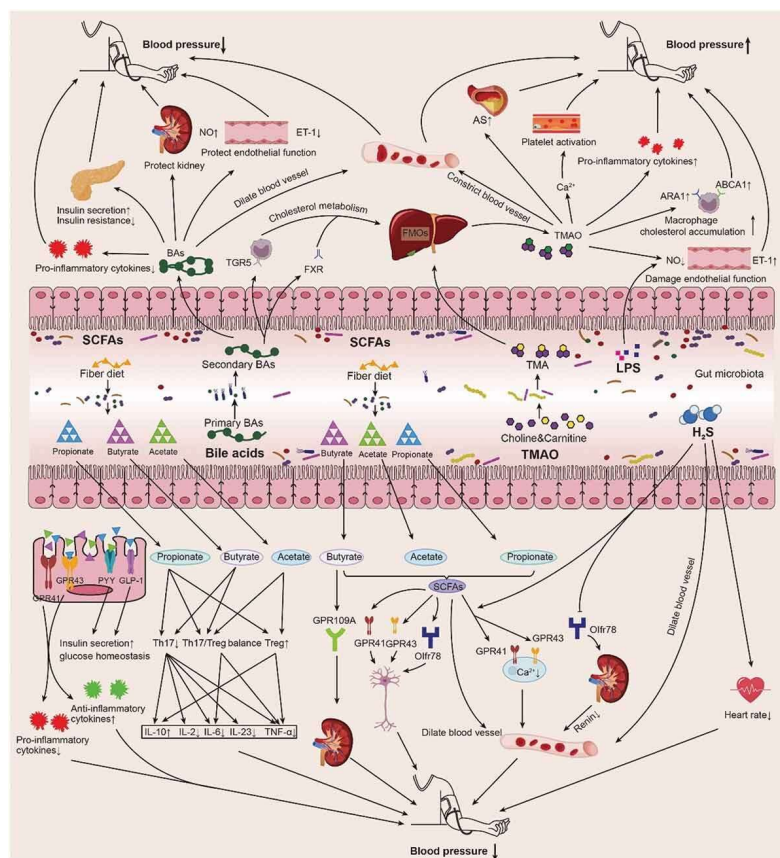


Figura 2 - Possíveis mecanismos de diminuição da pressão arterial pela microbiota intestinal (52)

No caso da hipertensão, foi demonstrado que em pessoas com pré-hipertensão e em doentes hipertensos existe uma menor diversidade e um menor número de genes da microbiota intestinal. Além disso, em indivíduos hipertensos, o número de *Bacteroides thetaiotaomicron* e *Bifidobacterium* e outras bactérias produtoras de ácidos gordos de cadeia curta é menor. O número de *Eubacterium rectale* e outras bactérias oportunistas apresenta-se maior em doentes hipertensos. Assim, de acordo com diversos estudos, é possível perceber que em doentes hipertensos existem diversas alterações a nível da composição da microbiota intestinal, o que indica uma possível relação entre esta microbiota e a hipertensão.

Recomendações na perspetiva atual

Atualmente, a recomendação de uma dieta adequada e com alimentos que contenham fibra parece ser benéfica para as pessoas que apresentem doença a nível cardiovascular, neuronal ou psiquiátrico. Uma dieta rica em fibras promove a formação de ácidos gordos de cadeia curta que para além de terem benefícios para estes doentes

promovem a regulação da microbiota intestinal (47, 51). Além disso, a prática de exercício-físico parece aumentar a diversidade da microbiota intestinal e promover a produção de ácidos gordos de cadeia curta. A prática de exercício-físico, também, pode melhorar a resposta inflamatória e esta, como abordado em cima, parece estar envolvida com a interação entre a microbiota intestinal e as doenças cardiovasculares, neuronais e psiquiátricas (52).

Conclusão

Existem algumas evidências de que a microbiota intestinal interfere com doenças neuronais, psiquiátricas e cardiovasculares, em que algumas espécies de bactérias parecem trazer benefícios para os doentes, enquanto outras podem ser prejudiciais. No entanto, a maioria dos estudos foi realizado em animais pelo que é preciso de realizar mais estudos para se perceber os mecanismos responsáveis por estas interações e os efeitos que a microbiota intestinal tem no organismo. Além disso, apesar de os efeitos provocados pelos probióticos e prebióticos serem reduzidos, os efeitos a longo prazo que as modificações realizadas pelos probióticos e prebióticos na microbiota intestinal têm no organismo ainda não foram muito estudados (47, 51, 52). Assim, esta é uma área que está a ser bastante investigada e que num futuro próximo pode ser usada para ajudar a terapêutica dos doentes cardiovasculares, psiquiátricos e neurológicos.

Tema 2 – Dor Crónica em idosos: Tratamento

Introdução

A dor é um aviso do organismo para evitar algum dano nos tecidos como resultado de algo nocivo (53). A dor crónica caracteriza-se por uma dor que persiste por 3 meses ou mais. Esta pode ser secundária, quando existe uma doença conhecida que está a provocar esta dor, como a artrite reumatoide, a colite ulcerosa e a osteoartrite, por exemplo. Existe, também, a dor crónica primária, que, neste caso, aparece em doentes em que não é conhecida nenhuma condição responsável por esta dor (54, 55).

A incidência da dor crónica aumenta com a idade e apresenta um tratamento difícil devido à dificuldade em caracterizar o local e as características da dor e estes doentes, em muitos dos casos, são polimedicados, pelo que podem existir diversas interações medicamentosas (54, 56). De acordo com alguns estudos, até 60% dos idosos com mais de 65 anos apresentam algum tipo de dor crónica, sendo a dor lombar e a dor musculoesquelética as mais frequentes. Além disso, a maioria dos doentes idosos apresentam dor crónica secundária, nomeadamente, dor musculoesquelética, neuropática e isquémica (53, 54, 57).

A população que frequenta as farmácias em Portugal é maioritariamente idosa e polimedicada e, nesta população, o número de pessoas com dor crónica é bastante alto. Assim, é importante perceber melhor esta doença e os seus tratamentos para melhorar o bem-estar dos indivíduos que apresentem este tipo de dor.

Fatores de risco

Diversos fatores de risco, como fatores sociais, fisiológicos e psicológicos, podem estar associados à mudança de uma dor aguda para uma dor crónica, para além da idade avançada. No caso dos fatores sociais, o facto de uma pessoa ter pouco dinheiro, estudos ou uma casa pequena podem causar situações de stress, que contribuem para esta doença. O isolamento, o histórico de abuso físico, a separação ou a morte de alguém podem, também, contribuir para o aparecimento da dor crónica. O estilo de vida mais sedentário é outro fator de risco muito importante para o aparecimento deste tipo de dor (58).

Uma baixa qualidade do sono é um aspeto fisiológico que pode ajudar ao aparecimento da dor crónica. No caso dos aspetos psicológicos, a depressão e a ansiedade podem ser os fatores de risco, que contribuem para esta doença (58).

Mecanismo da dor

A dor começa com uma estimulação dos nociceptores, que pode ser mecânica, térmica, química, que deteta alterações no pH e na inflamação, ou através de mediadores do sistema imunitário e esta resulta de um evento nocivo para o organismo, como por exemplo a inflamação de um tecido danificado. Este, depois, é processado no cérebro, o que dá a sensação de dor (53, 58, 59). Os nociceptores podem estar não mielinizados, ou pouco mielinizados (59). No caso da dor crónica, estes nociceptores encontram-se hipersensíveis, assim, estes podem ser ativados, também, com estímulos normais (60).

Quando um evento ativa os nociceptores do tecido afetado, normalmente, o tecido é reparado e a inflamação reduz-se, ocorrendo apenas uma sensibilização da dor a nível periférico. No entanto, quando estes recetores são excitados durante muito tempo, os neurónios responsáveis pelo processamento da dor presentes no SNC têm uma resposta. Esta resposta chega dos nociceptores até ao corno posterior da medula espinhal. (58, 61, 62).

No corno posterior da medula espinhal, o sinal da dor é inicialmente processado e modulado. Sendo que no caso da dor crónica, este local tem a excitabilidade aumentada e a inibição reduzida, o que amplifica o sinal de transmissão da dor. Neste local existem neurónios GABAérgicos e glutamatérgicos, que são responsáveis pela dor, no caso do glutamato, este é responsável por transmitir o sinal de dor e o ácido gama-aminobutírico (GABA) e a glicina são responsáveis por inibir o sinal da dor (60).

Posteriormente, através dos nervos de segunda ordem, a resposta chega, então, ao SNC. No cérebro existe uma região onde a dor é processada que apresenta uma elevada quantidade de recetores opioides e de opioides endógenos. Esta região pode dividir-se em duas vias, uma via ascendente, onde é processada a informação da dor que chegou ao SNC. Esta via divide-se na via ascendente lateral e na via ascendente medial. A via ascendente lateral é responsável por identificar os aspetos sensoriais da dor e é composta pelo tálamo, córtex somatossensorial primário e secundário e pelo córtex insular. A via ascendente medial pensa-se que seja responsável pelo aspeto afetivo da dor e é constituída pelo núcleo parabraquial, pelo córtex pré-frontal, pelo córtex cingulado anterior e pela amígdala. A via descendente modula a transmissão do sinal da dor pelos nervos eferentes de segunda ordem até ao corno posterior da medula espinhal e é constituída pelo córtex pré-frontal, pelo córtex cingulado anterior, pela amígdala, pelo hipotálamo e pela substância cinzenta

periaquedutal. No caso da dor crónica parece existir um desequilíbrio nestas vias, nomeadamente na ligação entre o córtex cingulado anterior e a substância cinzenta periaquedutal. Desta forma, a inibição do sinal da dor nos doentes crónicos encontra-se diminuída (60, 61, 63).

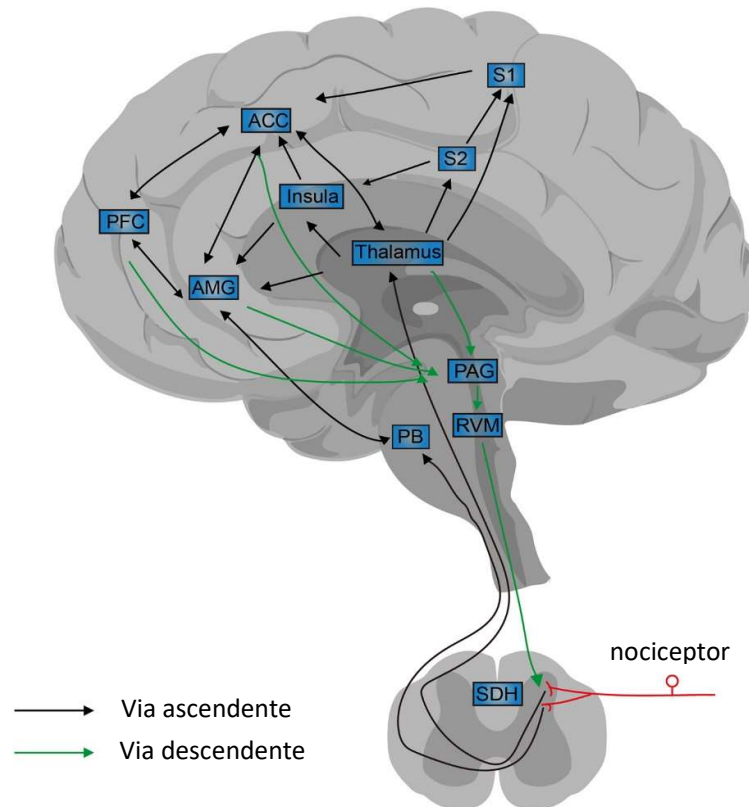


Figura 3 - região do SNC onde a dor é processada, adaptado (61)

Do cérebro começam alguns nervos que se ligam ao corno posterior da medula espinhal. Estes nervos têm como função inibir a resposta da dor dos nervos aferentes ou inibir a saída de uma resposta de dor por parte de neurónios de segunda ordem. Quando o mecanismo da dor é inibido, nesta zona da medula espinhal, é libertada acetilcolina, noradrenalina e serotonina (63).

Nos idosos, o limiar de deteção da dor parece estar aumentado e a sensibilidade para as dores ligeiras diminuído, isto pode levar a mais lesões e a doenças não diagnosticadas. Além disso, a deteção da dor através de estímulos mecânicos parece ser mais sensível e a de estímulos térmicos é menos sensível. No entanto, no caso da dor crónica, esta parece ser menos tolerada. Nos idosos existe, ainda, uma diminuição do número de nervos periféricos, tanto no caso dos mielinizados como nos não mielinizados,

e estes encontram-se mais danificados ou sofreram degeneração. Além disso, os nociceptores podem estar danificados (53, 63).

Terapêutica Farmacológica

A terapêutica da dor crónica está, muitas vezes, associada a diversos efeitos secundários (53). Esta deve ser adaptada ao doente, nomeadamente, à medicação que o doente já toma, com o objetivo de reduzir as interações medicamentosas. Além disso, o tratamento deve começar com uma medicação com menos efeitos tóxicos para o organismo e deve ser, de preferência oral para facilitar a toma por parte do doente (57).

Para a dor crónica, o paracetamol é a primeira escolha quando o idoso apresenta uma dor fraca a moderada, por ser relativamente seguro. Este apresenta alguma hepatotoxicidade, devido, principalmente, a sobredosagens, e é mais indicado quando o doente apresenta dor na lombar ou osteoartrose (57). O seu mecanismo de ação não está totalmente esclarecido, no entanto, sabe-se que este fármaco diminui o número de prostaglandinas e de citocinas pró-inflamatórias e é capaz de inibir a ciclooxigenase, que é responsável pela formação da prostaglandina G/H, que é convertida em outras moléculas pró-inflamatórias e esta diminuição da quantidade de prostaglandinas no SNC dá origem a um efeito antipirético e analgésico. No entanto, ao contrário dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), o paracetamol não atua no local ativo da ciclooxigenase e tem um efeito anti-inflamatório muito reduzido (62, 64).

Os AINEs orais, como o ibuprofeno, naproxeno e diclofenac, são a segunda opção terapêutica podendo ser usados, principalmente, quando o paracetamol já não é eficaz. Estes são mais usados em dores associadas à inflamação, como a artrite reumatoide. Os AINEs apresentam diversos efeitos adversos a nível cardiovascular, nomeadamente na hipertensão, gastrointestinal e renal. Assim, é preciso ter cuidado com a sua administração, principalmente em idosos, e é importante optar-se por uma terapêutica que proteja a nível gastrointestinal. A nível tópico, pode-se optar pelos AINEs nos idosos, pois eles têm efeitos secundários reduzidos, tanto a nível sistémico, como na pele (53, 57). Esta classe de fármacos inibe a enzima ciclooxigenase. Esta enzima apresenta duas isoformas, a ciclooxigenase 1 e a ciclooxigenase 2. Dentro desta classe existem moléculas que inibem as duas enzimas e existem outras que são específicas para um tipo de ciclooxigenase (62).

Para ajudar na dor neuropática e musculoesquelética pode-se optar pela capsaïcina, que reduz a substância P. A capsaïcina pode provocar uma sensação de queimadura no local, especialmente em doentes com psoríase, no entanto é possível reduzir este efeito adverso administrando em doses curtas várias vezes ao dia ou usando um emplastro (57).

Nos idosos, os analgésicos opioides são usados na dor crónica, quando esta é muito intensa e os outros tratamentos se demonstram ineficazes. Os opioides mais fracos, como o tramadol e tapentadol, atuam como inibidores da recaptção da noradrenalina e agonistas do recetor mu-opioide. Os analgésicos opioides apresentam diversos efeitos adversos, no entanto o organismo adapta-se e passa a tolerar estas substâncias depois de algum tempo (57). Os recetores mais fortes podem atuar também em outros recetores como o *kappa*, *delta* e o *sigma*. Os opioides exercem algum efeito tanto a nível pré-sináptico, como a nível pós-sináptico. A nível pré-sináptico, estes fármacos podem inibir os canais de cálcio dos nervos aferentes, responsáveis pela dor. A nível pós-sináptico os opioides podem estimular a atividade dos canais de potássio e, desta forma, o sinal da dor para passar por este local precisa de um potencial de ação maior. No entanto, dependendo dos recetores que são ativados, os efeitos fisiológicos podem variar um pouco. Em termos de efeitos secundários, estes fármacos podem provocar sonolência e tontura, o que no caso dos idosos pode aumentar o número de quedas e, consequentemente, fraturas (53, 62).

Na dor neuropática por vezes podem ser usados antiepiléticos, como a gabapentina, a carbamazepina e pregabalina. No caso da gabapentina é a primeira linha de tratamento para a nevralgia e os outros 2 são usados para a dor neuropática, no entanto é recomendado o seu uso em períodos curtos (57). Estes ligam-se a uma subunidade dos canais de cálcio, o que vai diminuir a libertação de neurotransmissores, como a substância P e o glutamato e no caso dos doentes com dor neuropática, estes canais encontram-se sobre-expressos (62).

Podem ser usados, também, os inibidores de recaptção de noradrenalina e serotonina para a dor neuropática dos idosos. Dentro destes existe, por exemplo, a venlafaxina e a duloxetina. Quanto aos efeitos secundários, os doentes podem apresentar dor abdominal, náusea, tontura e hiponatremia e, no caso da venlafaxina pode haver alguns efeitos cardiovasculares. No entanto, os inibidores de recaptção de noradrenalina e serotonina são no geral bem tolerados (57).

Na neuropatia diabética são usados os antidepressivos tricíclicos, com exceção da amitriptilina que apresenta diversos efeitos secundários para os idosos e por isso deve ser evitada. Quanto aos efeitos adversos destas moléculas, relacionam-se principalmente devido aos efeitos anticolinérgicos e noradrenérgicos (57).

No caso dos antidepressivos tricíclicos e dos inibidores de recaptação de noradrenalina e serotonina, o mecanismo de ação é semelhante. Estes inibem a recaptação de noradrenalina e serotonina e, desta forma, aumentam a quantidade de neurotransmissores na fenda sináptica e, assim, a via descendente do SNC é inibida. No caso dos antidepressivos tricíclicos, estes ainda conseguem atuar a nível colinérgico, β 2-adrenérgico, na histamina, a nível opioide, nos canais de sódio e nos recetores N-metil-D-aspartato (53, 62).

As benzodiazepinas não devem ser usadas para a dor crónica em idosos devido a alguns efeitos adversos, nomeadamente o declínio cognitivo e a tontura (57).

Medidas não-farmacológicas

As medidas não-farmacológicas são outro tipo de medidas que podem ser usadas para melhorar a qualidade de vida do doente. Estas medidas apresentam uma menor quantidade de efeitos adversos, o que é bastante benéfico, especialmente para os idosos (57). Neste tipo de medidas, o farmacêutico comunitário pode ter um papel bastante importante para melhorar a vida do doente.

Uma boa qualidade de sono pode ajudar o doente na dor crónica. Assim, medidas que envolvam técnicas de relaxamento, e a educação para a higiene do sono pode ajudar o doente a passar menos tempo acordado durante a noite e, desta forma, reduz-se a dor crónica. No caso destas medidas não serem suficientes, a toma de medicação que ajude o doente a dormir podem contribuir para a melhoria do sono e da redução da dor crónica (65).

A prática de exercício físico é outra das medidas não farmacológicas que podem ajudar a dor. A prática de exercício-físico para ajudar na dor crónica é recomendado ser realizada com supervisão, especialmente em idosos, e com treinos adequados às características das pessoas. No entanto, devido à relação que esta prática tem com a inflamação e a reparação de tecidos, esta prática é recomendada (66).

Conclusão

Em conclusão, perceber esta doença que afeta muitos dos idosos e as suas implicações pode ajudar a melhorar a intervenção dos farmacêuticos nesta população. Além disso, a compreensão da terapêutica que está a ser adotada para tratar esta doença e os seus efeitos permite perceber melhor possíveis implicações que esta possa ter noutras comorbilidades e, desta forma, é possível melhorar a intervenção no sentido de promover qualidade de vida ao doente.

Conclusão global

O estágio curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas corresponde ao fim do ciclo de estudos. Desta forma, o estágio foi uma experiência extremamente enriquecedora tanto do ponto de vista profissional como pessoal. Estes 6 meses foram muito importantes para consolidação dos conhecimentos adquiridos na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. A interação tanto com a farmácia comunitária como com a farmácia hospitalar foi outro dos aspetos que eu considero relevantes.

O estágio em farmácia comunitária permitiu-me contactar com todas as áreas de atividade de uma farmácia comunitária, nomeadamente o contacto com o utente. Assim, foi uma experiência bastante relevante e que me permitiu contactar com a promoção da saúde. O farmacêutico comunitário tem um papel importante como elemento de ligação entre o doente e o medicamento, o que permite melhorar a adesão à terapêutica. Além disso, contactei diretamente com uma grande diversidade de utentes, os quais tinham necessidades diferentes, o que permite interligar toda a aprendizagem obtida durante o curso, de forma a dar uma resposta rápida, clara e com linguagem adequada para o utente.

Quanto ao estágio em farmácia hospitalar, este revelou-se uma experiência bastante diferente do período em farmácia comunitária. Este permitiu-me contactar com a realidade do farmacêutico hospitalar e, desta forma, perceber a importância que eles têm ao longo de todo o circuito do medicamento dentro da ULSRL. Assim, é possível melhorar os cuidados de saúde prestados aos doentes em todos os serviços da ULSRL. Destaco, ainda, o contacto com os doentes através da farmácia de ambulatório que apresenta uma interação com o doente diferente da farmácia comunitária e o contacto com outros profissionais de saúde, que é realizado numa linguagem mais científica.

Resumindo, o estágio corresponde a uma oportunidade única e enriquecedora. Este permitiu-me consolidar o que foi aprendido ao longo do curso e adquirir novas competências para que me torne um farmacêutico capacitado, tanto em termos profissionais, como humanos.

Bibliografia

1. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nature Reviews Nephrology*. 2020;16(4):223-37.
2. Rossios K, Antza C, Kachtsidis V, Kotsis V. The Modern Environment: The New Secondary Cause of Hypertension? *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(12).
3. UAH - Unidade de Apoio ao Hipertenso. MAPA de 48H [Internet]. [citado em 17 jul 2024]. Disponível em: <https://www.uah.pt/mapa48h.php>.
4. Han B, Chen WZ, Li YC, Chen J, Zeng ZQ. Sleep and hypertension. *Sleep Breath*. 2020;24(1):351-6.
5. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Journal of Hypertension*. 2023;41(12):1874-2071.
6. Burgos-Alonso N, Ruiz Arzalluz MV, Garcia-Alvarez A, Fernandez-Fernandez de Quincoces D, Grandes G. Reproducibility study of nocturnal blood pressure dipping in patients with high cardiovascular risk. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;23(5):1041-50.
7. Teo KK, Rafiq T. Cardiovascular Risk Factors and Prevention: A Perspective From Developing Countries. *Canadian Journal of Cardiology*. 2021;37(5):733-43.
8. Saco-Ledo G, Valenzuela PL, Ruiz-Hurtado G, Ruilope LM, Lucia A. Exercise Reduces Ambulatory Blood Pressure in Patients With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(24):e018487.
9. van Oort S, Beulens JWJ, van Ballegooijen AJ, Grobbee DE, Larsson SC. Association of Cardiovascular Risk Factors and Lifestyle Behaviors With Hypertension. *Hypertension*. 2020;76(6):1971-9.
10. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-57.
11. UAH - Unidade de Apoio ao Hipertenso. Requisição de MAPA de 48H [Internet]. [citado em 17 jul 2024]. Disponível em: <https://www.uah.pt/mapas/mapa-cardiovascular.php>.

12. Sejbuk M, Mironczuk-Chodakowska I, Witkowska AM. Sleep Quality: A Narrative Review on Nutrition, Stimulants, and Physical Activity as Important Factors. *Nutrients*. 2022;14(9).
13. Miletinova E, Buskova J. Functions of Sleep. *Physiol Res*. 2021;70(2):177-82.
14. Hudson AN, Van Dongen HPA, Honn KA. Sleep deprivation, vigilant attention, and brain function: a review. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(1):21-30.
15. Patel AK, Reddy V, Shumway KR, Araujo JF. *Physiology, Sleep Stages*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
16. Cappadona R, De Giorgi A, Di Simone E, Zucchi B, Rodriguez-Borrego MA, Lopez-Soto PJ, et al. Sleep, dreams, nightmares, and sex-related differences: a narrative review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(7):3054-65.
17. Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. *Physiol Rev*. 2013;93(2):681-766.
18. Mamelak M. Nightmares and the Cannabinoids. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2020;18(8):754-68.
19. Lim DC, Najafi A, Afifi L, Bassetti CLA, Buysse DJ, Han F, et al. The need to promote sleep health in public health agendas across the globe. *The Lancet Public Health*. 2023;8(10):e820-e6.
20. Gupta CC, Sprajcer M, Johnston-Devin C, Ferguson SA. Sleep hygiene strategies for individuals with chronic pain: a scoping review. *BMJ Open*. 2023;13(2):e060401.
21. Associação Portuguesa de Sono. O sono é essencial para a nossa saúde [vídeo na Internet]. [citado em 07 ago 2024]. Disponível em: <https://www.apsono.com/pt/centro-de-documentacao/multimedia>.
22. Kullar R, Goldstein EJC, Johnson S, McFarland LV. Lactobacillus Bacteremia and Probiotics: A Review. *Microorganisms*. 2023;11(4).
23. Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, Fox MR. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut*. 2019;68(11):2080-91.
24. Cela L, Brindisi G, Gravina A, Pastore F, Semeraro A, Bringheli I, et al. Molecular Mechanism and Clinical Effects of Probiotics in the Management of Cow's Milk Protein Allergy. *Int J Mol Sci*. 2023;24(12).
25. Sánchez ÓJ, Barragán PJ, Serna L. Review of Lactobacillus in the food industry and their culture media. *Revista Colombiana de Biotecnología*. 2019;21(2):63-76.

26. Ali MA, Kamal MM, Rahman MH, Siddiqui MN, Haque MA, Saha KK, et al. Functional dairy products as a source of bioactive peptides and probiotics: current trends and future prospectives. *J Food Sci Technol*. 2022;59(4):1263-79.
27. Leis R, de Castro MJ, de Lamas C, Picáns R, Couce ML. Effects of Prebiotic and Probiotic Supplementation on Lactase Deficiency and Lactose Intolerance: A Systematic Review of Controlled Trials. *Nutrients*. 2020;12(5).
28. Ahn S-I, Kim MS, Park DG, Han BK, Kim YJ. Effects of probiotics administration on lactose intolerance in adulthood: A meta-analysis. *Journal of Dairy Science*. 2023;106(7):4489-501.
29. SNS - Portal do SNS. Unidade Local de Saúde da Região de Leiria, EPE [Internet]. SNS - Portal do SNS; 2024 [citado em 10 jun 2024]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/entidades-de-saude/unidade-local-de-saude-da-regiao-de-leiria/>.
30. Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar - Capítulo B: Aquisição e Armazenamento [Internet]. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos; 2021 [citado em 14 ago 2024]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2024/www/publicacoes/normas/elaboracao_e_controlo/mbpfh_b_aquisicao_e_armazenamento.pdf.
31. Ministérios da Economia, das Corporações e Previdência Social e da Saúde e Assistência. Portaria nº 53/71 de 3 de fevereiro de 1971: Regulamento Geral de Segurança e Higiene do Trabalho nos Estabelecimentos Industriais. *Diário do Governo* n.º 28/1971, Série I de 3 de fev de 1971.
32. INFARMED - Formulário Nacional de Medicamentos. Paclitaxel [Internet]. Lisboa: Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.; 2024 [citado em 18 jun 2024]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/#/FichaMedicamento/Paclitaxel>.
33. Accord Healthcare S.L.U. Paclitaxel Accord 6 mg/ml Concentrado para solução para perfusão: Resumo das Características do Medicamento (aprovado em 29-09-2023 INFARMED). Barcelona: Accord Healthcare S.L.U.; 2023.
34. Generis Farmacêutica, S. A. Paclitaxel Aurovitas 6 mg/ml concentrado para solução para perfusão: Resumo das Características do Medicamento (aprovado em 09-12-2020 INFARMED). Amadora: Generis Farmacêutica, S.A.; 2020.

35. Fresenius Kabi Pharma Portugal, Lda. Paclitaxel Kabi 6 mg/ml concentrado para solução para perfusão: Resumo das Características do Medicamento (aprovado em 10-03-2021 INFARMED). Santiago de Besteiros: Fresenius Kabi Pharma Portugal, Lda.; 2021.
36. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Abraxane 5 mg/ml pó para dispersão para perfusão: Resumo das Características do Medicamento. Dublin: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG.
37. ratiopharm GmbH. Pazenir 5 mg/ml pó para dispersão para perfusão: Resumo das Características do Medicamento. Ulm: ratiopharm GmbH.
38. Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde. Despacho Conjunto n.º 1051/2000, de 30 de outubro: Registo de medicamentos derivados de plasma. Diário da República n.º 251/2000, Série II de 30 de out de 2000.
39. Ministério da Saúde. Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho 1998: Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos. Diário do Governo, n.º 216/1998, Série II de 18 de Setembro de 1998.
40. Cani PD. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. Gut. 2018;67(9):1716-25.
41. Minerbi A, Shen S. Gut Microbiome in Anesthesiology and Pain Medicine. Anesthesiology. 2022;137(1):93-108.
42. Cheng LH, Liu YW, Wu CC, Wang S, Tsai YC. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. J Food Drug Anal. 2019;27(3):632-48.
43. Mohr AE, Jäger R, Carpenter KC, Kerkick CM, Purpura M, Townsend JR, et al. The athletic gut microbiota. J Int Soc Sports Nutr. 2020;17(1):24.
44. Guo H, Gibson SA, Ting JPY. Gut microbiota, NLR proteins, and intestinal homeostasis. J Exp Med. 2020;217(10).
45. Kuziel GA, Rakoff-Nahoum S. The gut microbiome. Current Biology. 2022;32(6):R257-R64.
46. Góralczyk-Bińkowska A, Szmajda-Krygier D, Kozłowska E. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Psychiatric Disorders. Int J Mol Sci. 2022;23(19).
47. Ross K. Psychobiotics: Are they the future intervention for managing depression and anxiety? A literature review. Explore (NY). 2023;19(5):669-80.

48. Dinan TG, Borre YE, Cryan JF. Genomics of schizophrenia: time to consider the gut microbiome? *Molecular Psychiatry*. 2014;19(12):1252-7.
49. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological Reviews*. 2019;99(4):1877-2013.
50. Witkowski M, Weeks TL, Hazen SL. Gut Microbiota and Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2020;127(4):553-70.
51. Belli M, Barone L, Longo S, Prandi FR, Lecis D, Mollace R, et al. Gut Microbiota Composition and Cardiovascular Disease: A Potential New Therapeutic Target? *Int J Mol Sci*. 2023;24(15).
52. Yang Z, Wang Q, Liu Y, Wang L, Ge Z, Li Z, et al. Gut microbiota and hypertension: association, mechanisms and treatment. *Clin Exp Hypertens*. 2023;45(1):2195135.
53. Dagnino APA, Campos MM. Chronic Pain in the Elderly: Mechanisms and Perspectives. *Front Hum Neurosci*. 2022;16:736688.
54. Tinnirello A, Mazzoleni S, Santi C. Chronic Pain in the Elderly: Mechanisms and Distinctive Features. *Biomolecules*. 2021;11(8).
55. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. Chronic pain (primary and secondary) in over 16s: assessment of all chronic pain and management of chronic primary pain. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2021.; 2021.
56. Domenichiello AF, Ramsden CE. The silent epidemic of chronic pain in older adults. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;93:284-90.
57. Ali A, Arif AW, Bhan C, Kumar D, Malik MB, Sayyed Z, et al. Managing Chronic Pain in the Elderly: An Overview of the Recent Therapeutic Advancements. *Cureus*. 2018;10(9):e3293.
58. Courtney CA, Fernández-de-Las-Peñas C, Bond S. Mechanisms of chronic pain - key considerations for appropriate physical therapy management. *J Man Manip Ther*. 2017;25(3):118-27.
59. Di Maio G, Villano I, Ilardi CR, Messina A, Monda V, Iodice AC, et al. Mechanisms of Transmission and Processing of Pain: A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023;20(4):3064.
60. Shi Y, Wu W. Multimodal non-invasive non-pharmacological therapies for chronic pain: mechanisms and progress. *BMC Med*. 2023;21(1):372.

61. Yao D, Chen Y, Chen G. The role of pain modulation pathway and related brain regions in pain. *Reviews in the Neurosciences*. 2023;34(8):899-914.
62. Queremel Milani DA, Davis DD. *Pain Management Medications*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
63. Karp JF, Shega JW, Morone NE, Weiner DK. Advances in understanding the mechanisms and management of persistent pain in older adults. *Br J Anaesth*. 2008;101(1):111-20.
64. Freo U, Ruocco C, Valerio A, Scagnol I, Nisoli E. Paracetamol: A Review of Guideline Recommendations. *J Clin Med*. 2021;10(15).
65. Haack M, Simpson N, Sethna N, Kaur S, Mullington J. Sleep deficiency and chronic pain: potential underlying mechanisms and clinical implications. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(1):205-16.
66. González-Devesa D, Varela S, Sanchez-Lastra MA, Ayán C. Nordic Walking as a Non-Pharmacological Intervention for Chronic Pain and Fatigue: Systematic Review. *Healthcare (Basel)*. 2024;12(12).

Anexos

Anexo 1 – Ficha Técnica de citotóxicos - Paclitaxel

PACLITAXEL	Mecanismo ação	Citotóxico que interfere com a tubulina				
	FNM	Indicação	Justificação	Switch	Linha	Alternativa terapêutica
		<i>Off Label:</i> - Tratamento em associação com a carboplatina, em 1ª linha ou adjuvante. - Em 2ª linha ou subsequentes na doença recorrente ou em associação com ifosfamida (no carcinosarcoma)	Sim	-	-	-
		carcinoma da mama - Alternativa à continuação do tratamento com antraciclinas e ciclofosfamida como terapêutica adjuvante dos doentes com carcinoma da mama com gânglios positivos. - Em associação com antraciclinas ou transtuzumab é indicado para o tratamento do carcinoma da mama avançado ou metastático em doentes com uma expressão excessiva dos recetores 2 do fator de crescimento epidérmico humano a um nível 3+ e para os quais o tratamento com antraciclinas não é adequado. - Em monoterapia é indicado para o tratamento do carcinoma da mama metastático em doentes adultos que falharam a terapêutica de primeira linha para a doença metastática (por exemplo, 5-fluoruracilo, capecitabina, vinorelbina, docetaxel) e para os quais a terapêutica padrão com antraciclina não é indicada.	Não	Não	N.A.	Docetaxel
		Em associação com a cisplatina, tratamento do carcinoma do ovário avançado ou com doença residual (> 1 cm) após laparotomia inicial.	Não	-	1ª	-

		Em 2ª linha para o tratamento do carcinoma metastático do ovário após insucesso da terapêutica padrão contendo platina				
		<i>Off Label:</i> - Em associação com gencitabina, na 1ª linha de doentes com cancro da bexiga metastizado, não elegíveis para cisplatina - Em monoterapia ou em associação com gemcitabina, na 2ª linha de doentes com cancro da bexiga metastizado - Em regimes de quimioterapia radiosensibilizante, em monoterapia ou associado a cisplatina	Sim	-	1ª	Gencitabina, gencitabina + carboplatina ou gencitabina + carboplatina + doxorubicina (se boa função renal)
			Sim	-	2ª	Pembrolizumab, docetaxel (<i>off label</i>) ou gencitabina (<i>off label</i>)
Outras indicações RCM	cancro de pulmão de não-pequenas células, Sarcoma de Kaposi relacionado a imunodeficiência adquirida.					
Dose	175 ou 220mg/m ² em 3 horas a cada 3 semanas; 135mg/m ² em 24 horas a cada 3 semanas; 100mg/m ² em 3 horas a cada 2 semanas; 80mg/m ² em 1 hora 1 vez por semana.					
Apresentações comercializadas	Paclitaxel Accord ^{MG} / Accord Healthcare, S.L.U./ Concentrado para solução para perfusão 6 mg/ml, frascos de 5ml, 16.7ml ou 50ml	Paclitaxel Aurovitas ^{MG} / Generis Farmacêutica, S.A. / Concentrado para solução para perfusão 6 mg/ml, frascos de 5ml, 16.7ml ou 50ml	Paclitaxel Kabi ^{MG} / Fresenius Kabi Pharma Portugal, Lda. / Concentrado para solução para perfusão 6 mg/ml, frascos de 5ml, 16.7ml ou 50ml			
Forma farmacêutica	solução límpida, incolor a ligeiramente amarelada, isenta de partículas visíveis; pH: 3,0 – 5,5	Solução límpida, incolor a amarela clara, ligeiramente viscosa; pH: 3,3 - 4,3	Solução transparente, ligeiramente amarelada.			
Diluição	solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%, em solução injetável de dextrose a 5%, em solução injetável de dextrose a 5% e de cloreto de sódio a 0,9% ou em solução injetável de dextrose a 5% em Solução de Ringer até perfazer uma concentração final de 0,3 mg/ml a 1,2 mg/ml.					

	Estabilidade frasco após abertura	28 dias a 25°C	
	Estabilidade	7 dias quando diluída em solução com dextrose a 5% e 14 dias quando diluída em solução injetável de cloreto de sódio a 0,9%, à temperatura ambiente	24h a 25°C
	Incompatibilidades	A preparação, conservação e administração de paclitaxel diluído devem ser efetuadas utilizando equipamento sem PVC (o óleo de rícino polioxetilado 35 pode provocar a lixiviação do DEHP dos recipientes PVC). Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos	
	Observações	Usar filtro $\leq 0,22 \mu\text{m}$ para soluções. Todos os doentes têm de ser pré-medicados com corticosteroides, anti-histamínicos e antagonistas dos recetores H2 antes da administração de Paclitaxel.	
	Bibliografia	• Infarmed - Formulário Nacional de Medicamentos. (n.d.). Extranet.infarmed.pt. • RCM. Infomed. (n.d.). Extranet.infarmed.pt.	

Revisto a 18/06/2024

Anexo 2 – Ficha Técnica de citotóxicos - Paclitaxel Albumina

PACLITAXEL ALBUMINA

Mecanismo ação	Citotóxico que interfere com a tubulina				
FNM	Indicação	Justificação	Switch	Linha	Alternativa terapêutica
	Em associação com a gemcitabina, no tratamento de primeira linha de doentes adultos com adenocarcinoma metastático do pâncreas, com utilização restrita a doentes com níveis de bilirrubina total até 1,5 vezes o limite superior do normal (ULN), incluindo após colocação de stent; idade inferior a 75 anos.	Sim	Não	1ª	Gemcitabina
Outras indicações RCM	cancro de pulmão de não-pequenas células, carcinoma da mama metastático				
Dose	100 ou 125mg/m² em 30 min nos dias 1, 8, 15 dos ciclos; 260mg/m² em 30 min a cada 3 semanas				
Apresentações comercializadas	Abraxane®/ Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG/ Pó para suspensão para perfusão 5 mg/ml, frasco de 100mg	Pazenir ^{MG} / Ratiopharm GmbH / Pó para suspensão para perfusão 5mg/ml, frasco de 100mg			
Forma farmacêutica	Pó de cor branca a amarelada				
Diluição	Reconstituir lentamente (pelo menos 1min) 20 ml de solução para perfusão de cloreto de sódio 0,9% para as paredes interiores do frasco para injetáveis (não deve ser injetada diretamente sobre o pó, dado que isto resultará na formação de espuma). Deixar o frasco para injetáveis em posição vertical por um mínimo de cinco minutos para garantir a humedificação adequada do sólido. Depois, rodar suavemente e/ou inverter o frasco para injetáveis lentamente durante pelo menos dois minutos até à redispersão completa de todo o pó. Caso ocorra a formação de espuma ou aglomerados, deixar a dispersão em posição vertical durante pelo menos quinze minutos, até que a espuma desapareça. A redispersão tem um aspeto leitoso e homogéneo. O volume total exato da dispersão de 5 mg/ml necessária para o doente deve ser calculado e a quantidade apropriada de paclitaxel reconstituído deve ser injetada num saco para perfusão intravenosa, vazio, esterilizado, em PVC ou não.				

	Estabilidade frasco após abertura	Dispersão reconstituída no frasco: 24 horas a 2°C-8°C, protegida da Luz;
	Estabilidade	dispersão reconstituída em saco de perfusão: 24 horas a 2°C-8°C e, subsequentemente, durante 4 horas a 25°C, protegida da luz.
	Incompatibilidades	Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos
	Observações	Usar filtro 15 µm para administrar dispersões reconstituídas (Hospital de Dia). As formulações que incluem albumina vêm o transporte caveolar transendotelial aumentado por mediação do recetor gp-60 da albumina, havendo maior acumulação de paclitaxel na área do tumor devido à proteína de ligação à albumina, proteína ácida secretada e rica em cisteína.
	Bibliografia	• Infarmed - Formulário Nacional de Medicamentos. (n.d.). Extranet.infarmed.pt. • RCM. Infomed. (n.d.). Extranet.infarmed.pt.

Revisto a 18/06/2024



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

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

2023 - 2024