



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Isaura Filipa Tavares Correia

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Isaura Filipa Tavares Correia

Farmácia Ferreira da Silva

15 de janeiro de 2024 a 30 de abril de 2024
1 a 12 de julho de 2024

Unidade Local de Saúde de Santo António

2 de maio de 2024 a 28 de junho de 2024

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

Orientador: Professor Doutor Paulo Lobão

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Luísa Álvares, Dra. Sara Madureira, Dra. Sofia Pontes

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Ângela Campos

Setembro de 2024

Declaração de Integridade

Declaro que o presente relatório é de minha autoria, não foi total nem parcialmente utilizado previamente noutro curso ou unidade curricular, desta ou de outra instituição, e que a informação 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, 12 de setembro de 2024

Isaura Filipa Tavares Correia

Resumo

O presente relatório é referente ao estágio curricular realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com a duração de 6 meses. O estágio em Farmácia Comunitária foi realizado na Farmácia Ferreira da Silva de 15 de janeiro de 2024 a 30 de abril de 2024 e de 1 a 12 de julho de 2024 e o estágio em Farmácia Hospitalar foi realizado na Unidade Local de Saúde de Santo António entre maio e junho de 2024.

O relatório aborda primeiramente uma breve descrição dos locais de estágio e as atividades realizadas em cada um deles, já a segunda parte é destinada ao desenvolvimento científico de dois temas com importante relevância na Farmácia Comunitária.

Relativamente ao estágio em Farmácia Comunitária as atividades realizadas foram a preparação de um medicamento manipulado, a solução de minoxidil a 5%, um dos manipulados mais preparados na farmácia para o tratamento da alopecia, o aconselhamento de probióticos aquando da dispensa de um antibiótico e a preparação individualizada de medicação.

No que diz respeito ao estágio em Farmácia Hospitalar as atividades realizadas foram a elaboração de uma ficha de novo medicamento relativo ao fármaco casimersen, um oligonucleótido antisense utilizado no tratamento da Distrofia Muscular de Duchenne, a análise de uma prescrição para o tratamento do cancro colorretal metastizado na qual foi prescrito o regime FOLFIRI + Bevacizumab, e a prevenção da nefropatia induzida por contraste.

Na segunda parte do relatório, o primeiro tema científico é referente ao uso prolongado dos inibidores da bomba de protões, fármacos que têm vindo a ser utilizados sem uma indicação clara e cujo mau uso pode levar a graves consequências. Neste contexto, o Farmacêutico assume um importante papel no correto aconselhamento destes fármacos e no acompanhamento dos doentes que efetivamente têm indicação para realizarem esta terapêutica de forma prolongada. O segundo tema incide sobre a terapêutica inalatória no tratamento da asma, especificamente na combinação de um corticosteroide com o formoterol como terapêutica de alívio em alternativa à utilização dos agonistas adrenérgicos β_2 de curta duração de ação. Este tema aborda também a relevância da MART, uma estratégia terapêutica que combina a terapêutica de controlo e de alívio da asma num só inalador.

Agradecimentos

Após 5 anos dou como concluída esta grande etapa que foi o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Este momento simboliza o término de um ciclo cheio de desafios e aprendizagem, de momentos e experiências que não ficarão esquecidos. Não se trata apenas do fim de uma etapa, mas também do início de uma nova fase cheia de oportunidades. Não poderia deixar de agradecer a todos aqueles que contribuíram para este percurso.

Primeiramente agradecer à Faculdade de Farmácia do Porto que me acolheu durante estes 5 anos e a todo o pessoal docente por me proporcionarem uma formação de excelência através do conhecimento partilhado, do incentivo contínuo e do rigor académico que contribuíram significativamente para o meu crescimento profissional e pessoal. Um agradecimento ao meu orientador de estágio, o professor Dr. Paulo Lobão, pela sua disponibilidade.

À Farmácia Ferreira da Silva por tão bem me acolher e por todos os momentos de aprendizagem. Um agradecimento especial à diretora técnica, Dra. Susana Matos, por proporcionar a realização deste estágio. À minha monitora de estágio, a Dra. Ângela Campos, por toda a dedicação, paciência e prontidão em ajudar durante todo o meu processo de formação, à Dra. Filomena Almeida e à Dra. Carolina Mesquita por também acompanharem este percurso. Não posso deixar de agradecer à restante equipa pela excelente receção, acolhimento e por todo o conhecimento partilhado. Não tenho dúvidas que este estágio contribuiu de uma forma extremamente positiva para a minha formação profissional, mas também para o meu enriquecimento pessoal.

À Unidade Local de Saúde de Santo António, em particular à diretora técnica dos Serviços Farmacêuticos, Dra. Patrocínia Rocha e às monitoras de estágio, Dra. Luísa Álvares, Dra. Sara Madureira e Dra. Sofia Pontes, pela disponibilidade e atenção dispensada ao longo de todo o estágio. Agradecer também à restante equipa pelo conhecimento partilhado e por me mostrarem a importância do Farmacêutico Hospitalar.

Aos meus pais e restante família, por me proporcionarem a oportunidade de estudar na faculdade e por sempre me apoiarem e me direcionarem no caminho certo.

À minha amiga Inês, um obrigada por todo o apoio, companheirismo e amizade dentro e fora da faculdade. Sem ela este percurso não teria sido tão especial e memorável.

Aos meus amigos um especial obrigada por cada palavra de incentivo, por cada momento de descontração e por cada gesto de amizade que ajudou a atenuar a pressão da faculdade.

Este percurso não teria sido o mesmo sem o apoio e o incentivo de todos vocês!

Índice geral

<i>Declaração de Integridade</i>	<i>iii</i>
<i>Resumo.....</i>	<i>iv</i>
<i>Agradecimentos.....</i>	<i>v</i>
<i>Índice de Figuras.....</i>	<i>vii</i>
<i>Índice de Tabelas</i>	<i>vii</i>
<i>Índice de Anexos</i>	<i>vii</i>
<i>Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.</i>	<i>viii</i>
<i>Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular</i>	<i>1</i>
<i>SECÇÃO A – Farmácia Comunitária.....</i>	<i>1</i>
1-Contextualização do estágio curricular.....	1
2-Cronograma e sua explicação.....	2
3-Exemplo de atividades desenvolvidas	4
Atividade 1 - Preparação de um manipulado: solução de minoxidil a 5%	4
Atividade 2 - Aconselhamento de probióticos aquando da dispensa de um antibiótico	6
Atividade 3 – PIM: Preparação Individualizada de Medicação.....	8
<i>SECÇÃO B –Farmácia Hospitalar.....</i>	<i>10</i>
1-Contextualização do estágio curricular.....	10
2-Cronograma e sua explicação.....	11
Atividade 1 - Casimersen: oligonucleótido antisense utilizado no tratamento da distrofia muscular de Duchenne (DMD).....	13
Atividade 2 - Análise de uma prescrição para o tratamento do cancro colorretal metastizado: FOLFIRI + Bevacizumab.....	15
Atividade 3 - Prevenção de nefropatia induzida por contraste (NIC)	17
<i>PARTE 2 – Temas de desenvolvimento</i>	<i>20</i>
Tema 1 – Uso prolongado dos inibidores da bomba de protões	20
Tema 2 - Terapêutica inalatória na asma: uso de ICs/formoterol como terapêutica de alívio em alternativa aos SABA.....	30
<i>Conclusão global.....</i>	<i>40</i>

Índice de Figuras

Figura 1: Descrição das 3 fases do ciclo capilar: anagése, catagénese e telogénese

Figura 2: Mecanismo de ação dos inibidores da bomba de prótons

Figura 3: Microbiota intestinal em condições fisiológicas e durante o tratamento com IBPs

Figura 4: Mecanismo de regulação do ácido gástrico pela gastrina

Figura 5. Patogénese da asma

Índice de Tabelas

Tabela 1. Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio em Farmácia Comunitária

Tabela 2. Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio em Farmácia Hospitalar

Tabela 3: Regimes terapêuticos de acordo com o grau de asma segundo as diretrizes da GINA 2024

Índice de Anexos

Anexo 1. Formações realizadas durante o estágio em Farmácia Comunitária na Farmácia Ferreira da Silva

Anexo 2. Ficha de preparação da solução de minoxidil a 5%

Anexo 3. Apresentação sobre as vantagens da Preparação Individualizada de Medicação

Anexo 4. Ficha de novo medicamento: Casimersen

Anexo 5. Prescrição de tratamento de quimioterapia

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

AINEs- Anti-Inflamatórios Não Esteroides

AMPc - Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico

APF- Armazém de Produtos Farmacêuticos

AUE – Autorização de Utilização Excepcional

CFT – Comissão de Farmácia e Terapêutica

CICA- Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório

CMIN - Centro Materno-Infantil do Norte Albino Aroso

DIDDU- Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

DMD- Distrofia Muscular de Duchenne

DRC – Doença Renal Crónica

ECL cells – Enterochromaffin – like cells - Células do Tipo Enterocromafim

FdUMP - 5-fluoro-2'-desoxiuridina-5'-monofosfato

FEFO – First Expired First Out

FEV 1 - Forced Expiratory Volume in the First Second - Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo

GINA - Global Initiative for Asthma – Iniciativa Global para a Asma

IBPs – Inibidores da Bomba de Protões

ICs – Inhaled Corticosteroids - Corticosteroides Inalados

IgE – Imunoglobulina E

IL – Interleucina

INF- γ - Interferão gama

LABA – Long-Acting Beta Agonists - Agonistas Adrenérgicos β_2 de Longa Duração de Ação

LAMA – Long-Acting Muscarinic Antagonists - Antagonistas Muscarínicos de Longa Duração de Ação

LRA – Lesão Renal Aguda

MART – Maintenance and Reliever Therapy - Terapêutica de Controlo e Alívio

MNSRM- Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

NF- κ B – Nuclear Factor Kappa B- Fator Nuclear Kappa B

NIA – Nefrite Intersticial Aguda

NIC – Nefropatia Induzida por Contraste

PAC – Pneumonia Adquirida na Comunidade

PFE – Pico de Fluxo Expiratório

PIM – Preparação Individualizada de Medicação

PRMs – Problemas Relacionados com Medicamentos

ROS – Reactive Oxygen Species - Espécies Reativas de Oxigénio

SABA – Short-Acting Beta Agonists - Agonistas Adrenérgicos β_2 de Curta Duração de Ação

SAMA- Short-Acting Muscarinic Antagonists - Antagonistas Muscarínicos de Curta Duração de Ação

SF – Serviços Farmacêuticos

SIBO – Small Intestinal Bacterial Overgrowth - Supercrescimento Bacteriano no Intestino Delgado

Th1 – T-helper 1

Th2 – T-helper 2

TRPM6 – Transient Receptor Potential Melastatin 6 - Potencial Recetor Transitório Melastatina 6

TRPM7 - Transient Receptor Potential Melastatin 7 - Potencial Recetor Transitório Melastatina 7

TS - Timidolato Sintetase

UEC- Unidade de Ensaio Clínicos

UF- Unidade de Farmacotecnia

UFA - Unidade de Farmácia de Ambulatório

UFO - Unidade de Farmácia Oncológica

ULSSA - Unidade Local de Saúde de Santo António

VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor - Fator de Crescimento Endotelial Vascular

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular em Farmácia Comunitária foi realizado na Farmácia Ferreira da Silva de 15 de janeiro de 2024 a 30 de abril de 2024 e de 1 a 12 de julho de 2024. A Farmácia Ferreira da Silva tem-se dedicado à mais de meio século a servir os seus clientes e a comunidade, sempre comprometida com o objetivo de promover a saúde e o bem-estar. Ao longo destes anos tem mantido um foco constante na aprendizagem e na melhoria contínua, tanto dos seus processos quanto dos seus colaboradores.

A Farmácia localiza-se no Centro Comercial Norte Shopping, loja 140, 4460-996 Senhora da Hora, Matosinhos, no distrito do Porto, e encontra-se sob a direção técnica da Dra. Susana Matos. O horário de funcionamento é de segunda a sábado das 10h às 23h e ao domingo das 10h às 20h. Relativamente à organização da farmácia, esta encontra-se dividida em três pisos: no piso -1 encontra-se o robot de dispensa de medicamentos e o armazém com os restantes produtos organizados por secções; o piso 0 diz respeito à área de atendimento ao público, onde se localiza também o gabinete de enfermagem, podologia e nutrição; por fim, no piso 1 encontra-se o laboratório de manipulados e salas de reunião e formação. A localização estratégica e as consideráveis dimensões conferem a esta farmácia um posicionamento sociogeográfico proeminente, resultando numa notável afluência de clientes com perfis de compra diversos e distintos, o que permite desenvolver competências e capacidades muito úteis para o futuro profissional.

A Farmácia Ferreira da Silva, para além do aconselhamento e dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), disponibiliza inúmeros serviços entre os quais serviço de enfermagem, onde realizam todos os cuidados primários de enfermagem, administração de injetáveis, vacinação, determinação de parâmetros bioquímicos e também furação de orelhas. Neste serviço de enfermagem é utilizado o *Cobas*, um sistema de análise sanguínea que permite a avaliação do perfil lipídico (*Cobas LP*) e hemoglobina glicada (*Cobas HbA1c*) e também o equipamento *Urisys*, um teste rápido à urina que permite a identificação de alguns componentes anormais sugestivos de infeção urinária. Dispõe também de serviços de podologia, nutrição (dieta *Easyslim*, mas também nutrição funcional mais focada nas características e patologias do doente), aconselhamento veterinário, medicamentos manipulados e serviços de dermocosmética. Para além de todos estes serviços,

a farmácia conta também com um site online, encomendas ao domicílio (Porto, Maia, Matosinhos e Vila do Conde) e uma parceria com a Unilabs.

A equipa da Farmácia Ferreira da Silva é composta por 18 farmacêuticos (onde estão incluídos 3 prestadores de serviços, a diretora técnica e 3 farmacêuticas adjuntas substitutas), 6 técnicos auxiliares de farmácia, 2 conselheiras de dermocosmética, 2 enfermeiras, 1 responsável pela formação e desenvolvimento profissional, 4 administrativos (incluindo um prestador de serviços), 1 *marketer* e gestor de *E-commerce* e 1 gestor de *E-commerce*. A orientação do estágio curricular foi da responsabilidade da Dra. Ângela Campos, mas toda a equipa contribuiu para este processo de formação.

2-Cronograma e sua explicação

Tabela 1. Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio em Farmácia Comunitária

Atividades desenvolvidas	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Julho
Receção e conferência de encomendas					
<i>Picking</i> e reposição em loja					
Controlo de prazos de validade					
Observação e conferência de receituário					
Observação e preparação de medicamentos manipulados					
Atividade 1 - “Preparação de um medicamento manipulado: solução de minoxidil a 5%”					
Observação de atendimento ao público					
Atendimento ao público com supervisão					
Atendimento autónomo ao público					
Atividade 2 - “Aconselhamento de probióticos aquando da dispensa de um antibiótico”					

Formação contínua					
Atividade 3 - “PIM: Preparação Individualizada de Medicação”					

Na tabela acima encontram-se detalhadas as principais atividades desenvolvidas durante o estágio curricular na Farmácia Ferreira da Silva. Desde o início do estágio foram desenvolvidas atividades de *backoffice* tais como o *picking*, que consiste na recolha dos diferentes medicamentos e outros produtos de saúde do armazém e posterior arrumação nos respetivos lineares da farmácia segundo o conceito FEFO (*First Expired First Out*) e o controlo de validade. Durante o mês de fevereiro foi iniciada outra tarefa de *backoffice*, a realização, receção e conferência de encomendas. Estas atividades permitiram uma rápida familiarização com a organização da farmácia e um amplo conhecimento acerca dos medicamentos e outros produtos de saúde nela comercializados. Ainda durante os primeiros meses de estágio foi realizada a observação e conferência de receituário no que diz respeito a receitas manuais e materializadas e ainda a verificação de informação relativa aos psicotrópicos. Foi também possível conhecer todo o processo de faturação através da observação e da leitura do “Manual de Faturação da Farmácia Ferreira da Silva”.

Durante as primeiras semanas de estágio foi possível observar o funcionamento do laboratório de manipulados seguindo, nas semanas subsequentes, com a preparação de medicamentos manipulados de forma autónoma, nomeadamente o creme de isotretinoína a 0,05% e a solução de minoxidil a 5%, sendo realizada neste contexto a atividade 1 “Preparação de um medicamento manipulado: solução de minoxidil a 5%”.

A observação de atendimento ao público foi também uma atividade realizada desde o início do estágio permitindo um maior contacto com o sistema informático utilizado, o *PHC da Logitools*, o que se mostrou bastante útil na progressão para o atendimento autónomo. Esta progressão processou-se de forma gradual, primeiramente com atendimentos supervisionados e posteriormente com atendimentos autónomos. Durante os atendimentos realizados surgiu a atividade 2 “Aconselhamento de probióticos aquando da dispensa de um antibiótico”.

No mês de julho foi realizada a atividade 3 “PIM: Preparação Individualizada de Medicação”, na qual foi apresentada uma formação interna à equipa da farmácia sobre as vantagens deste serviço e de como o aconselhar aos doentes.

Durante todo o estágio foram realizadas diversas formações, quer em formato online quer em formato presencial, que se encontram detalhadas no Anexo 1. A formação contínua contou também com a realização de vários protocolos relativos a temas pertinentes na Farmácia Comunitária na plataforma *Academia Holon*.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1 - Preparação de um medicamento manipulado: solução de minoxidil a 5%

Contextualização:

A Farmácia Ferreira da Silva dispõe de um laboratório provido de todos os equipamentos obrigatórios necessários para a preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados, segundo a Deliberação nº 1500/2004 de 7 de dezembro (1). No laboratório, a farmácia prepara soluções, pomadas, suspensões e incorporações em bases, sendo que todos os medicamentos manipulados são preparados de acordo com as Boas Práticas a Observar na Preparação de Medicamentos Manipulados em Farmácia de Oficina e Hospitalar. Neste contexto, um dos medicamentos manipulados mais solicitados nesta farmácia é a solução de minoxidil a 5%.

Desenvolvimento:

O minoxidil é um fármaco vasodilatador desenvolvido inicialmente como anti-hipertensor quando usado por via oral, no entanto, quando aplicado no couro cabeludo, sob a forma de solução, verificou-se que estimulava o crescimento capilar devido ao seu efeito secundário de hipertricose (2). Sendo assim, o minoxidil é utilizado no tratamento da alopecia androgénica, alopecia areata e também é utilizado como adjuvante no transplante de cabelo(3).

O minoxidil atua ao nível do folículo capilar estimulando o crescimento epitelial do folículo, uma vez que, quando em contacto com a pele é convertido no seu metabolito ativo, o sulfato de minoxidil, pelas sulfotransferases presentes no couro cabeludo, que provoca o relaxamento dos canais de potássio do músculo liso promovendo a perfusão do folículo piloso e consequentemente o seu crescimento (2,4). A figura 1 descreve as 3 fases do ciclo capilar, sendo que o minoxidil vai encurtar a telogénese, fase do ciclo capilar onde ocorre uma inatividade total do folículo piloso, levando a uma transição mais rápida para a anagénesse e prolongando a duração desta fase de crescimento, resultando no aumento do comprimento e espessura do cabelo (2,5).

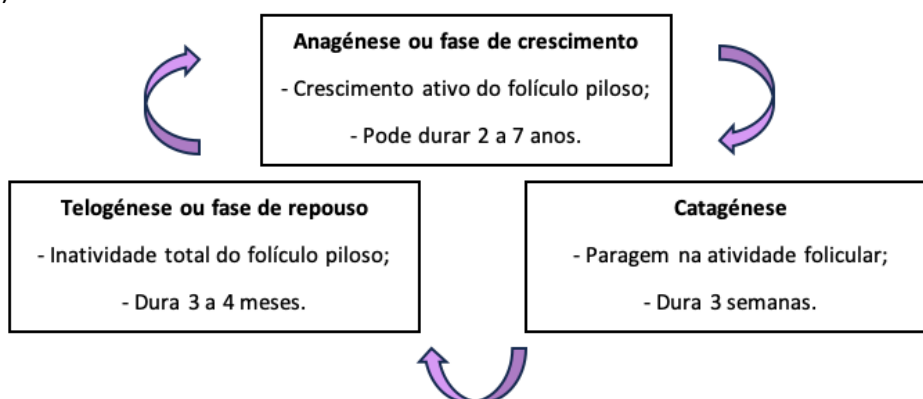


Figura 1: Descrição das 3 fases do ciclo capilar: anagénesse, catagénesse e telogénese (5)

O veículo utilizado na preparação deste manipulado é uma solução hidro-alcoólica, no entanto, e uma vez que o minoxidil apresenta pouca solubilidade em água este é primeiramente incorporado em propilenoglicol, no qual apresenta uma maior solubilidade, e posteriormente incorporado na solução hidro-alcoólica (6). A preparação deste manipulado envolve dois passos cruciais, sendo o primeiro a completa incorporação do minoxidil no propilenoglicol, realizada em almofariz de vidro, e a completa dissolução deste no veículo por meio de uma agitação vigorosa (3). No final, a solução, após filtração, deve apresentar-se límpida, incolor e com odor característico a álcool, sendo de seguida acondicionada em frasco de vidro âmbar do tipo III bem fechado e devidamente rotulado (3). Quando conservada nestas condições e à temperatura ambiente a solução de minoxidil a 5% apresenta uma validade de 2 meses (3). No Anexo 2 encontra-se a ficha de preparação da solução de minoxidil a 5%.

Esta solução deve ser aplicada duas vezes por dia, de manhã e à noite, na área afetada do couro cabeludo sob uma camada fina de modo a cobrir toda área a tratar (3). Os resultados iniciais do minoxidil tornam-se aparentes após aproximadamente 8 semanas do início do tratamento, com os efeitos máximos a serem atingidos por volta dos 4 meses (2). Importante ressaltar que a dose diária máxima de 2 ml não deve ser ultrapassada, assim como o número de aplicações, devido ao risco de aparecimento de efeitos adversos sistémicos, tais como alterações na pressão arterial, taquicardia, palpitações, tonturas e edema dos membros inferiores (7).

Conclusão:

A preparação de medicamentos manipulados constitui uma parte importante da atividade farmacêutica, uma vez que diz respeito a uma prática de responsabilidade exclusiva do Farmacêutico. Os medicamentos manipulados, para além de apresentarem vantagens farmacoeconómicas em certas situações e de preencherem nichos não ocupados pela indústria, permitem uma personalização da terapêutica. Numa altura em que se percebeu que *“one size doesn’t fit all”*, a personalização da terapêutica assume um papel relevante, uma vez que se pode adaptar o medicamento ao perfil fisiopatológico do doente, promovendo não só uma maior eficácia do tratamento como também uma melhor adesão à terapêutica, assumindo o Farmacêutico neste contexto um papel crucial.

Atividade 2 - Aconselhamento de probióticos aquando da dispensa de um antibiótico

Contextualização:

Os antibióticos têm uma ação antibacteriana que elimina não só as bactérias patogénicas mas também as bactérias benéficas, causando um desequilíbrio da microbiota intestinal, conhecido como disbiose intestinal (8). Uma vez demonstrada a importância desta microbiota, nomeadamente na proteção contra microrganismos prejudiciais, no funcionamento do sistema imunológico, na absorção e produção de vitaminas e na digestão, uma alteração provocada pela toma de antibióticos pode ter um impacto significativo na saúde do doente (9). Neste contexto, durante o estágio realizado foram vários os atendimentos onde apenas era prescrito pelo médico um antibiótico e nestes casos é importante que o Farmacêutico preste um aconselhamento adequado no momento da dispensa do medicamento, nomeadamente no que diz respeito ao aconselhamento de um probiótico.

Desenvolvimento:

A microbiota intestinal, formada desde o nascimento, é constituída pelo conjunto de microrganismos que colonizam o nosso intestino e a sua composição varia de indivíduo para indivíduo, embora haja uma parte comum a todos os indivíduos saudáveis (9). Como já mencionado, esta microbiota assume um papel importante na saúde humana, sendo considerada um órgão adicional (10). No entanto, existem vários fatores que a podem alterar, nomeadamente fatores não modificáveis como a genética, o envelhecimento, a anatomia do trato intestinal, a idade gestacional e o tipo de parto, mas também fatores modificáveis como a alimentação, o estilo de vida e a medicação, como é o caso dos antibióticos (9).

A toma de antibióticos altera a composição e também as funções da microbiota levando a uma redução da diversidade de espécies, onde se verifica um aumento de espécies pró-inflamatórias e uma diminuição de espécies anti-inflamatórias, à alteração da atividade metabólica e à seleção de organismos resistentes aos antibióticos (11). Isto traduz-se em consequências a curto prazo como a diarreia associada a *Clostridium difficile* e dores abdominais e consequências a longo prazo como asma, doença inflamatória intestinal, diabetes tipo 2, obesidade, cancro colorretal e doença hepática crónica devido ao papel da microbiota no metabolismo e na fisiologia do doente (8,11). A diarreia associada aos antibióticos é dos efeitos secundários mais frequentes, podendo mesmo afetar a eficácia do tratamento e a adesão à terapêutica (8). Como consequência da disbiose intestinal o sistema imunitário é perturbado, existindo vários estudos que comprovam que o uso de antibióticos de amplo espectro afeta as respostas imunes tanto humorais como celulares (8,11).

Uma vez que a mãe é a fonte mais importante da microbiota intestinal do bebé é importante ter em atenção que os antibióticos tomados durante a gravidez vão afetar a

diversidade da microbiota intestinal não só da mãe, mas também do bebê, tendo consequências ao nível da imunidade e desenvolvimento de doenças que se refletem mais tarde na vida da criança, o mesmo acontece com a toma de antibióticos durante a infância (8).

De forma a restaurar a microbiota intestinal de forma mais rápida é aconselhada a toma de probióticos durante e após a toma do antibiótico, sendo que a toma dos dois deve ser desfasada de forma que o efeito do probiótico não seja eliminado pelo antibiótico (12). Os probióticos são “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde do hospedeiro”, cuja função consiste em aumentar os microrganismos benéficos e restaurar a diversidade da microbiota intestinal, de forma a contrariar os efeitos adversos causados pelos antibióticos (8,12). Os probióticos são resistentes aos ácidos e sais biliares o que permite que as bactérias consigam sobreviver e chegar ao intestino, aderindo ao epitélio gastrointestinal alvo, onde produzem ácidos e peptídeos bactericidas (13). Os probióticos ao competirem por nutrientes e recetores da mucosa intestinal impedem o crescimento de bactérias patogénicas, o que melhora a função barreira no intestino e regula positivamente o sistema imunológico inato (13). Assim, as bactérias benéficas ocupam o lugar das patogénicas ajudando a reduzir os efeitos secundários dos antibióticos como diarreia, náuseas e dores de barriga (8,13).

Dos diferentes géneros de probióticos destaca-se o *Lactobacillus*, que ao produzir ácido diminui o pH e liberta exotoxinas que inibem o crescimento das bactérias patogénicas, e o género *Bifidobacterium* que compete com estas bactérias por nutrientes e sítios de adesão (12,13). Para além disso, estes probióticos aumentam o nível de anticorpos e a atividade dos macrófagos estimulando a imunidade do hospedeiro (12,13). Nos casos em que a toma desfasada do probiótico e do antibiótico possa dificultar a adesão à terapêutica tem-se como alternativa a levedura *Saccharomyces boulardii* que não é afetada pelo antibiótico (12,13,14).

Conclusão:

Dado que os antibióticos são cada vez mais utilizados surge uma maior preocupação com a preservação de uma microbiota intestinal saudável, uma vez que esta é profundamente alterada devido ao uso dos antibióticos. Desta forma, o Farmacêutico assume um papel importante no aconselhamento não só da toma correta do antibiótico, que deve ser feita de forma rigorosa de modo a minimizar os efeitos negativos, mas também do aconselhamento do probiótico certo. Esta escolha deve ter em consideração o histórico médico do doente, condições de saúde subjacentes e a resposta individual ao tratamento.

Atividade 3 – PIM: Preparação Individualizada de Medicação

Contextualização:

A polimedicação caracteriza-se pela utilização simultânea de 5 ou mais medicamentos pelo mesmo doente e é cada vez mais frequente, principalmente nos idosos (15). A prevalência da polimedicação em Portugal é de 37,5% a 39%, sendo que um estudo realizado em Portugal, no norte do país, mostrou que 59,2% dos idosos com mais de 65 anos são polimedicados (15,16). Várias consequências podem advir da polimedicação, nomeadamente a maior probabilidade de efeitos adversos aos medicamentos e interações medicamentosas, sendo importante o papel do Farmacêutico nesta monitorização e acompanhamento do doente (17). A não adesão à terapêutica é outro problema que se levanta quando se fala em polimedicação, isto porque os regimes são complexos, o que muitas vezes leva a esquecimentos e erros na toma da medicação (17). A não adesão está associada a uma progressão da doença, falha do tratamento, hospitalizações e efeitos adversos, podendo chegar a ser fatais (17). Um estudo realizado pela Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica concluiu que o principal motivo para uma má adesão à terapêutica é o esquecimento (46,7%) (18). No entanto, fatores como a toma de demasiados medicamentos e a dificuldade em tomar os medicamentos de acordo com a prescrição são também fatores que afetam a adesão à terapêutica (18).

Neste contexto, a Farmácia Ferreira da Silva implementou o serviço de Preparação Individualizada de Medicação (PIM) de forma a garantir a utilização segura, correta e efetiva dos medicamentos e promover uma maior adesão à terapêutica. Foi realizada uma formação interna à equipa sobre as vantagens deste serviço, cuja apresentação se encontra no Anexo 3.

Desenvolvimento:

A Preparação Individualizada de Medicação (PIM) é um serviço prestado pela Farmácia Comunitária, segundo a Portaria nº 97/2018 de 9 de abril (19), que consiste na organização da medicação do doente, conforme a posologia prescrita, num dispositivo multicompartimentado selado de forma estanque que deve ser entregue ao doente e descartado após utilização (20). A medicação é separada por dias e de acordo com os horários da toma durante um determinado período, inclui-se ainda neste serviço a prestação de informação ao doente, sob a forma de pictogramas ou escrita e oralmente, referente ao correto uso da medicação (20). Este serviço destina-se a doentes polimedicados, doentes que apresentam dificuldades na gestão da terapêutica, doentes com regimes complexos, doentes que apresentam uma não adesão à terapêutica por motivos não intencionais, doentes com limitações físicas e pouca autonomia nas atividades do dia-a-dia, doentes que estão sob a responsabilidade de um cuidador que

apresenta dificuldades na gestão da terapêutica e pessoas que se ausentam por curtos períodos (20).

A PIM deve ser iniciada com uma entrevista ao doente com o intuito de recolher toda a informação necessária para uma correta avaliação do regime terapêutico, seguida de uma revisão de toda a medicação feita pelo doente, incluindo MSRM, MNSRM e produtos de saúde e bem-estar, com o objetivo de identificar, prevenir ou resolver problemas relacionados com medicamentos (PRMs) (20). Após estas etapas iniciais é então iniciada a organização da medicação, sendo esta realizada no laboratório da farmácia, onde devem ser aplicadas as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados, nomeadamente no que diz respeito a instalações e equipamentos, recursos humanos e documentação (20). A etiquetagem é também uma etapa importante e devem constar todas as informações relevantes como o nome do doente, a hora da toma e o período para o qual se destina a medicação. Em medicamentos cuja biodisponibilidade seja alterada por alimentos é importante incluir a menção “antes ou depois da refeição” (20). Para a realização deste serviço é necessário um Farmacêutico responsável que realiza a entrevista inicial, prepara o dispositivo e procede à verificação inicial do processo e um Farmacêutico supervisor cuja responsabilidade é a dupla verificação final do processo (20). No momento de entrega da medicação deve ser explicada a forma correta de utilização, de conservação, da etiquetagem utilizada e prazo de validade e devem ainda ser entregues os folhetos informativos dos vários medicamentos (20). Através deste serviço é possível calcular a adesão à terapêutica através do registo dos medicamentos dispensados e dos medicamentos devolvidos (20).

Conclusão:

Uma vez que uma das missões do Farmacêutico é aumentar a adesão à terapêutica, a PIM é um serviço que se destaca neste contexto, facilitando a gestão da terapêutica e levando a melhores resultados em saúde, que se traduzem numa melhoria da qualidade de vida do doente. Isto porque a PIM engloba não só a preparação e organização da medicação, mas também a revisão periódica da medicação do doente, diminuindo os PRMs (21). Tudo isto contribui para uma diminuição dos erros associados à medicação que se traduz numa diminuição das visitas às urgências, menor risco de hospitalização e, consequentemente, menos custos para o Sistema Nacional de Saúde. Para além da sustentabilidade económica, este serviço traz inúmeras vantagens para a sustentabilidade ambiental, uma vez que toda a gestão de resíduos é feita pela farmácia (20). As vantagens da implementação da PIM na Farmácia Comunitária incluem a valorização e o reconhecimento profissional do Farmacêutico, bem como a eficácia do serviço para o doente.

SECÇÃO B –Farmácia Hospitalar

1-Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular em Farmácia Hospitalar foi realizado na Unidade Local de Saúde de Santo António (ULSSA) de 2 de maio de 2024 a 28 de junho de 2024. A ULSSA foi criada em novembro de 2023 por junção do Centro Hospitalar Universitário de Santo António com o Agrupamento de Centros de Saúde Porto Ocidental e Gondomar (22). Atualmente é composta por quatro polos físicos: o Hospital Geral Santo António, onde se inclui o Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório (CICA), o Hospital Magalhães Lemos, o Centro Materno-Infantil do Norte Albino Aroso (CMIN) e o Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães (23).

O hospital de Santo António é um hospital central, pertencente ao grupo III, uma vez que engloba todas as especialidades médicas e cirúrgicas (24). Para além disso, pertence também ao grupo E, sendo um hospital de grande dimensão (25).

A ULSSA tem como missão a prestação de cuidados de saúde humanizados, competitivos e de referência, mas também a colaboração com outros parceiros do sistema de saúde, o fortalecimento do ensino pré e pós-graduado, o estímulo à formação profissional, bem como o apoio à pesquisa e ao avanço científico na área da saúde (23). Atualmente é centro de referência em áreas como a epilepsia refratária, a paramiloidose, doenças hereditárias do metabolismo, fibrose quística, coagulopatias congénitas, transplante renal, entre outras (23).

Os Serviços Farmacêuticos (SF) são um dos serviços que fazem parte da ULSSA. Aqui os Farmacêuticos têm como objetivo garantir a segurança e a qualidade de todos os processos relacionados com o medicamento, nomeadamente a sua seleção, aquisição, armazenamento e gestão e ainda a sua preparação e distribuição pelos diferentes serviços do hospital. Destaca-se ainda a participação dos Farmacêuticos nas comissões técnicas do hospital, como a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) e a Comissão Ética para a Saúde.

Os SF são compostos por diferentes unidades sendo elas: Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU), Unidade de Farmacotecnia (UF), Unidade de Farmácia Oncológica (UFO), Armazém de Produtos Farmacêuticos (APF), Unidade de Ensaio Clínicos (UEC) e Unidade de Farmácia de Ambulatório (UFA). Os Farmacêuticos apresentam também uma parceria com a unidade de Radiofarmácia pertencente ao serviço de Medicina Nuclear. A equipa é constituída por 31 farmacêuticos, 7 farmacêuticos residentes, 41 técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica, 17 assistentes operacionais e 3 assistentes técnicos, sendo a direção técnica da responsabilidade da Farmacêutica Dra. Patrocínia Rocha. A orientação do estágio curricular foi da responsabilidade das Farmacêuticas Dra. Luísa Álvares, Dra. Sara Madureira e Dra. Sofia Pontes.

2-Cronograma e sua explicação

Tabela 2. Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio em Farmácia Hospitalar

13 a 17 de maio	20 a 24 de maio	27 a 31 de maio	3 a 7 de junho	10 a 14 de junho	17 a 21 de junho	24 a 28 de junho
DIDDU	Farmacotecnia	UFO	Outras Atividades	APF/UEC	UFA	Atividades/Relatório

Na tabela acima encontram-se detalhadas as principais atividades desenvolvidas no estágio curricular na ULSSA. Este estágio foi iniciado na DIDDU, setor cujo objetivo consiste em assegurar a distribuição de medicamentos e produtos de saúde aos doentes na posologia adequada. A principal atividade deste setor consiste na validação das prescrições médicas dos doentes que se encontram em regime de internamento ou em hospitalização domiciliária. Esta validação, feita pelo Farmacêutico, permite detetar possíveis interações medicamentosas, erros de posologia ou duplicação de medicamentos, maximizando a efetividade da terapêutica instituída e diminuindo o risco de possíveis efeitos adversos. A DIDDU é também responsável pela dispensa de estupefacientes e psicotrópicos, através do preenchimento do Anexo X, e de hemoderivados, através do preenchimento do impresso de requisição/distribuição/administração de medicamentos derivados do sangue, uma vez que estes apresentam um circuito próprio. Esta unidade funciona 24 horas por dia, 365 dias por ano.

A UF inclui a produção de medicamentos não estéreis, o fracionamento e reembalagem de medicamentos, a produção de medicamentos estéreis e a nutrição parentérica. A manipulação permite a personalização da terapêutica, adaptada às necessidades de cada doente, e a preparação de medicamentos não disponibilizados pela indústria farmacêutica. Para além disso, o fracionamento de medicamentos, nomeadamente de alguns medicamentos de administração intravítrea, apresenta uma grande vantagem económica. A produção de medicamentos não estéreis inclui a preparação de cápsulas, cremes e também soluções e suspensões orais. Estas últimas são destinadas principalmente à população pediátrica, isto porque muitas vezes as substâncias ativas necessárias apenas estão disponíveis no mercado na forma de cápsulas ou comprimidos. Já a produção de medicamentos estéreis inclui a preparação de colírios, injetáveis, intravítreos e ainda a nutrição parentérica e é realizada em ambiente assético numa câmara de biossegurança localizada numa sala limpa com pressão positiva, sendo obrigatório o uso de equipamento de proteção individual, nomeadamente bata, touca, máscara, luvas e proteção para o calçado.

Na UFO o Farmacêutico é responsável por validar os protocolos de quimioterapia, emitir as fichas de preparação e respetivos rótulos e libertar o lote das respetivas preparações. Nesta

unidade, o Farmacêutico valida também prescrições de imunoterapia para doenças como lúpus, artrite reumatoide, esclerose múltipla e doenças neurodegenerativas. A UFO é uma zona independente dos SF devido aos perigos associados aos medicamentos citotóxicos, sendo estes manipulados numa câmara de biossegurança II, localizada numa sala limpa com pressão negativa de forma a proteger o operador e o ambiente.

Relativamente à semana dedicada a outras atividades, uma parte do estágio foi realizado no CMIN, onde a atividade do Farmacêutico consiste na validação de prescrições e na dispensa de medicamentos em ambulatório destinados à população pediátrica e aos doentes de obstetrícia e ginecologia. No ambulatório de doenças infecciosas os Farmacêuticos validam e dispensam maioritariamente antiretrovíricos e medicação para infeções oportunistas. Nesta semana foi também possível acompanhar a Reconciliação Terapêutica na unidade de internamento da cirurgia vascular. Esta reconciliação, feita pelo Farmacêutico, consiste na avaliação do regime terapêutico do doente sempre que este transita entre cuidados de saúde de forma a evitar discrepâncias, isto é, diferenças entre a medicação habitual do doente e a medicação que é instituída nos diferentes pontos de transição (26). Com isto pretende-se evitar omissões, duplicações, doses inadequadas, interações e ainda aumentar a adesão ao tratamento (26). Na Radiofarmácia o Farmacêutico é responsável pela gestão, preparação e pelo controlo da qualidade de radiofármacos utilizados em exames de diagnóstico e tratamento de algumas patologias neoplásicas.

A UEC é responsável pelo circuito do medicamento experimental, desde a sua receção, armazenamento, preparação, dispensa e devolução quer da embalagem primária, quer da medicação não utilizada. Todo este processo é documentado e rastreável, sendo que compete ao Farmacêutico assegurar o cumprimento das Boas Práticas Clínicas.

O APF, em conjunto com o aprovisionamento, está encarregue da aquisição, encomenda e receção dos medicamentos e produtos de saúde da ULSSA. É também responsável pelo correto armazenamento e distribuição clássica destes pelos diferentes serviços do hospital. Nesta unidade é utilizado um sistema de *Kanban* para cada produto onde consta o stock mínimo a partir do qual deve ser feita uma nova encomenda e a respetiva quantidade a encomendar.

Na UFA o Farmacêutico é responsável pela validação e dispensa de medicação hospitalar em ambulatório. Nesta unidade, dada a proximidade com o doente, compete ao Farmacêutico fornecer informações e aconselhamento de forma a garantir o uso racional do medicamento, assim como monitorizar a adesão à terapêutica. Para além da dispensa de medicação em ambulatório, a UFA é também responsável pela entrega de medicação no domicílio do doente, através de um regime de proximidade.

Atividade 1 - Casimersen: oligonucleótido antisense utilizado no tratamento da Distrofia Muscular de Duchenne (DMD)

Contextualização:

Durante o estágio realizado na ULSSA foi prescrito a um doente o fármaco casimersen, um oligonucleótido antisense indicado no tratamento da Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) em doentes com mutação confirmada no gene da distrofina que é passível de *skipping* do exão 45 (27). Este fármaco, de nome comercial *Amondys 45*, encontra-se ainda na fase III dos ensaios clínicos em vários países, tendo sido apenas aprovado condicionalmente pela *Food and Drug Administration* nos Estados Unidos em fevereiro de 2021, não estando disponível em Portugal (28). Sendo assim, em casos onde o doente corra risco imediato de vida ou de sofrer complicações graves e se verifique a ausência de alternativa terapêutica, o hospital, após avaliação por parte da CFT, pode requerer uma autorização de utilização excecional (AUE) ao INFARMED (29). Neste contexto foi criada uma ficha de novo medicamento para este fármaco, que se encontra no Anexo 4.

Desenvolvimento:

A Distrofia Muscular de Duchenne é uma das formas de distrofias musculares hereditárias mais graves e mais comuns e é causada por uma mutação no gene DMD que codifica a distrofina, uma proteína estrutural essencial das fibras musculares (30,31). Mutações neste gene levam à degeneração e fraqueza progressiva das fibras musculares causando inicialmente dificuldade em caminhar, evoluindo até ao ponto em que o doente já não consegue realizar as atividades do dia-a-dia e necessita de cadeira de rodas (30,31). Trata-se de uma doença recessiva ligada ao cromossoma X ocorrendo, por isso, com maior frequência nos homens (32). A maioria dos doentes são diagnosticados aos cinco anos de idade, uma vez que os sintomas normalmente surgem na primeira infância (31). Na idade adulta esta doença pode ser fatal devido ao facto de afetar os músculos envolvidos na função cardíaca e na respiração (31). Atualmente a DMD não tem cura, no entanto os seus sintomas podem ser atenuados e a progressão da doença pode ser retardada através dos tratamentos disponíveis (31).

O gene da distrofina é o maior gene do genoma humano sendo composto por 79 exões ligados entre si (27). A DMD é causada por uma mutação *frameshift* ou por uma mutação pontual neste gene, o que faz com que o doente não consiga produzir distrofina funcional (32). O casimersen ao ligar-se à porção mutada do pré-mRNA da distrofina, especificamente ao exão 45, induz o *splicing* do exão mutado permitindo a produção de distrofina funcional em doentes que normalmente não a produziam (32,33). Este fármaco é um oligonucleótido antisense da subclasse dos oligómeros fosforodiamiatos morfolinos, subclasse esta que engloba moléculas

sintéticas nas quais os anéis ribofuranosil de cinco membros presentes no DNA e RNA naturais são substituídos por um anel morfolino de seis membros ligado através de porções de fosforodiamidato não carregadas (32,34). Este fármaco está disponível sob a forma de solução aquosa concentrada de 50 mg/ml e requer diluição numa solução de cloreto de sódio a 0,9% até um volume total de 100 a 150 ml antes de ser administrado (32,34). A dose recomendada é de 30 mg/kg/semana e este deve ser administrado, após diluição, como uma perfusão intravenosa com filtração em linha (filtro de 0,2 micrómetros) durante 35 a 60 minutos (32,34). Antes da administração, a linha deve ser lavada com uma solução de cloreto de sódio a 0,9% e a solução diluída não deve ser administrada ou misturada com outros medicamentos (40,42). Uma vez que a formulação não tem conservantes, a solução diluída deve ser administrada imediatamente após diluição (32,34). Caso não seja possível, esta pode ser armazenada à temperatura ambiente até 4 horas ou até 24 horas a 2 °C a 8 °C (34). Apesar da toxicidade renal não ter sido observada em estudos humanos, foi detetada toxicidade renal e glomerulonefrite em animais que receberam casimersen (32,34). Neste sentido, recomenda-se a medição da taxa de filtração glomerular antes da administração deste fármaco e a contínua monitorização da função renal através da cistatina C sérica e da proporção de proteína creatinina na urina de três em três meses (32). Os efeitos adversos mais significativos detetados durante os ensaios clínicos foram infeções do trato respiratório superior, tosse, pirexia, dor de cabeça, artralgia e dor orofaríngea, sendo observados em mais de 20% dos pacientes tratados com casimersen e 5% mais observados comparativamente com o grupo de placebo (34).

Resultados provisórios de um estudo de fase III mostraram que efetivamente o casimersen aumenta a produção de distrofia em pacientes com DMD cujo gene de distrofina é passível de *skipping* do exão 45 (34). Este estudo incluiu doentes do sexo masculino dos 6 aos 13 anos que ainda conseguiam caminhar, que apresentavam uma função pulmonar estável e que anteriormente tomavam uma dose fixa de corticosteroides (34). Durante o estudo os níveis de distrofina aumentaram de 0,93% para 1,74% após 48 semanas (34).

Conclusão:

Este fármaco não cura a DMD, no entanto consegue retardar a doença e evitar a sua progressão melhorando a qualidade de vida dos doentes. Apesar do casimersen não estar aprovado em Portugal o doente consegue ter acesso a este tratamento através de uma AUE. Neste sentido é importante o Farmacêutico estar informado sobre novos medicamentos que vão surgindo de forma a proporcionar o melhor tratamento ao doente.

Atividade 2 - Análise de uma prescrição para o tratamento do cancro colorretal metastizado: FOLFIRI + Bevacizumab

Contextualização:

Na UFO o Farmacêutico é responsável por validar as prescrições dos tratamentos de quimioterapia de acordo com protocolos já estabelecidos. Nesta validação é importante perceber se o protocolo é adequado ao tipo de cancro a tratar, avaliar se a dose prescrita está correta tendo em conta critérios específicos como o peso, área de superfície corporal ou taxa de filtração glomerular do doente e se a via de administração e o ritmo de perfusão são adequados. Para além disso, o Farmacêutico confirma também o veículo em que o fármaco deve ser diluído e o respetivo volume, caso se aplique. Neste contexto, foi feita a análise de uma prescrição de um doente para o tratamento do cancro colorretal. A prescrição encontra-se no Anexo 5.

Desenvolvimento:

O tratamento prescrito foi o regime FOLFIRI+Bevacizumab, uma combinação de ácido folínico na forma de levofolinato de cálcio, 5-fluorouracilo e irinotecano ao qual se adicionou o bevacizumab (35). Este regime está indicado no tratamento do cancro colorretal metastizado e é realizado em ciclos de 14 dias até progressão da doença ou até se atingir um nível de toxicidade inaceitável (36).

O ciclo é iniciado com a administração intravenosa de soro fisiológico durante 30 minutos. Esta administração inicial tem como objetivo prevenir a desidratação e diminuir os efeitos adversos relacionados com a quimioterapia, como náuseas, vómitos e fadiga, visto que ajuda a manter o nível de eletrólitos e de fluidos no corpo (37). De seguida é administrado por via intravenosa o palonossetron, um antagonista seletivo do recetor 5HT₃ de segunda geração utilizado na prevenção de náuseas e vómitos associados à quimioterapia (38). Este fármaco apresenta uma afinidade de ligação ao recetor da serotonina 30 vezes superior comparativamente aos antagonistas de primeira geração, como o ondansetron, e um tempo de semi-vida mais longo, o que explica a sua maior eficácia (38). Esta eficácia pode ainda ser aumentada pela administração de um corticosteroide, como a dexametasona, antes de se iniciar o ciclo de quimioterapia (39).

O bevacizumab é administrado sob a forma de perfusão intravenosa, sendo que este deve ser primeiramente diluído em 100 ml de cloreto de sódio a 0,9% (40). A primeira perfusão deve ser feita em 90 minutos e caso seja bem tolerada a segunda administração passa a ser em 60 minutos e as restantes em 30 minutos (40). Este fármaco é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga ao fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), fator envolvido

na angiogénese e vasculogénese, impedindo que este se ligue aos seus recetores, VEGFR-1 e VEGFR-2 (40). Isto faz com que a vascularização tumoral diminua e a formação de novos vasos seja impedida, inibindo o crescimento do tumor (40,41).

O irinotecano é administrado sob a forma de perfusão intravenosa durante 1 hora, sendo que este deve ser primeiramente diluído em 500 ml de glucose a 5% (42). O irinotecano é um pró-fármaco inibidor da DNA topoisomerase I que é metabolizado no seu metabolito ativo, o SN-38, pela carboxilesterase (42). Este metabolito ao formar um complexo com a topoisomerase I bloqueia a sua atividade enzimática, interferindo na síntese de DNA (43). Desta forma o ciclo celular é interrompido na fase S e G2 provocando a morte das células cancerígenas (43). Este fármaco provoca efeitos adversos colinérgicos, como diarreia, hipersalivação, sudorese, miose, e bradicardia, que normalmente surgem até 24 horas após o tratamento. (42,43). De forma a prevenir estes sintomas deve ser feita uma administração prévia de um fármaco anticolinérgico como a atropina (42,43).

O 5-fluorouracilo é um antimetabolito antineoplásico, análogo do uracilo, que após a sua conversão no desoxinucleótido ativo, o 5-fluoro-2'-desoxiuridina-5'-monofosfato (FdUMP), interfere com a síntese do DNA, bloqueando a conversão do ácido desoxiuridílico em ácido timidílico pela timidolato sintetase (TS) (44). Para aumentar a eficácia deste fármaco é administrado o levofolinato de cálcio, um metabolito ativo do ácido fólico, que nas células é reduzido a 5,10-metil-tetrahidrofolato (45). Esta combinação leva à formação de um complexo ternário estável, que inclui a TS, o FdUMP e o 5,10-metil- tetrahidrofolato, o que leva a um bloqueio prolongado da TS e consequentemente a uma maior inibição da síntese de DNA, aumentando a atividade biológica e o efeito antineoplásico do 5-fluorouracilo (45,46). No entanto, estes dois fármacos devem ser administrados em separado, uma vez que quando administrados de forma simultânea precipitam sob a forma de carbonato de cálcio e podem causar obstrução dos cateteres (46). O levofolinato de cálcio, após diluição em 250 ml de cloreto de sódio a 0,9%, é administrado primeiro por perfusão durante 2 horas, seguido imediatamente da administração do 5-fluorouracilo em bólus lento (36). De seguida é iniciada a perfusão contínua do 5-fluorouracilo, previamente diluído em cloreto de sódio a 0,9%, durante 46h através de uma bomba elastomérica de perfusão que o doente leva consigo para o domicílio (36).

Do segundo ao quarto dia do ciclo o doente deve tomar dexametasona 8 mg oral, uma vez por dia, de forma a prevenir náuseas e vômitos tardios (36).

Conclusão:

A adição de bevacizumab ao regime FOLFIRI demonstrou uma melhor eficácia comparativamente com o regime isolado e um risco de mortalidade reduzido, no entanto, o

risco de efeitos adversos é superior, o que pode ser explicado pela inibição do VEGF (35). O levofolinato dissódico pode ser uma alternativa ao levofolinato de cálcio, uma vez que apresenta maior solubilidade, possibilitando a administração concomitante com o 5-fluorouracilo sem risco de oclusão do cateter (46,47). Desta forma, a duração do ciclo pode ser encurtada diminuindo o desconforto dos doentes e aumentando a adesão à terapêutica (46,47). Esta associação apresenta um perfil de toxicidade semelhante e uma maior eficácia em comparação com o levofolinato de cálcio, estando ainda associado a um menor custo (46,47). Em casos em que a administração intravenosa do 5-fluorouracilo não é possível a capecitabina oral pode ser uma alternativa, uma vez que se trata de um pró-fármaco que é convertido no 5-fluorouracilo (48). Existem estudos que mostram que o regime capecitabina/irinotecano é eficaz, no entanto, levanta questões quanto ao perfil de toxicidade (49,50).

Atividade 3 - Prevenção de nefropatia induzida por contraste (NIC)

Contextualização:

Na unidade de internamento da cirurgia vascular, o Farmacêutico é responsável pela realização da reconciliação terapêutica dos doentes admitidos neste serviço que cumpram os seguintes critérios de elegibilidade: idade superior a 50 anos, mais de 5 substâncias ativas prescritas e presença de comorbilidades, doentes transplantados renais ou hepáticos, mesmo não cumprindo os critérios acima mencionados, são de inclusão obrigatória.

Neste serviço é frequente a realização de cirurgias¹ e exames, tais como a angiografia, onde é necessária a administração de uma substância de contraste iodada para permitir uma melhor visualização das artérias (51). No entanto, estas substâncias, devido ao seu efeito nefrotóxico, podem causar nefropatia induzida por contraste (NIC), sobretudo em doentes com insuficiência renal, diabetes mellitus, mieloma, idosos e doentes desidratados (52). Assim, durante a entrevista com o doente é importante que o Farmacêutico consiga perceber se este apresenta estes fatores de risco, para que antes da realização do exame seja administrada a devida profilaxia, de forma a prevenir a NIC. No entanto, deve ser sempre ponderado o benefício da realização deste tipo de exames em doentes de risco.

Desenvolvimento:

Os meios de contraste iodados podem ser classificados em não iónicos ou iónicos, sendo que estes últimos apresentam maior osmolalidade e maior toxicidade comparativamente aos não iónicos (53). Os três fatores relacionados com esta toxicidade são a vasoconstrição renal, o

¹ Costumam ser realizados dois tipos de cirurgia, com e sem abordagem aberta, sendo que na segunda é necessário, por vezes, a injeção de meios de contraste.

stress oxidativo e a citotoxicidade direta às células renais (53). Vários estudos demonstraram que os meios de contraste iodados exercem efeitos citotóxicos nas células renais causando morte celular por autofagia e/ou apoptose (53). Para além disso, estas substâncias induzem vasoconstrição devido ao aumento da endotelina e da adenosina, que apesar de na maioria dos vasos causar vasodilatação, na vasculatura renal pode provocar vasoconstrição (53,54). Isto faz com que haja uma redução do fluxo sanguíneo da medula para o córtex e da taxa de filtração glomerular (53). Consequentemente, a alteração do fluxo sanguíneo renal leva ao aumento da libertação de espécies reativas de oxigénio (ROS) (53). Estes mecanismos podem estar implicados no desenvolvimento da NIC.

A NIC é a terceira causa mais comum de lesão renal aguda adquirida em meio hospitalar, caracterizando-se por um aumento superior a 25% ou a 0,5 mg/dl relativamente ao valor basal da creatinina sérica, 24 a 72 horas após a exposição ao contraste (52,55). Esta patologia é uma forma reversível e transitória de insuficiência renal aguda, no entanto, traduz-se num maior período de hospitalização e num aumento da morbilidade e mortalidade (55).

Desta forma, na ULSSA os doentes de risco realizam a prevenção da NIC através da administração de 1 ml/kg/hora de soro fisiológico (solução NaCl a 0,9%) nas 12 horas antes, durante e 12 horas após o exame ou 3 ml/kg/hora de bicarbonato de sódio uma hora antes do exame e 1 ml/kg/hora nas 6 horas seguintes ou ainda como alternativa 600 mg de acetilcisteína oral de 12/12 horas durante a véspera e no dia do exame (56). Para além de uma destas opções é também utilizado um contraste não iónico cuja dose é ajustada de acordo com o peso e valor de creatinina do doente (56). De salientar que o uso de medicamentos nefrotóxicos aumenta o risco de NIC, desta forma não devem ser administrados anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) (55) e a metformina deve ser suspensa 48 horas antes da administração do contraste, pois como esta é principalmente eliminada pelos rins, no caso de lesão renal aguda pode haver a sua acumulação (55,56). Esta só deve ser novamente reiniciada se a função renal estiver normal (56).

A expansão de volume, através da administração de fluidos intravenosos, é a estratégia mais eficaz para prevenir a NIC (55). Pensa-se que este mecanismo de proteção está relacionado com a diluição do meio de contraste, o que faz com que a sua concentração diminua, reduzindo o seu efeito nefrotóxico (52,55). Esta expansão de volume vai também reduzir as alterações hemodinâmicas intrarrenais através da inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o que faz com que haja uma redução da vasoconstrição renal (55). Um estudo randomizado mostrou que a administração intravenosa de uma solução salina a 0,9% foi mais eficaz na prevenção da NIC comparativamente com uma solução salina a 0,45% (55).

O bicarbonato de sódio ao alcalinizar o líquido tubular renal diminui a formação de radicais livres (55,56). No entanto, o seu papel na prevenção da NIC ainda não está bem esclarecido, sendo necessários estudos de maior dimensão para melhores conclusões (55,56).

A acetilcisteína apresenta um efeito antioxidante, através da eliminação de ROS, diminuindo a vasoconstrição renal, contudo, após a realização de um estudo randomizado não foi demonstrado qualquer efeito protetor da acetilcisteína na prevenção da NIC (55), não demonstrando evidência científica sólida quanto à sua preferência relativamente ao NaCl. Verificou-se ainda que mesmo a utilização simultânea de acetilcisteína oral com o cloreto de sódio não apresentou benefícios adicionais comparativamente com a hidratação isolada (57).

Uma vez que grande parte dos estudos com o bicarbonato de sódio e acetilcisteína oral para prevenção da NIC não mostraram um benefício claro, a hidratação com solução de NaCl a 0,9% mostrou ser a melhor opção na prevenção da NIC² (58). Após a realização de procedimentos onde é necessária a administração de substâncias de contraste o doente deve ser monitorizado quanto aos níveis de ureia, creatinina, balanço hídrico e deve ser realizado um ionograma (55).

Conclusão:

Embora a gestão dos produtos de contraste seja da responsabilidade dos Serviços Farmacêuticos, os mesmos saem dos SF por distribuição clássica e não por DDDU, podendo passar um pouco despercebidos ao Farmacêutico, assim, é importante que este esteja sensibilizado sobre a NIC e de como pode ser realizada a sua prevenção aquando da validação das prescrições³. Para isso, é necessário estar atento às comorbilidades do doente e à sua medicação crónica, de forma a garantir que os doentes de risco são identificados e que a medicação nefrotóxica ou com possíveis efeitos nefrotóxicos é interrompida (55,56).

² Esta é também a opção mais utilizada na ULSSA.

³ Não é validado o meio de contraste, contudo é validada a prevenção.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Uso prolongado dos inibidores da bomba de protões

Contextualização:

O uso dos inibidores da bomba de protões (IBPs) tem aumentado, o que pode ser explicado pela facilidade de obtenção, uma vez que existem várias formulações não sujeitas a receita médica, pelo baixo custo e reações adversas pouco aparentes (59). Quando utilizados no tratamento das indicações aprovadas os benefícios superam os potenciais riscos. No entanto, em várias situações os IBPs são utilizados sem uma indicação clara e o seu mau uso, durante longos períodos, pode levar a consequências negativas na saúde humana causando desequilíbrios na composição da microbiota intestinal, aumento da suscetibilidade a infeções, deficiências na absorção de vitaminas e minerais, maior risco de fraturas, doença renal crónica e outros efeitos secundários graves (59). Estes efeitos adversos estão associados à hipocloridria, diminuição da produção de ácido clorídrico que faz com que o pH gástrico aumente, e à acloridria, incapacidade de produção de ácido gástrico, causadas pelo uso prolongado dos inibidores da bomba de protões (59).

Este tema apresenta grande relevância na Farmácia Comunitária, uma vez que o Farmacêutico assume um papel importante na redução do mau uso associado aos IBPs, mas também no acompanhamento dos doentes que efetivamente têm indicação para fazer esta terapêutica de forma crónica, minimizando os efeitos adversos.

1. Inibidores da bomba de protões: introdução

Os inibidores da bomba de protões devem ser prescritos durante o menor período possível e na dose mais baixa adequada à condição a tratar. Normalmente são utilizados a curto prazo, durante 4 a 8 semanas, no entanto existem situações que requerem o seu uso de forma prolongada (60).

Dentro deste grupo terapêutico temos como substâncias ativas comercializadas em Portugal o omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol e esomeprazol e as principais indicações para o seu uso são: tratamento da doença de refluxo gastroesofágico, erradicação da infeção por *Helicobacter pylori*, tratamento de úlceras pépticas, cura e prevenção de úlceras gástricas associadas a anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e tratamento do Síndrome de Zollinger-Ellison (61). De acordo com uma monitorização realizada em 2023 pelo INFARMED o pantoprazol encontra-se como uma das 10 substâncias ativas com maior utilização (62).

2. Inibidores da bomba de prótons: mecanismo de ação

2.1. Bomba H⁺/K⁺ ATPase gástrica

A bomba H⁺/K⁺ ATPase gástrica, responsável pela secreção de ácido gástrico, é um heterodímero composto por duas subunidades: a subunidade α catalítica, responsável pela troca de iões, e a subunidade β , necessária à maturação e direcionamento da enzima para a membrana apical (63,64). Esta pode apresentar-se no estado de repouso ou no estado ativo apresentando diferentes localizações na célula parietal de acordo com o seu estado. Quando está no estado de repouso encontra-se presente nas membranas tubulares citoplasmáticas, passando a estar presente nas microvilosidades dos canalículos quando ativada (64). É através da bomba H⁺/K⁺ ATPase que, em consequência da troca de iões potássio presentes nos canalículos, se dá a secreção de iões de hidrogénio para o lúmen gástrico, sendo este um processo dependente de ATP. A bomba H⁺/K⁺ ATPase é a etapa final da secreção ácida e o alvo da ação dos IBPs (63,64).

2.2. Mecanismo de ação IBPs

Os inibidores da bomba de prótons são derivados do benzimidazol, compostos por dois grupos heterocíclicos, um grupo piridina e um grupo benzimidazol ligados por um grupo metilsulfinil (63,65). Cada um dos IBPs apresenta substituições diferentes nos anéis piridina e/ou benzimidazol, no entanto, apresentam propriedades farmacológicas semelhantes (63,65).

Estes fármacos são bases fracas, com pK_a entre 3,8 e 4,9, que se acumulam seletivamente nos espaços ácidos dos canalículos secretores da célula parietal, onde o pH é cerca de 1 (63,65). A eficácia destes fármacos deve-se ao facto das concentrações atingidas no canalículo secretor, onde se dá a ligação à H⁺/K⁺ ATPase, ser muito superior à quantidade atingida no sangue (65).

A figura 2 representa o mecanismo de ação dos IBPs, sendo que estes são pró-fármacos que necessitam de ser ativados, em meio ácido, através da protonação da porção piridina seguida da protonação da porção benzimidazol nos canalículos secretores das células parietais (64). De seguida, a fração protonada do benzimidazol reage com a fração não protonada da porção piridina formando uma sulfenamida catiónica (64). Estas formas intermediárias inibem de forma irreversível a bomba H⁺/K⁺ ATPase gástrica através de ligações covalentes com os resíduos de cisteína da bomba, formando ligações dissulfeto (63,65). Todos os IBPs reagem com a cisteína 813, localizada na subunidade α e responsável pelo transporte dos iões de hidrogénio, no entanto, as restantes ligações diferem de acordo com o fármaco presente (64).

A eficácia dos IBPs é maior quando há um estímulo para a célula parietal secretar ácido e uma vez que a quantidade de H⁺/K⁺ ATPase é maior após um jejum prolongado, os IBPs devem

ser tomados 30 a 60 minutos antes da primeira refeição do dia (63,64). Estes fármacos apresentam um tempo de semi-vida curto, entre 60 a 90 minutos, o que faz com que neste período 70% das bombas sejam inibidas, uma vez que nem todas as bombas se encontram ativas durante este período (63,64). Dado que os IBPs inibem irreversivelmente a bomba H^+/K^+ ATPase, a duração da inibição da secreção ácida é superior ao seu tempo de semi-vida, sendo de cerca de 48 horas (63,64). Tendo em conta que 20% das bombas são novamente sintetizadas num período de 24 horas estes demoram cerca de 2 a 3 dias a atingir o estado estacionário de inibição da secreção de ácido (63,64).

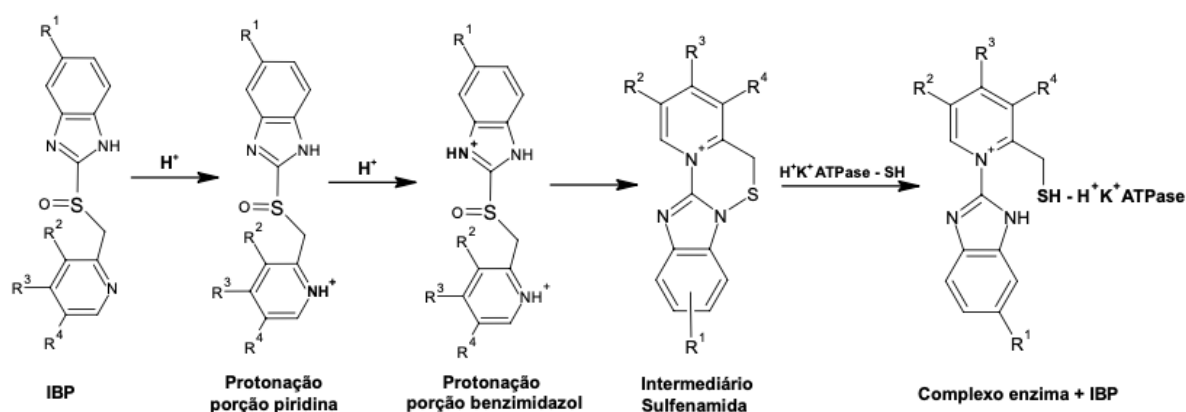


Figura 2: Mecanismo de ação dos inibidores da bomba de prótons : uma vez que são pró-fármacos estes necessitam de ser ativados, em meio ácido, através da protonação da porção piridina seguida da protonação da porção benzimidazol (64). De seguida, a fração protonada do benzimidazol reage com a fração não protonada da porção piridina formando um intermediário sulfenamida que, através de uma ligação covalente, inibe de forma irreversível a bomba H^+/K^+ ATPase gástrica (63,65). Adaptado de (64).

2.3. Metabolismo dos IBPs

Estes fármacos são metabolizados no fígado pelas enzimas do citocromo p450, nomeadamente a CYP2C19 e a CYP3A4, sendo a sua metabolização fortemente influenciada pelos polimorfismos genéticos dos indivíduos (63).

3. Inibidores da bomba de prótons: efeitos na microbiota intestinal

Um dos principais mecanismos de defesa do organismo e importante barreira contra os organismos patogénicos é a inativação destes pelo ácido gástrico (66). Os IBPs ao diminuírem a acidez gástrica permitem que um maior número de bactérias ultrapasse essa barreira e consiga atingir o intestino aumentando o risco de disbiose intestinal (66), este aumento de bactérias no

intestino está representado na figura 3. Os principais efeitos adversos intestinais relacionados com o uso prolongado dos IBPs incluem o supercrescimento bacteriano no intestino delgado (SIBO), o aumento de infecções intestinais causadas por *Clostridium difficile* e *Salmonella spp* e também infecções extraintestinais como a pneumonia (66,67). A hipocloridria e a acloridria estão associadas a um risco aumentado deste tipo de infecções, uma vez que o ácido gástrico é uma importante barreira para os microrganismos patogênicos (66).

Visto que a microbiota intestinal desempenha um papel fundamental nos processos fisiológicos, nutricionais, metabólicos, imunológicos e de defesa do corpo humano, o seu desequilíbrio está também relacionado com outros efeitos adversos, nomeadamente a deficiência de vitaminas e minerais, fraturas e osteoporose, doenças renais e hepáticas e outras complicações extraintestinais (66). A figura 3 mostra a microbiota intestinal em condições normais e durante o tratamento com IBPs.

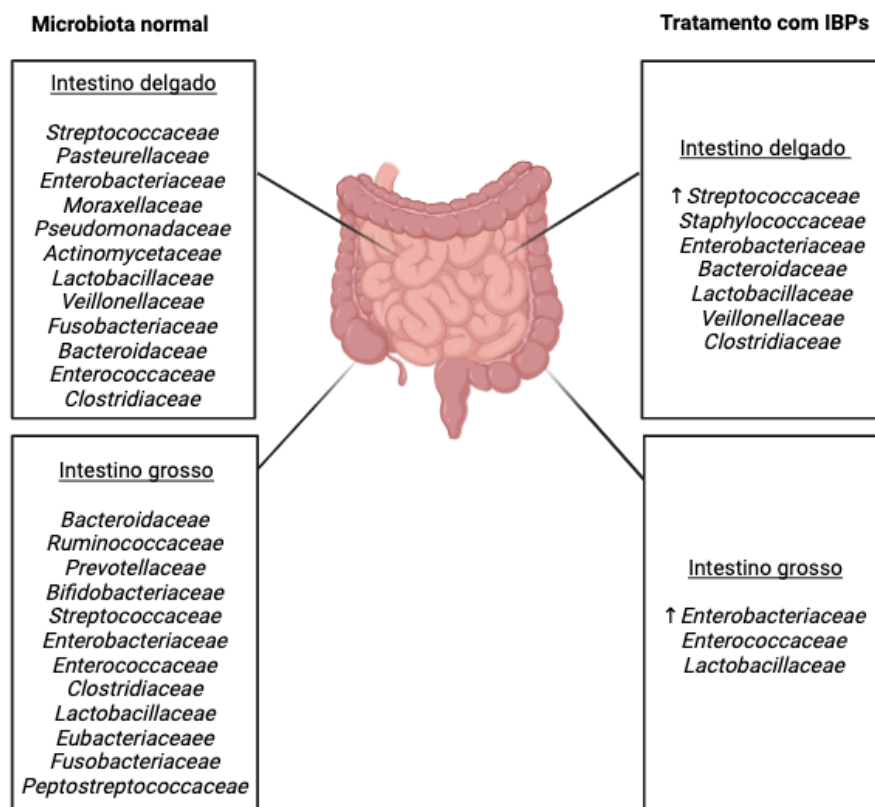


Figura 3: Microbiota intestinal em condições fisiológicas e durante o tratamento com IBPs: verifica-se um aumento das famílias bacterianas *Streptococcaceae*, *Staphylococcaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Bacteroidaceae*, *Lactobacillaceae*, *Veillonellaceae* e *Clostridiaceae* no intestino delgado e um aumento das famílias *Enterobacteriaceae*, *Enterococcaceae* e *Lactobacillaceae* no intestino grosso (68). Adaptado de (68).

3.1. Supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SIBO)

O supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SIBO) caracteriza-se pela presença de mais de 10^5 bactérias por ml de aspirado intestinal superior e cujos sintomas principais são perda de peso, diarreia, distensão abdominal e má absorção (66,68). O nosso organismo possui vários mecanismos que previnem este crescimento anormal de bactérias no intestino, tais como a secreção de ácido gástrico, a motilidade intestinal, as propriedades bacteriostáticas da secreção pancreática e biliar e a presença da válvula ileocecal intacta (66). O tratamento com IBPs afeta um destes mecanismos, uma vez que diminuem a secreção de ácido gástrico (66). Vários estudos mostraram uma associação entre o uso prolongado destes fármacos e a ocorrência de SIBO (66). Um estudo mostrou que após 8 semanas de terapêutica com IBPs os doentes queixaram-se de distensão abdominal, flatulência, dor abdominal e diarreia, sintomas que continuaram a aumentar com o uso prolongado (66). Estudos mais recentes indicam que há uma possível associação entre a composição da microbiota intestinal e a presença de SIBO. Doentes com SIBO apresentam um crescimento excessivo de microrganismos microaerófilos como *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Escherichia* e *Kebsiella*, e bactérias anaeróbicas, como *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Veillonella* e *Clostridium* em comparação com pacientes sem SIBO (68). Este excesso bacteriano leva que haja um aumento da produção de compostos tóxicos, tais como a amónia, D-lactato, peptidoglicanos bacterianos endógenos, endotoxina sérica e compostos bacterianos que estimulam a secreção de citocinas pro-inflamatórias (68). Estes compostos são os responsáveis pelo desenvolvimento da sintomatologia associada ao SIBO e pela má absorção de gorduras e vitaminas lipofílicas (68).

3.2. Risco aumentado de infeções por *Clostridium difficile* e *Salmonella spp*

A infeção por *C. difficile* é uma das infeções nosocomiais mais comuns cuja patogenia está relacionada com duas toxinas, a toxina A e a toxina B, que podem causar sintomas e doenças que vão desde diarreia sintomática até colite pseudomembranosa, sépsis com falência de órgãos e até morte (66,69). No entanto, o *C. difficile* pode colonizar o intestino do ser humano sem causar nenhum sintoma de infeção (69). Para causar sintomatologia os esporos de *C. difficile* têm de germinar para produzir células vegetativas que por sua vez dão origem às duas toxinas patogénicas (69). Estes esporos são incapazes de esporular em pH gástrico baixo, no entanto, o aumento do pH gástrico, causado pelo uso de IBPs, e o pH alcalino do intestino facilitam a sobrevivência de *C. difficile* permitindo a esporulação e a germinação da forma vegetativa da bactéria (69). Foi também demonstrado que os IBPs causam uma diminuição nas bactérias da família *Ruminococcaceae* e do género *Bifidobacterium* e um aumento nas bactérias da classe *Gammaproteobacteria*, das famílias *Enterococcaceae*, *Enterobacteriaceae* e *Lactobacillaceae* e

dos gêneros *Enterococcus* e *Veillonella*, que estão associados ao aumento da suscetibilidade a infecções por *C.difficile* (66).

A salmonelose é uma infecção gastrointestinal causada por serotipos não duplos de *Salmonella spp*, sendo que uma das causas desta infecção é o uso recorrente de IBPs (66). Isto pode ser explicado pela neutralização do ácido gástrico causada por estes fármacos o que faz com que o efeito antimicrobiano protetor do suco gástrico seja inibido, o que aumenta a suscetibilidade a esta infecção (66). Para além disso, foi demonstrado que o tratamento com IBPs reduz os níveis de butirato no intestino (66). Os ácidos gordos de cadeia curta produzidos pelo butirato diminuem a prevalência da infecção por *Salmonella spp*, assim, a redução dos níveis de butirato e consequentemente dos ácidos gordos contribui para o aumento desta infecção (66).

3.3. Pneumonia adquirida na comunidade (PAC)

Vários estudos mostram uma relação entre a toma dos IBPs e o aumento do risco de pneumonia adquirida na comunidade e hospitalizações relacionadas à PAC (67). Existem vários mecanismos para explicar este fenómeno, nomeadamente a resistência ao ácido gástrico, que favorece a colonização do trato gastrointestinal superior aumentando a possibilidade da bactéria atingir as vias áreas superiores (67). Outra hipótese está relacionada com a presença de bombas de prótons na laringe e pulmões que podem ser também inibidas pelos IBPs, causando uma alteração no pH pulmonar e brônquico o que facilita a colonização por agentes patogénicos (70).

O risco de PAC é maior nos primeiros dias de tratamento em comparação com o uso prolongado destes fármacos. Para além disso, o uso de antagonistas dos recetores H2 foi associado a um risco semelhante ou até superior em comparação com os IBPs apesar de terem uma supressão ácida mais fraca, o que contraria os mecanismos propostos (67,70).

4. Inibidores da bomba de prótons: alterações na absorção de vitaminas e minerais

Devido ao seu mecanismo de ação os inibidores da bomba de prótons podem afetar a biodisponibilidade e a absorção de vitaminas e minerais, nomeadamente a vitamina B12, vitamina C, ferro, magnésio e cálcio (71).

4.1. Vitamina B12 e demência

A vitamina B12 ou cobalamina é uma vitamina hidrossolúvel adquirida de fontes alimentares de origem animal, incluindo carne, peixe, marisco, aves, ovos e lacticínios e que é essencial para a hematopoiese e para o normal funcionamento do sistema nervoso central (67,71). Para que haja a sua absorção no íleo terminal a vitamina B12 tem de ser separada das

proteínas alimentares e posteriormente complexada com o fator intrínseco segregado pelas células parietais gástricas (71). Neste processo são necessárias enzimas peptídicas, nomeadamente a pepsina, para clivar a vitamina B12 (67). Como os IBPs inibem a secreção ácida, todo este processo de clivagem e absorção da vitamina B12 é reduzido em doentes que façam terapêutica com estes fármacos, uma vez que o ácido gástrico é necessário para que haja a transformação do pepsinogénio em pepsina (67,71). Para além disso, a hipocloridria causada por estes fármacos está associada a um crescimento bacteriano excessivo e uma vez que a vitamina B12 pode ser consumida por bactérias em processos metabólicos, a sua biodisponibilidade vai também ser reduzida (71). Um estudo realizado mostrou que o uso de IBPs durante um ano reduziu os níveis de vitamina B12 no organismo comparativamente com não utilizadores de IBPs (72).

Existe uma associação entre o uso de IBPs e o aumento do risco de demência, isto porque a vitamina B12 atua como coenzima no metabolismo dos ácidos gordos necessários para a produção de mielina (59,67). Estudos mostram que a deficiência de vitamina B12 pode também estar presente na doença de Alzheimer (67). Outro mecanismo que explica este risco aumentado de demência é o aumento dos níveis de B-amilóide no cérebro devido à inibição direta da sua depuração enzimática pelos IBPs (59,73).

4.2. Vitamina C

A vitamina C é uma vitamina hidrossolúvel que o ser humano não consegue sintetizar, pelo que o aporte desta deve ser feito através da ingestão alimentar (71). Os IBPs diminuem quer a concentração de vitamina C total quer a concentração de ácido ascórbico no suco gástrico devido ao aumento do pH, isto porque a pH mais elevado a vitamina C torna-se instável o que leva à sua desnaturação (74).

4.3. Ferro

O ferro da dieta está presente principalmente na forma não-heme (estado férrico) cuja absorção é melhorada pelo ácido gástrico, uma vez que este ácido vai auxiliar a redução do ferro não-heme a ferro-heme (estado ferroso) que é absorvido no duodeno (67,71). Assim, a hipocloridria induzida pelos IBPs pode levar à redução da absorção do ferro causando anemia ferropriva (67). No entanto, são necessários mais estudos para comprovar o efeito do uso prolongado de IBPs e a deficiência de ferro (67).

4.4. Magnésio

A hipomagnesemia pode causar distúrbios musculares, complicações cardíacas, hipoparatiroidismo, osteomalacia e osteoporose, sendo de grande importância clínica (75). O uso prolongado de IBPs está associado a hipomagnesemia, caracterizada por uma concentração plasmática de magnésio inferior a 1,8 mg/dl (71,76). Embora seja um fenómeno bem

documentado é ainda raro e apesar de haver várias hipóteses formuladas não existe um mecanismo totalmente aceite que explique esta associação (71). A absorção intestinal de magnésio é regulada através de duas proteínas presentes nas membranas celulares dos enterócitos, o potencial recetor transitório melastatina 6 e 7 (TRPM6 e TRPM7) (67). Uma das hipóteses refere que os IBPs diminuem a atividade do TRPM6 o que faz com que haja uma diminuição da absorção de magnésio (67). Para além disso, estudos apresentam uma relação entre as alterações na microbiota intestinal causadas pelo uso destes fármacos e uma redução da absorção de magnésio (67).

É recomendado a doentes que iniciem terapêutica a longo prazo com IBPs ou que os tomem em simultâneo com outra medicação que possa causar hipomagnesemia a quantificação e monitorização dos níveis de magnésio no sangue (59).

4.5. Deficiência na absorção de cálcio, aumento do risco de fraturas ósseas e osteoporose

O cálcio é absorvido sob a forma de carbonato de cálcio no duodeno e jejuno proximal ligando-se a proteínas carregadas negativamente (67). Foi referido que tanto o ácido do estômago como o meio ligeiramente ácido do duodeno facilitam a dissociação do cálcio e a sua ionização, o que pode explicar a diminuição da sua absorção durante a terapêutica com IBPs devido à redução da produção de ácido gástrico e do aumento do pH (67,71). Dado que os osteoclastos possuem também bombas de protões acredita-se que a sua atividade seja afetada pelo uso de IBPs, resultando numa redução da reabsorção de cálcio do osso, causando um aumento da fragilidade óssea (67,71).

Um estudo de 2006 mostrou, pela primeira vez, que pacientes em tratamento com IBPs tinham um risco 1,5 vezes maior de desenvolver fraturas do quadril em comparação com não utilizadores de IBPs (67). Foi também demonstrado que a força desta associação aumentava com o aumento da duração da terapêutica (67). No entanto, muitos dos estudos que relacionam o impacto dos IBPs com a absorção de cálcio são limitados (71).

Doentes de maior risco devem ser aconselhados a garantir uma correta ingestão de cálcio e vitamina D (59). Uma vez que o citrato de cálcio não é influenciado pela acidez gástrica, caso seja necessária suplementação, o cálcio deve estar presente nesta forma (59).

5. Inibidores da bomba de protões: doença renal

O uso prolongado dos inibidores da bomba de protões pode causar nefrite intersticial aguda (NIA), lesão renal aguda (LRA) e doença renal crónica (DRC) (77). A NIA é o efeito adverso renal mais associado ao uso de IBPs, caracterizando-se pela presença de inflamação nos rins, hematúria, eosinofilia e proteinúria (67). É geralmente causada por uma reação imunológica

onde as células são danificadas e posteriormente observa-se um infiltrado inflamatório linfocítico de células T (77). A disseminação deste infiltrado tem como consequência a cicatrização renal acompanhada de uma diminuição da função renal (77). A acumulação de IBPs e dos seus metabolitos nos túbulos intersticiais pode conduzir a respostas imunes por parte do organismo, podendo explicar esta associação entre o uso de IBPs e a NIA (67). Outra explicação pode ser o facto do tratamento com estes fármacos causar hipomagnesemia, o que pode levar a lesão tubular intersticial (67). Estudos sugerem que baixos níveis de magnésio e a doença renal crónica estão relacionados (78). De forma geral, as nefrites intersticiais agudas são reversíveis após descontinuação do fármaco, no entanto pode haver evolução para doença renal crónica (59). Um estudo realizado com 248.751 indivíduos relatou que o uso de IBPs foi associado a uma probabilidade 1,17 a 1,5 vezes maior de desenvolver DRC (77).

6. Inibidores da bomba de protões: doença cardiovascular

O uso prolongado de IBPs pode estar associado a doenças cardiovasculares, nomeadamente síndrome coronariana aguda, trombose de stent, acidente vascular cerebral, enfarte do miocárdio e eventos arrítmicos (67,73). Os mecanismos envolvidos envolvem disfunção endotelial, hipomagnesemia e aumento do nível de cromogranina A (67), um marcador utilizado no diagnóstico de doença carcinoide cardíaca (79). Para além disso, os IBPs interagem com o metabolismo de agentes antiplaquetários, como o clopidogrel (73). O clopidogrel é convertido na sua forma ativa pela enzima CYP2C19 que metaboliza também os IBPs, havendo por isso uma competição, resultando numa diminuição da eficácia do clopidogrel e consequentemente num maior risco de ataque cardíaco e formação de coágulos (59,73).

7. Inibidores da bomba de protões: hipergastrinemia e tumores gástricos

A libertação de gastrina regula positivamente a produção de ácido gástrico (80), tal como é apresentado na figura 4. Os inibidores da bomba de protões ao inibirem a secreção ácida levam, na maioria dos casos, a hipergastrinemia, com níveis de gastrina sérica em jejum 3 a 5 vezes superiores, uma vez que não é ativado o mecanismo de feedback negativo que interrompe a libertação de gastrina (81). A gastrina leva à hiperplasia e proliferação das células do tipo enterocromafim (ECL) que libertam cromogranina A, um biomarcador característico da presença de tumores neuroendócrinos, onde se incluem os carcinoides gástricos (81). O aumento dos níveis de gastrina regula positivamente a expressão da ciclooxigenase 2 nas células cancerígenas gástricas por ativação da via de sinalização JAK-SAT, podendo causar tumores endócrinos gástricos (67). No entanto, não existem evidências claras de uma associação causal entre o uso prolongado de IBPs e o desenvolvimento de lesões neoplásicas gástricas (67).

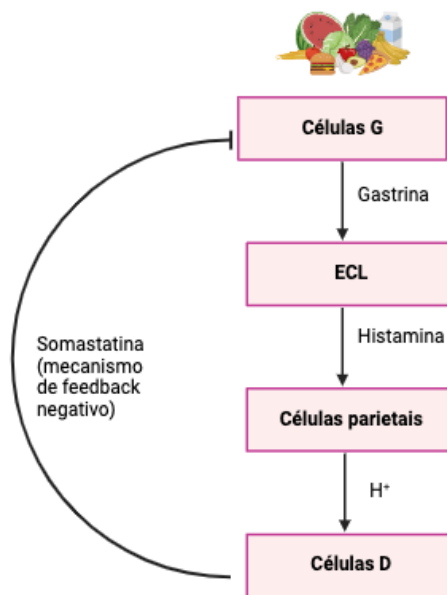


Figura 4: Mecanismo de regulação do ácido gástrico pela gastrina. As proteínas das refeições vão estimular as células G antrais a libertar gastrina, que se liga aos recetores presentes nas células ECL o que leva à libertação de histamina. Este mediador estimula as células parietais a produzir ácido gástrico (80). Através de um mecanismo de feedback negativo, o excesso de acidez estimula as células D a libertar somostatina, um mediador inibitório (80). Adaptado de (82).

Conclusão:

A terapêutica com inibidores da bomba de prótons tem crescido cada vez mais, e apesar de serem fármacos eficazes e bem tolerados têm sido relatados vários efeitos adversos associados ao seu uso a longo prazo, levando a advertências por parte das agências de farmacovigilância (67). Acontece que, para muitos destes efeitos adversos, apesar de mecanismos plausíveis, a evidência clínica ainda é fraca ou contraditória (67).

No entanto, antes de se iniciar a terapêutica com os inibidores da bomba de prótons, o historial clínico do doente e a medicação que já se encontra a tomar devem ser tidos em consideração, de modo a minimizar os possíveis efeitos adversos (60). Deve ser utilizada a dose mínima efetiva durante o menor período possível e o tratamento deve ser revisto periodicamente e suspenso quando já não for necessário ou adequado à patologia em causa(60).

Caso seja necessária a interrupção da terapêutica esta deve ser feita de forma gradual, uma vez que existem relatos que a interrupção abrupta pode levar a uma hipersecreção ácida de rebound (60). Algumas estratégias podem ser utilizadas para interromper a terapêutica com IBPs: redução da dose em 50% durante 1 ou 2 semanas e suspender o IBP após 1 semana com a dose mais baixa, aumentar o intervalo entre as tomas ou combinar as duas estratégias anteriores durante 2 a 3 semanas (60). Existem também opções terapêuticas alternativas aos IBPs, nomeadamente os antagonistas dos recetores H2, antiácidos e protetores da mucosa gástrica no caso de sintomas leves ou então após a descontinuação da terapêutica com IBPs (60).

Tema 2 - Terapêutica inalatória na asma: uso de ICs/formoterol como terapêutica de alívio em alternativa aos SABA

Contextualização:

A asma é uma doença respiratória inflamatória crónica que afeta pessoas de todas as faixas etárias, sendo a doença crónica mais comum entre as crianças (83). Atualmente afeta cerca de 695 mil portugueses, com uma prevalência de 6,8% (84). Embora seja uma doença sem cura, a asma pode ser controlada com o tratamento certo, permitindo que as pessoas portadoras desta doença levem uma vida normal e ativa (83). Contudo, quase metade dos doentes com asma não se encontra a fazer nenhum tratamento e cerca de um quinto apenas utiliza medicação de alívio (84).

Os agonistas adrenérgicos β_2 de curta duração de ação (SABA) têm sido tradicionalmente usados como terapêutica de alívio em todos os degraus de asma e em monoterapia no tratamento da asma leve, no entanto, o seu uso excessivo tem levado a um risco aumentado de exacerbações e morte relacionada à asma (85). Assim, a *Global Initiative for Asthma* (GINA) não recomenda mais o tratamento da asma apenas com SABA e recomenda a utilização de corticosteroides inalados (ICs)/formoterol em monoterapia na asma leve, conforme necessário, e como terapêutica de alívio na asma moderada a grave em doentes que já se encontrem a fazer esta terapêutica de controlo, em detrimento da utilização dos SABA (85,86).

Uma boa adesão à terapêutica é a chave para o controlo da asma, neste sentido o Farmacêutico tem como missão educar o doente acerca desta patologia e de como utilizar corretamente a medicação, de forma a minimizar os possíveis efeitos adversos e aumentar a resposta ao tratamento instituído (83).

1.Asma: introdução

A asma é uma doença heterogénea caracterizada pela inflamação crónica das vias aéreas cujos sintomas incluem dispneia, pieira, tosse e opressão torácica causando uma obstrução intermitente do fluxo aéreo e um aumento da reatividade brônquica (87). Os sintomas podem variar em intensidade e ao longo do tempo sendo normalmente agravados por fatores como o exercício físico, exposição a alérgenos, alterações climáticas ou infeções respiratórias, podendo ser revertidos de forma espontânea ou através de medicação (87).

O desenvolvimento de asma pode ter vários fatores associados, nomeadamente fatores genéticos, existência de outras condições alérgicas como rinite e sinusite, excesso de peso,

prematuridade, baixo peso à nascença e também fatores ambientais como exposição ao fumo do tabaco, poluição ou exposição a alérgenos (83).

2. Fisiopatologia da asma

A fisiopatologia da asma é complexa e envolve a interação entre vários mecanismos que levam à inflamação das vias aéreas, à hiper-reatividade brônquica e à obstrução intermitente do fluxo aéreo (87,88).

2.1. Inflamação das vias aéreas

O mecanismo de inflamação na asma pode ser agudo, subagudo ou crónico e causa lesão tecidual, edema e produção de muco que contribuem para a hiper-reatividade brônquica e para a obstrução do fluxo aéreo (88). Mastócitos, eosinófilos, macrófagos, células epiteliais e linfócitos T ativados constituem as principais células envolvidas neste processo de inflamação (88).

De acordo com a figura 5, na asma alérgica, após contacto com o alérgeno, é produzida imunoglobulina E (IgE) devido a uma maior expressão dos linfócitos *T-helper 2* (Th2) relativamente aos linfócitos *T-helper 1* (Th1) (87). Enquanto os linfócitos Th1 produzem interleucina (IL)-2 e IFN- γ (interferão gama), que são essenciais aos mecanismos de defesa celular em resposta à infeção, os linfócitos Th2 libertam IL-3, IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 responsáveis pela inflamação (87,88). A IL-4 e a IL-13 são responsáveis pela diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos produtores de IgE específica do alérgeno contactado, enquanto a IL-5 é responsável pela ativação dos eosinófilos (87,88). A IL-13 apresenta também uma ação direta na contração do músculo liso das vias aéreas e é responsável por induzir fibrose (89). As IgEs produzidas ligam-se a recetores presentes nas membranas celulares dos mastócitos e basófilos e num segundo contacto com o mesmo alérgeno estas IgEs, através de reações antígeno-anticorpo, levam à desgranulação destas células e à libertação de mediadores inflamatórios como a histamina, prostaglandina D2 e cisteinil-leucotrienos C4, D4 e E4, que levam à contração do músculo liso das vias aéreas e à inflamação da mucosa respiratória (87). Posteriormente o influxo de células inflamatórias como neutrófilos, monócitos, células dendríticas, linfócitos T, eosinófilos e basófilos para o local onde ocorreu o contacto leva uma broncoconstrição tardia, várias horas depois (87).

2.2. Hiper-reatividade brônquica

A hiper-reatividade caracteriza-se por uma resposta exagerada aos estímulos exógenos e endógenos levando a um aumento da contração do músculo liso da traqueia e dos brônquios (88). Geralmente quanto maior o grau de hiper-reatividade brônquica maior a gravidade clínica da asma (88).

2.3. Obstrução do fluxo de ar

A contração do músculo liso das vias aéreas, o espessamento da parede das vias aéreas devido ao edema, a produção de muco e o remodelamento das vias aéreas contribuem para a obstrução do fluxo aéreo (88). Esta obstrução causa um aumento da resistência ao fluxo de ar e uma diminuição das taxas de fluxo expiratório, o que faz com que haja uma maior dificuldade em expelir o ar (88).

A remodelação das vias aéreas está associada a alterações estruturais e consiste no espessamento da membrana basal, na eliminação de células epiteliais, na deposição de colagénio e na proliferação de fibroblastos e miofibroblastos podendo levar a alterações irreversíveis nas vias aéreas (87,88). Esta surge como consequência de uma inflamação prolongada e contribui para um aumento do declínio da função pulmonar, principalmente em doentes com asma grave (87,88).

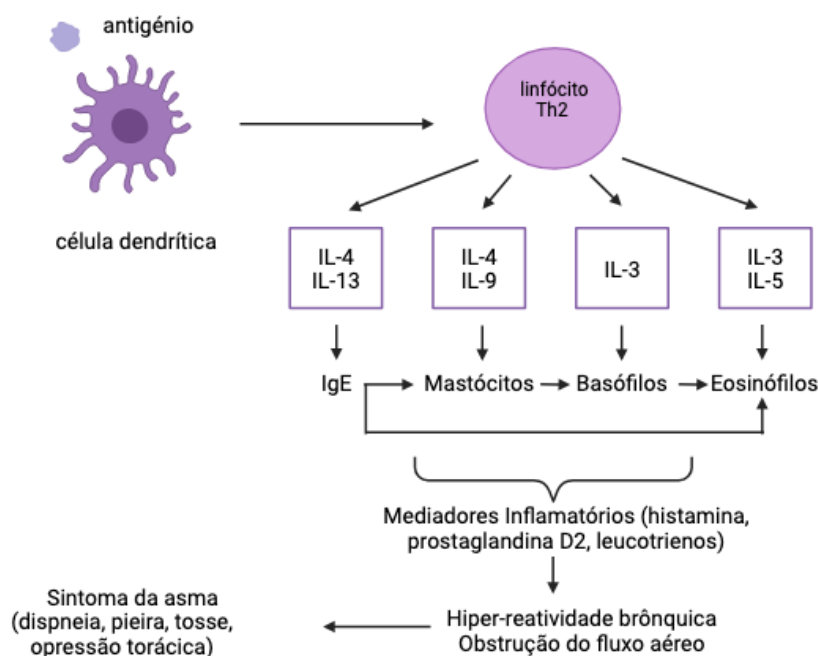


Figura 5. Patogénese da asma: Quando o alérgeno é inalado este é apresentado aos linfócitos Th2 pelas células dendríticas (87,88). Os linfócitos Th2 produzem várias interleucinas, nomeadamente a IL-4 e a IL-13, responsáveis pela diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos produtores de IgEs e a IL-5 responsável pela ativação dos eosinófilos (87,88). As IgEs ligam-se aos recetores presentes na superfície dos mastócitos e basófilos e, após um segundo contacto com o mesmo alérgeno, levam à libertação de mediadores inflamatórios conduzindo à hiper-reatividade brônquica e à obstrução do fluxo aéreo responsáveis pelos sintomas da asma (87,88). Adaptado de (88).

Na asma não alérgica o mecanismo proposto envolve a IL-17 secretada por várias células, nomeadamente células T CD4⁺, células T CD8⁺, células T *natural killer* e células B (89). O papel da IL-17 ainda não está totalmente esclarecido, no entanto, estas citocinas podem estimular células epiteliais e fibroblastos que libertam quimioatratores neutrófilos CXCL 1/5/8, que recrutam neutrófilos para os pulmões (89). Para além disso, a IL-17A aumenta a contração do músculo liso das vias aéreas provocando hiper-reatividade e a remodelação das vias aéreas (89).

3. Gravidade da asma

3.1. Asma intermitente

Na asma intermitente (degrau 1) o doente apresenta tosse, pieira ou dificuldade em respirar menos de duas vezes por semana e sintomas noturnos menos de duas vezes por mês, o teste de função pulmonar FEV₁ (volume expiratório forçado em 1 segundo) corresponde a 80% ou mais dos valores normais e o pico de fluxo expiratório (PFE) apresenta uma variabilidade menor que 20% (86,90). Neste caso, a asma é controlada através da utilização de broncodilatadores como terapêutica de alívio e pode ser considerada a utilização de uma baixa dose de ICs como terapêutica de controlo (86,90).

3.2. Asma persistente leve

Na asma persistente leve (degrau 2) o doente apresenta tosse, pieira ou dificuldade em respirar 3 a 6 vezes por semana e sintomas noturnos 3 a 4 vezes por mês, o teste de função pulmonar FEV₁ corresponde a 80% ou mais dos valores normais e o PEF apresenta uma variabilidade entre 20% a 30% (86,90). Neste caso, a asma é controlada através da utilização de baixas doses de ICs e de medicação de alívio conforme necessário (86,90).

3.3. Asma persistente moderada

Na asma persistente moderada (degrau 3) o doente apresenta tosse, pieira ou dificuldade em respirar diariamente e sintomas noturnos pelo menos 5 vezes por mês, o teste de função pulmonar FEV₁ encontra-se entre 60% a 80% relativamente aos valores normais e o PEF apresenta uma variabilidade superior a 30% (86,90). Neste caso, a asma é controlada com uma dose baixa de ICs associada a um agonista adrenérgico β₂ de longa duração de ação (LABA) e de medicação de alívio conforme necessário (86,90).

3.4. Asma persistente grave

Na asma persistente grave (degrau 4) o doente apresenta tosse, pieira ou dificuldade em respirar várias vezes ao longo do dia e sintomas noturnos frequentes, o teste de função pulmonar FEV₁ corresponde a 60% ou menos dos valores normais e o PEF apresenta uma variabilidade superior a 30% (86,90). Neste caso, a asma é controlada através da utilização de

doses intermédias/altas da combinação de ICs/LABA e de medicação de alívio conforme necessário (86,90).

Em doentes em que a asma grave não consiga ser controlada com a terapêutica acima descrita (degrau 5) é recomendado a adição de um antagonista muscarínico de longa duração de ação (LAMA) e o doente deve ser reencaminhado para uma avaliação fenotípica, podendo ser consideradas opções de terapêutica biológica como a utilização de anticorpos monoclonais anti-IgE como o omalizumabe, anti-IL5 como o benralizumab ou anti-IL4 como o dupilumab (86,87).

Tabela 3: Regimes terapêuticos de acordo com o degrau de asma segundo as diretrizes da GINA 2024. Adaptado de (86)

	Degrau 1	Degrau 2	Degrau 3	Degrau 4	Degrau 5
Terapêutica de controlo preferencial	Baixa dose de ICs /formoterol conforme necessário	Baixa dose de ICs/ formoterol conforme necessário	Baixa dose de manutenção de ICs/ formoterol	Dose média de manutenção de ICs/ formoterol	Adição de LAMA; considerar terapêutica biológica (anti-IgE, anti-IL5, anti-IL4)
Terapêutica de alívio preferencial	Baixa dose de ICs/Formoterol conforme necessário				
Terapêutica de controlo alternativa	Toma de ICs sempre que o SABA for utilizado	Baixa dose de manutenção de ICS	Baixa dose de manutenção de ICs/LABA	Dose média/alta de manutenção de ICs/LABA	Adição de LAMA; considerar terapêutica biológica (anti-IgE, anti-IL5)
Terapêutica de alívio alternativa	ICs/SABA ou SABA conforme necessário				

4. Terapêutica inalatória na asma

Através da terapêutica inalatória é possível atingir altas concentrações de fármaco no órgão alvo, permitindo o uso de menores doses sem comprometer o efeito terapêutico, o que se traduz num menor risco de efeitos secundários sistémicos (91).

A terapêutica inalatória na asma divide-se em terapêutica de controlo e terapêutica de alívio (92). A terapêutica de controlo deve ser realizada de forma contínua e visa reduzir a inflamação das vias aéreas, prevenindo as crises e permitindo ao doente ter um estilo de vida normal, já a medicação de alívio funciona como um resgate aliviando rapidamente os sintomas que possam surgir de forma aguda, devendo apenas ser utilizada em momentos de crise (92).

4.1 Terapêutica de controlo

4.1.1. Corticosteroides inalados (ICs)

Os ICs são o pilar da terapêutica de controlo e incluem fármacos como a budesonida, flusinolida, fluticasona, mometasona e beclometasona, cujo mecanismo consiste em diminuir a resposta inflamatória através da inibição da produção e libertação de mediadores inflamatórios e de moléculas de adesão necessárias para a passagem das células imunes para as vias aéreas (93). Para além disso, estes fármacos, ao nível celular, conseguem reduzir o número de células inflamatórias como linfócitos T, mastócitos, eosinófilos e células dendríticas ao diminuírem a capacidade de sobrevivência destas células nas vias aéreas (93,94). Os ICs através da sua ligação aos recetores de glicocorticoides levam à supressão da inflamação e ao aumento da produção de proteínas anti-inflamatórias como a anexina -1, a proteína inibidora de leucócitos secretores e a IL-10 (93). Foi também documentado um efeito inibitório de fatores de transcrição como o NF- κ B (fator nuclear kappa - B), responsável pela ativação de genes inflamatórios, levando a uma diminuição da libertação de citocinas, moléculas de adesão, recetores e enzimas inflamatórias (94).

Os ICs podem ser combinados com agonistas β_2 ou antagonistas muscarínicos, no entanto, é preferível a monoterapia à terapêutica combinada, uma vez que os ICs conseguem controlar a inflamação subjacente enquanto os agonistas β_2 apenas aliviam os sintomas da asma (93). Assim, um controlo da asma com monoterapia leva a melhores resultados a longo prazo com menos efeitos adversos (93).

4.1.2. Agonistas adrenérgicos β_2 de longa duração de ação (LABA)

Os LABA como o formoterol e salmeterol não devem ser utilizados em monoterapia devido ao risco de exacerbações graves de asma, risco este que não é observado na combinação com ICs (93). Estes fármacos apenas devem ser utilizados como terapêutica adicional em doentes cuja asma não está devidamente controlada com ICs em monoterapia (95). Os LABA

ligam-se aos recetores adrenérgicos acoplados a proteínas G que ativam a adenil ciclase levando ao aumento de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (AMPC) intracelular que, por sua vez, no tecido muscular liso do pulmão diminui o cálcio intracelular ativando a proteína quinase (93). Isto leva a uma inativação da quinase da cadeia leve de miosina, ativando a fosfatase da cadeia leve de miosina, o que provoca o relaxamento do músculo liso das vias aéreas (93).

4.2.3. Antagonistas muscarínicos de longa duração de ação (LAMA)

Os LAMA incluem o brometo de tiotrópio, glicopirrónio, umeclidínio e aclidínio e exercem o seu mecanismo de ação através da ligação aos recetores muscarínicos parassimpáticos M1, M2 e M3 bloqueando-os (93). Os recetores M1, localizados nos gânglios colinérgicos, são responsáveis pela modulação da transmissão neuronal; os recetores M2 são encontrados nas terminações pós-ganglionares das fibras nervosas e o seu bloqueio leva à diminuição da libertação de acetilcolina responsável pela contração do músculo liso; os recetores M3 estão localizados nas células musculares lisas, nas glândulas da mucosa e no endotélio vascular das vias aéreas e o seu bloqueio provoca uma diminuição da broncoconstrição, da secreção de muco e do edema dos revestimentos mucosos (93). Embora não haja especificidade para qual recetor seja inibido, o principal efeito na asma ocorre através da inibição dos recetores M3 (93).

4.2 Terapêutica de alívio

4.2.2. Agonistas adrenérgicos β_2 de curta duração de ação (SABA)

Os SABA, como o salbutamol e a terbutalina, funcionam por um mecanismo de ação semelhante aos LABA, apresentando um início de ação mais rápido e uma duração mais curta do efeito, proporcionando um alívio quase imediato dos sintomas (93,95). Recomenda-se que estes fármacos apenas sejam utilizados conforme necessário e na dose mais baixa (95). O aumento do seu uso é sinal de um mau controlo da asma, indicando que o doente necessita de uma nova avaliação do tratamento (93). Segundo as diretrizes da GINA, um uso de SABA superior a duas vezes por semana é um indicador de asma mal controlada (85,86).

4.2.3. Antagonistas muscarínicos de curta duração de ação (SAMA)

Os SAMA incluem o brometo de ipatrópio e o seu mecanismo de ação é semelhante aos LAMA, apenas com um início de ação mais rápido e uma duração de efeito mais curta (93).

4. Riscos associados ao uso excessivo de SABA

Desde a primeira publicação das diretrizes da GINA em 1995 que os SABA são utilizados como tratamento de primeira linha para a asma leve e como terapêutica de alívio em casos mais graves de asma, no entanto, a sua utilização apenas controla os sintomas e não a inflamação

subjacente (92). Assim, o alívio temporário dos sintomas pode levar os doentes a subestimar a gravidade da asma e negligenciar o tratamento anti-inflamatório necessário (92). Um uso excessivo destes fármacos mostrou estar relacionado com um maior risco de exacerbações e mortalidade, assim como um aumento do risco de limitações na função cognitiva (95). De acordo com a GINA a utilização de 3 ou mais inaladores de SABA por ano traduz-se num maior risco de ida às urgências e de hospitalização (95).

O uso excessivo de SABA pode resultar num aumento da reatividade das vias aéreas, levando a um maior estreitamento destas e à necessidade de doses mais altas de fármaco para controlar a asma (96). Outro problema relacionado com o uso excessivo de SABA é o aumento da inflamação, o uso regular de agonistas β_2 mostrou aumentar as respostas aos alérgenos com aumento da libertação de mediadores inflamatórios potencializando, assim, a inflamação alérgica das vias aéreas (96).

Em casos de uso excessivo os SABA podem causar efeitos adversos sistémicos farmacologicamente previsíveis devido ao seu mecanismo de ação, tais como taquicardia, tremores e hipocalémia, que podem agravar a condição geral do doente e contribuir para um maior risco de exacerbações (93). A taquicardia resulta da dilatação da vasculatura periférica reduzindo o retorno venoso o que conduz a reflexos do sistema nervoso simpático e a um aumento dos efeitos cronotrópicos e inotrópicos (96). Para além disso, estes agonistas podem também estimular os recetores β_2 adrenérgicos do músculo cardíaco aumentando a frequência cardíaca diretamente (96). O mecanismo exato pelo qual estes fármacos podem induzir tremores ainda não é conhecido, no entanto, há evidências que estes atuam diretamente no músculo, encurtando o estado ativo do músculo esquelético, o que leva a uma fusão incompleta e à redução da tensão das contrações tetânicas (97). Vários estudos mostraram uma diminuição do potássio sérico após a utilização de SABA, facto este que pode ser explicado pela ativação dos recetores β_2 adrenérgicos ligados à bomba Na^+/K^+ ATPase presente na membrana do músculo esquelético, o que leva ao influxo de potássio nas células (96).

No entanto, a mortalidade e morbilidade associadas ao uso excessivo de SABA estão significativamente mais relacionadas com o aumento da reatividade das vias aéreas e o aumento da inflamação e não tanto com os efeitos adversos cardíacos ou metabólicos (96).

O estudo SABINA avaliou o uso de SABA e as consequências inerentes a este uso durante 8 anos em 365.324 doentes com asma com idades compreendidas entre os 12 e os 45 anos (98). Este uso foi quantificado através do número de inaladores comprados anualmente, sendo que a compra de 3 ou mais inaladores foi associada a um uso excessivo (98). Os resultados mostraram que 30% dos participantes usavam SABA em excesso e que este uso excessivo foi associado ao aumento do risco de exacerbação (98).

5. Novas abordagens e estratégias

Devido aos riscos já mencionados e ao uso excessivo dos SABA por parte dos doentes, atualmente a GINA recomenda a utilização de ICs/formoterol como tratamento de alívio em monoterapia na asma leve (degrau 1 e 2), conforme necessário, e também na asma moderada a grave (degrau 3, 4 e 5) quando o mesmo regime já é utilizado como terapêutica de controlo, a designada MART (terapêutica de controlo e alívio) (86). Ainda não há evidências para a utilização de ICs/formoterol como terapêutica de alívio em doentes que se encontrem a fazer outra terapêutica de manutenção que não o formoterol (99).

5.1 ICs/formoterol como terapêutica de alívio

Embora os ICs sejam eficazes no controlo da asma e na redução do risco de exacerbações, muitas vezes estes benefícios são reduzidos pela baixa adesão à terapêutica (99). Assim, a combinação ICs/formoterol garante que o doente tome ICs nos dias em que utiliza o medicamento de alívio, evitando a monoterapia com SABA em doentes pouco aderentes à terapêutica de manutenção com ICs (99,100).

Estudos randomizados mostraram que a utilização de ICs/formoterol como terapêutica de alívio reduz o risco de exacerbações graves em comparação com a utilização de SABA em todos os degraus de asma (100). Uma revisão sistemática com 9.565 doentes mostrou que a utilização de ICs/formoterol conforme necessário reduziu as exacerbações graves em 55% e a admissão hospitalar relacionada com a asma em 65% (99). Para além disso, a utilização de ICs/formoterol conforme necessário foi associado a um maior tempo até ocorrer a primeira exacerbação grave (101).

5.2. Regime MART

No tratamento da asma moderada a grave (degrau 3, 4 e 5) o regime ICs/formoterol é utilizado como terapêutica de controlo e alívio, designada de MART (99). Através da utilização deste regime o doente recebe o seu tratamento de manutenção uma ou duas vezes ao dia, conforme o prescrito pelo médico, e toma doses adicionais de ICs/formoterol conforme necessário para o alívio dos sintomas, utilizando o mesmo inalador (102). A MART reduziu significativamente as exacerbações em adolescentes e adultos e garante um controlo da asma semelhante utilizando doses baixas de ICs comparativamente com regimes de ICs/LABA ou uma dose mais alta de ICs, ambos com SABA conforme necessário (102).

Conclusão

Uma vez que o uso excessivo de SABA tem sido uma tendência a observar, o Farmacêutico deve elucidar o doente dos perigos associados a este uso excessivo e relembrar a importância da realização da terapêutica de controlo de forma regular e contínua.

Os doentes recém-diagnosticados com asma leve devem apenas fazer terapêutica de alívio com ICs/formoterol conforme necessário, passando para MART apenas em casos de asma não controlada (86,99). Doentes que se encontram a fazer apenas terapêutica de alívio com SABA devem mudar para ICs/formoterol, assim como doentes a utilizar ICs ou ICs/LABA mais SABA para alívio devem mudar para MART, com ICs/formoterol (86,99). No entanto, e apesar da recomendação de que o ICs/formoterol em baixas doses seja a abordagem terapêutica de alívio preferida na asma, há várias situações em que a utilização de regimes de manutenção de ICs ou ICs/LABA mais terapêutica de alívio com SABA é recomendada, nomeadamente em casos de asma bem controlada com baixo risco de exacerbações, boa adesão e boa técnica inalatória ou em doentes que apresentam dificuldades na técnica inalatória com o dispositivo ICs/formoterol (99,100).

A terapêutica de alívio com ICs/formoterol apenas existe sob a forma de budenosida/formoterol e beclometasona/formoterol, existindo falta de evidência relativamente ao uso de outros LABA (para além do formoterol) (100). Para além disso, também não existe evidência para a utilização da terapêutica de alívio ICs/formoterol em simultâneo com terapêutica de manutenção com outros ICs/LABA (a não ser o formoterol), devido a preocupações de segurança na utilização de dois LABA diferentes (100).

Importante ressaltar também que a baixa adesão ao tratamento por parte dos doentes é um problema no controlo da asma, assim o Farmacêutico assume um papel importante no acompanhamento destes doentes de forma a garantir os resultados clínicos ideais (103). Uma vez que o controlo da asma depende não só do agente farmacológico, mas também do inalador usado para administrar o medicamento é crucial que o inalador seja adaptado ao doente, considerando as suas necessidades, habilidades e preferências (103). A má utilização do inalador é frequentemente observada, devendo o Farmacêutico ser responsável pela correta demonstração e explicação da sua utilização ao doente (103).

Conclusão global

Após completar os 6 meses de estágio curricular posso afirmar com certeza que foi uma experiência extremamente enriquecedora e essencial para a minha formação enquanto Farmacêutico. A experiência prática, aliada ao conhecimento teórico adquirido durante os 5 anos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas proporcionou-me uma compreensão mais aprofundada do papel do Farmacêutico e das diversas áreas onde este pode atuar.

Durante o estágio em Farmácia Comunitária foi possível observar de perto o impacto do Farmacêutico na saúde da comunidade, assim como o contacto diário com os doentes permitiu o desenvolvimento de habilidades de comunicação, empatia e capacidade de resolução de problemas. Foi notória a importância do aconselhamento farmacêutico, da promoção da saúde e da adesão à terapêutica.

No estágio em Farmácia Hospitalar a colaboração com uma equipa multidisciplinar permitiu uma melhor compreensão do cuidado integrado ao doente, assim como a passagem pelas diferentes unidades dos Serviços Farmacêuticos permitiu entender a complexidade e a responsabilidade da gestão do medicamento e do papel do Farmacêutico Hospitalar. Durante este estágio foi possível compreender a importância da farmacovigilância, da seleção do tratamento adequado e da monitorização dos efeitos adversos de forma a garantir a segurança e a eficácia dos tratamentos.

A realização deste estágio foi uma etapa crucial para a minha formação, permitindo-me adquirir várias competências e habilidades profissionais essenciais, percebendo também a missão do Farmacêutico e o valor desta profissão.

Bibliografia:

1. Deliberação nº 1500/2004. Aprova a lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados, que consta do anexo à presente deliberação e dela faz parte integrante, Diário da República, 2ª série, nº 303, 2004, p. 19288
2. Badri T, Nessel TA, Kumar D D. Minoxidil. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482378/> (acedido a 22 de fevereiro de 2024)
3. C.M.Barbosa. Formulário Galénico Português. 2005.
4. Suchonwanit P, Thammarucha S, Leerunyakul K. Minoxidil and its use in hair disorders: a review. Drug Design, Development and Therapy. 2019; Volume 13:2777–86. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6691938/>
5. Natarelli N, Gahoonia N, Sivamani RK. Integrative and Mechanistic Approach to the Hair Growth Cycle and Hair Loss. J Clin Med. 2023; 12(3):893. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9917549/>
6. INFARMED, IP. Farmacopeia Portuguesa. Em Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP; 2018
7. Gomes ÁKG, Gouveia Filho PS. Alopecia androgenética: O uso do minoxidil e seus efeitos adversos. Research, Society and Development. 2021; 10(9):e13510917849.[Online]. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i9.17849>
8. Patangia DV, Anthony Ryan C, Dempsey E, Paul Ross R, Stanton C. Impact of Antibiotics on the Human Microbiome and Consequences for Host Health. MicrobiologyOpen. 2022; 11(1). [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8756738/>
9. Microbiota intestinal: o que é e qual a sua função | CUF [Online]. Disponível em: <https://www.cuf.pt/mais-saude/microbiota-intestinal-o-que-e-e-qual-sua-funcao> (acedido a 7 de março de 2024)
10. Becattini S, Taur Y, Pamer EG. Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease. Trends in Molecular Medicine. 2016; 22(6):458–78. [Online]. Disponível em: [https://www.cell.com/trends/molecular-medicine/fulltext/S1471-4914\(16\)30007-7](https://www.cell.com/trends/molecular-medicine/fulltext/S1471-4914(16)30007-7)
11. Ramirez J, Guarner F, Bustos Fernandez L, Maruy A, Sdepanian VL, Cohen H. Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2020; 10(10). [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7732679/>
12. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use

of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11(8):506–14. [Online]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24912386/>

13. Goodman C, Keating G, Georgousopoulou E, Hespe C, Levett K. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021; 11(8):e043054. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8362734/>

14. Hatoum R, Labrie S, Fliss I. Antimicrobial and Probiotic Properties of Yeasts: From Fundamental to Novel Applications. *Front Microbiol*. 2012; 3:421. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3525881/>

15. Pazan F, Wehling M. Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences. *Eur Geriatr Med*. 2021; 12(3):443–5. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8149355/>

16. Eiras A, Teixeira MA, González-Montalvo JI, Castell MV, Queipo R, Otero Á. Consumo de medicamentos en mayores de 65 años en Oporto (Portugal) y riesgo de prescripción de medicamentos potencialmente inapropiados. *Aten Primaria*. 2016; 48(2):110–20. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6877889/>

17. Maher RL, Hanlon JT, Hajjar ER. Clinical Consequences of Polypharmacy in Elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014; 13(1):10.1517/14740338.2013.827660. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3864987/>

18. Manuel Villaverde Cabral, Pedro Alcântara da Silva. A adesão à terapêutica em Portugal: atitudes e comportamentos da população portuguesa perante prescrições médicas. 2010. [Online]. Disponível em: <https://pns.dgs.pt/files/2010/08/apifarma.pdf> (acedido a 2 de julho de 2024)

19. Portaria nº 97/108, de 9 de abril, Define os serviços farmacêuticos que podem ser prestados pelas farmácias, *Diário da República*, 1ª série, nº 69, 2018, 1556 - 1557

20. Ordem dos Farmacêuticos. Norma Geral: Preparação Individualizada da Medicação (PIM). 2018. [Online]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf (acedido a 2 de julho de 2024)

21. Vinks THAM, Egberts TCG, de Lange TM, de Koning FHP. Pharmacist-based medication review reduces potential drug-related problems in the elderly: the SMOG controlled trial. *Drugs Aging*. 2009; 26(2):123–33. [Online]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19220069/>

22. Decreto-lei nº 102/2023, de 7 de novembro, Procede à criação, com natureza de entidades públicas empresariais, de unidades locais de saúde, *Diário da República*, 1ª série, nº 215, 2023, 4-20

23. Santo António - Centro Hospitalar Universitário de Santo António [Online]. Disponível em: <https://www.chporto.pt/> (acedido a 23 de maio de 2024)
24. Portaria nº 147/2017, de 19 de maio, Estabelece o processo de classificação dos hospitais, centros hospitalares e unidades locais de saúde do Serviço Nacional de Saúde e define o processo de criação e revisão das Redes de Referência Hospitalar, Diário da República, 1ª série, nº 97, 2016, 1616 – 1619
25. Benchmarking Hospitais - Grupos e Instituições [Online]. Disponível em: https://benchmarking-acss.min-saude.pt/BH_Enquadramento/GrupoInstituicoes (acedido a 23 de maio de 2024)
26. Barnsteiner JH. Medication Reconciliation. Em: Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurse. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2> (acedido a 23 de maio de 2024)
27. Amondys 45 [Online]. Disponível em: <https://www.amondys45.com/> (acedido a 25 de junho 2024)
28. Casimersen: First Approval | Drugs [Online]. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-021-01512-2> (acedido a 2 de junho 2024)
29. Autorização de Utilização Excecional - INFARMED, I.P. [Online]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/avaliacao-tecnologias-saude/avaliacao-terapeutica-e-economica/autorizacao-de-utilizacao-excecion> (acedido a 2 de junho de 2024).
30. Venugopal V, Pavlakis S. Duchenne Muscular Dystrophy. StatPearls. 2023.[Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482346/> (acedido a 2 de junho de 2024)
31. Vasterling ME, Maitski RJ, Davis BA, Barnes JE, Kelkar RA, Klapper RJ, et al. AMONDYS 45 (Casimersen), a Novel Antisense Phosphorodiamidate Morpholino Oligomer: Clinical Considerations for Treatment in Duchenne Muscular Dystrophy. Cureus. 2023 [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10821770>
32. Biomedicines | Free Full-Text | Casimersen (AMONDYS 45®): An Antisense Oligonucleotide for Duchenne Muscular Dystrophy [Online]. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2227-9059/12/4/912> (acedido a 2 de junho de 2024)
33. Casimersen: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online [Online]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB14984> (acedido a 2 de junho de 2024)
34. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION [Online]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/213026lbl.pdf (acedido a 2 de junho de 2024)

35. Folinic acid, fluorouracil and irinotecan (FOLFIRI) | Cancer information | Cancer Research UK [Online]. Disponível em: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/treatment/drugs/folfir> (acedido a 8 de junho de 2024)
36. 89-FOLFIRI metastático colorretal (modificado) (fluorouracil leucovorina irinotecano) e beVACizumabe | eviQ [Online]. Disponível em: <https://www.eviq.org.au/medical-oncology/colorectal/metastatic/89-colorectal-metastatic-folfiri-modified-fluo> (acedido a 8 de junho de 2024)
37. Blog sobre câncer: avanços no tratamento e prevenção do câncer [Online]. Disponível em: <https://brio-medical.com/cancer-blog> (acedido a 8 de junho 2024)
38. Celio L, Niger M, Ricchini F, Agustoni F. Palonosetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: an evidence-based review of safety, efficacy, and place in therapy. *Core Evid.* 2015; 10:75–87 [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4554402/>
39. Rao KV, Faso A. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Optimizing Prevention and Management. *Am Health Drug Benefits.* 2012; 5(4):232–40. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4046471/>
40. European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: Avastin: bevacizumab [Online]. Reino Unido: EMA; 2005. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170602137926/anx_137926_pt.pdf (acedido a 8 de junho 2024)
41. Dinu IM, Mihăilă M, Diculescu MM, Croitoru VM, Turcu-Stiolica A, Bogdan D, et al. Bevacizumab Treatment for Metastatic Colorectal Cancer in Real-World Clinical Practice. *Medicina.* 2023; 59(2):350. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9963555/>
42. European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: Onivyde: irinotecano [Online]. Austria: EMA; 2016 Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161014135718/anx_135718_pt.pdf (acedido a 8 de junho de 2024)
43. Irinotecan: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online [Online]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00762> (acedido a 8 de junho 2024)
44. Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda. Fluorouracilo Teva 50 mg/ml Solução Injectável: resumo das características do medicamento (aprovado em 17-12-2021 pelo INFARMED). Portugal: Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda; 2021.

45. Laboratórios Pfizer, Lda. Isovorin 175 mg/ 17,5 ml solução injetável: resumo das características do medicamento (aprovado em 08-07-2022 pelo INFARMED). Porto Salvo: Laboratórios Pfizer, Lda; 2021.
46. Ratti M, Hahne JC, Toppo L, Castelli E, Petrelli F, Passalacqua R, et al. Major innovations and clinical applications of disodium-levofolinate: a review of available preclinical and clinical data. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2019; 11:1758835919853954. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6552345/>
47. Passardi A, Monti M, Donati C, Foca F, Pagan F, Rapposelli I, et al. Prospective Observational Study Comparing Calcium and Sodium Levofolinate in Combination with 5-Fluorouracil in the FOLFIRI Regimen. *The Oncologist*. 2021; 26(8):e1314–9. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8342582/>
48. Capecitabina: usos, interações, mecanismo de ação | DrugBank on-line. [Online]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01101> (acedido a 9 de junho 2024)
59. Aguado C, García-Paredes B, Sotelo MJ, Sastre J, Díaz-Rubio E. Should capecitabine replace 5-fluorouracil in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer? *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014; 20(20):6092–101. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4033448/>
50. Pectasides DG, Xanthakis I, Makatsoris T, Samantas E, Varthalitis I, Papaxoinis G, et al. Irinotecan/capecitabine (XELIRI) plus bevacizumab versus irinotecan/fluorouracil/leucovorin (FOLFIRI) plus bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: A randomized phase III trial of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(15_suppl):3541–1. [Online]. Disponível em: https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.3541
51. Angiografia: o que é, metodologia e indicações | CUF [Online]. Disponível em: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/angiografia> (acedido a 14 de junho de 2024)
52. Manuais MSD edição para profissionais. Nefropatia por contraste - Distúrbios geniturinários. [Online]. Disponível em: [https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/distúrbios-geniturinários/doenças-tubulointersticiais/nefropatia-por-contrast](https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/disturbios-geniturinarios/doencas-tubulointersticiais/nefropatia-por-contrast) (acedido a 14 de junho 2024)
53. Yang JS, Peng YR, Tsai SC, Tyan YS, Lu CC, Chiu HY, et al. The molecular mechanism of contrast-induced nephropathy (CIN) and its link to in vitro studies on iodinated contrast media (CM). *BioMedicine*. 2018; 8(1):1. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5826038/>
54. Hansen PB, Schnermann J. Vasoconstrictor and vasodilator effects of adenosine in the kidney. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2003 O; 285(4):F590–9.

- [Online]. Disponível em:
https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajprenal.00051.2003?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org
55. Mohammed NazarMA, Rafie I, Mahfouz A, Achkar K, Hajar R. Contrast-induced nephropathy. *Heart Views*. 2013;14(3):106. [Online]. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3969626/>
56. Modi K, Padala SA, Gupta M. Contrast-Induced Nephropathy. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [Online]. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448066/> (acedido a 15 de junho de 2024)
57. Li JX, Jin EZ, Yu LH, Li Y, Liu NN, Dong YM, et al. Oral N-acetylcysteine for prophylaxis of contrast-induced nephropathy in patients following coronary angioplasty: A meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2017; 14(2):1568–76. [Online]. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5525578/>
58. NEJM Journal Watch: Summaries of and commentary on original medical and scientific articles from key medical journals. [Online]. Disponível em:
<https://www.jwatch.org/na45461/2017/11/12/neither-sodium-bicarbonato-nor-oral-acetylcysteine> (acedido a 15 de junho de 2024)
59. Gomes AS, Simón A. Inibidores da Bomba de Protões. 2017. [Online]. Disponível em:
https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/e_pub_inibidores_191719780959412d3dc4543.pdf (acedido a 16 de março de 2024)
60. Seara.com. Quais as precauções necessárias na descontinuação dos inibidores da bomba de protões?Ordem dos Farmacêuticos. [Online]. Disponível em:
<https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/quais-as-precaucoes-necessarias-na-descontinuacao-dos-inibidores-da-bomba-de-protões/> (acedido a 16 de março de 2024)
61. Savarino V, Marabotto E, Zentilin P, Furnari M, Bodini G, De Maria C, et al. The appropriate use of proton-pump inhibitors. *Minerva Medica*. 2018 Oct;109(5). [Online]. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29856192/>
62. MEIO AMBULATÓRIO MONITORIZAÇÃO DO CONSUMO DE MEDICAMENTOS. [Online]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/8865110/novembro/8a1041b9-8cab-f71d-9fdb-822964e98116?version=1.0> (acedido a 16 de março de 2024)
63. Shin JM, Sachs G. Pharmacology of Proton Pump Inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008; 10(6):528–34. [Online]. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2855237/>

64. Shin JM, Munson K, Vagin O, Sachs G. The gastric HK-ATPase: structure, function, and inhibition. *Pflugers Arch*. 2009; 457(3):609–22. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3079481/>
65. Engevik AC, Kaji I, Goldenring JR. The Physiology of the Gastric Parietal Cell. *Physiological Reviews*. 2020; 100(2):573–602. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7327232/>
66. Kiecka A, Szczepanik M. Proton pump inhibitor-induced gut dysbiosis and immunomodulation: current knowledge and potential restoration by probiotics. *Pharmacological reports*. 2023;1–14. [Online]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37142877/>
67. Side effects of long-term use of proton pump inhibitors: practical considerations. [Online]. Disponível em: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/15997/> (acedido a 17 de março de 2024)
68. Bruno G, Zaccari P, Rocco G, Scalese G, Panetta C, Porowska B, et al. Proton pump inhibitors and dysbiosis: Current knowledge and aspects to be clarified. *World J Gastroenterol*. 2019; 25(22):2706–19. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6580352/>
69. Tawam D, Baladi M, Jungsuwadee P, Earl G, Han J. The Positive Association between Proton Pump Inhibitors and Clostridium Difficile Infection. *Innov Pharm*. 2021; 12(1):10.24926/iip.v12i1.3439. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8102963/>
70. Fohl AL, Regal RE. Proton pump inhibitor-associated pneumonia: Not a breath of fresh air after all? *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2011; 2(3):17–26. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3124633/>
71. Heidelbaugh JJ. Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf*. 2013; 4(3):125–33. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4110863/>
72. Mumtaz H, Ghafoor B, Saghir H, Tariq M, Dahar K, Ali SH, et al. Association of Vitamin B12 deficiency with long-term PPIs use: A cohort study. *Ann Med Surg*. 2022; 82:104762. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9577826/>
73. Brisebois S, Merati A, Giliberto JP. Proton pump inhibitors: Review of reported risks and controversies. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. 2018; 3(6):457–62. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6302736/>
74. HENRY EB, CARSWELL A, WIRZ A, FYFFE V, MCCOLL KEL. Proton pump inhibitors reduce the bioavailability of dietary vitamin C. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2005;

- 22(6):539–45. [Online]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2036.2005.02568.x>
75. Florentin M, Elisaf MS. Proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia: A new challenge. *World J Nephrol.* 2012; (6):151–4. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3782221/>
76. Lewis JL. Hipomagnesemia (níveis baixos de magnésio no sangue). Manual MSD Versão Saúde para a Família. Manuais MSD; 2021. [Online]. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/casa/dist%C3%BArbios-hormonais-e-metab%C3%B3licos/equil%C3%ADbrio-eletrol%C3%ADtico/hipomagnesemia-n%C3%ADveis-baixos-de-magn%C3%A9sio-no-sangue> (acedido a 18 de março de 2024)
77. Morschel CF, Mafrá D, Eduardo JCC. The relationship between proton pump inhibitors and renal disease. *J Bras Nefrol.* 2018; 40(3):301–6. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6533960/>
78. Parmar MP, Kaleem S, Samuganathan P, Ishfaq L, Anne T, Patel Y, et al. Impact of Proton Pump Inhibitors on Kidney Function and Chronic Kidney Disease Progression: A Systematic Review. *Cureus.* 2023; 15(12). [Online]. Disponível em: https://www.cureus.com/articles/206430-impact-of-proton-pump-inhibitors-on-kidney-function-and-chronic-kidney-disease-progression-a-systematic-review?score_article=true#
79. Santos AR, Stuart B, Cotrim C, Almeida AR, Fazendas P, Lopes L, et al. Coração carcinóide – a propósito de um caso clínico. *Rev Port Cardiol.* 2012; 31(10):661–5.[Online]. Disponível em: <https://www.revportcardiol.org/pt-coracao-carcinoide-proposito-um-articulo-S087025511200176X>
80. Helgadóttir H, Björnsson E. Problems Associated with Deprescribing of Proton Pump Inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019; 20(21):5469. [Online]. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/21/5469>
81. McCarthy DM. Proton Pump Inhibitor Use, Hypergastrinemia, and Gastric Carcinoids—What Is the Relationship? *International Journal of Molecular Sciences.* 2020 ;21(2):662. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7014182/>
82. Burkitt MD, Varro A, Pritchard DM. Importance of gastrin in the pathogenesis and treatment of gastric tumors. *World J Gastroenterol WJG.* 2009; 15(1):1–16. [Online]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1909769/Inibidores+da+Bomba+de+Prot%C3%B5es/fe44c351-515c-4ab4-a437-689f2f8c1aae>
83. World Health Organization. Asthma [Internet]. World Health Organisation. 2024. [Online]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma> (acedido a 10 de julho de 2024)

84. Sa-Sousa A, Morais-Almeida M, Azevedo L, Carvalho R, Jacinto T, Todo-Bom A, et al. Prevalence of asthma in Portugal - The Portuguese National Asthma Survey. *Clinical and Translational Allergy*. 2012; 2(1):15. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3480869/>
85. Canonica GW, Paggiaro P, Blasi F, Musarra A, Richeldi L, Rossi A, et al. Manifesto on the overuse of SABA in the management of asthma: new approaches and new strategies. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2021; 15:17534666211042534. [Online]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34587829/>
86. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2024. [Online]. Disponível em: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf (acedido a 10 de julho de 2024)
87. Hashmi MF, Tariq M, Cataletto ME. Asthma [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430901/> (acedido a 10 de julho de 2024)
88. Morris M. Asthma: Practice Essentials, Background, Anatomy. Medscape.com. 2019. [Online]. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/296301-overview#a4> (acedido a 10 de julho de 2024)
89. Habib N, Pasha MA, Tang DD. Current Understanding of Asthma Pathogenesis and Biomarkers. *Cells*. 2022; 11(17):2764. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9454904/>
90. Morris M. Asthma Guidelines: Guidelines Summary, Classification Guidelines, Management Guidelines. Medscape.com. 2019. [Online]. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/296301-guidelines#g2> (acedido a 12 de julho de 2024)
91. Rau JL. The inhalation of drugs: advantages and problems. *Respiratory Care*. 2005; 50(3):367–82. [Online]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15737247/>
92. Papi A, Blasi F, Canonica GW, Morandi L, Richeldi L, Rossi A. Treatment strategies for asthma: reshaping the concept of asthma management. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2020; 16(1). [Online]. Disponível em: <https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-020-00472-8>
93. Sharma S, Hashmi MF, Chakraborty RK. Asthma medications. Nih.gov. StatPearls Publishing; 2023. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531455/> (acedido a 12 de julho de 2024)
94. Barnes PJ. Inhaled corticosteroids. *Pharmaceuticals*. 2010; 3(3):514–40. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4033967/>

95. Billington CK, Penn RB, Hall IP. β_2 Agonists. Handbook of Experimental Pharmacology. 2017; 237(1):23–40. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5480238/>
96. Sears MR. Adverse effects of β -agonists. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2002; 110(6):S322–8. [Online]. Disponível em: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(02\)01511-7/pdf](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(02)01511-7/pdf)
97. Cazzola M, Matera MG. Tremor and $\beta(2)$ -adrenergic agents: is it a real clinical problem? Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. 2012; 25(1):4–10. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22209959>
98. Nwaru BI, Ekström M, Hasvold P, Wiklund F, Telg G, Janson C. Overuse of short-acting β_2 -agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. European Respiratory Journal. 2020; 55(4). [Online]. Disponível em: <https://erj.ersjournals.com/content/55/4/1901872>
99. Levy ML, Beasley R, Bostock B, Toby GD, Capstick, Crooks MG, Fleming L, et al. A simple and effective evidence-based approach to asthma management: ICS-formoterol reliever therapy. British Journal of General Practice. 2024; 74(739):86–9. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10824346/>
100. Beasley R, Bruce P, Houghton C, Hatter L. The ICS/Formoterol Reliever Therapy Regimen in Asthma: A Review. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2023; 11(3). [Online]. Disponível em: [https://www.jaci-inpractice.org/article/S2213-2198\(23\)00052-1/fulltext](https://www.jaci-inpractice.org/article/S2213-2198(23)00052-1/fulltext)
101. Hatter L, Bruce P, Braithwaite I, Holliday M, Fingleton J, Weatherall M, et al. ICS-formoterol reliever versus ICS and short-acting β_2 -agonist reliever in asthma: a systematic review and meta-analysis. ERJ Open Research. 2020; 7(1):00701-2020. [Online]. Disponível em: <https://openres.ersjournals.com/content/7/1/00701-2020>
102. GINA 2019 recommendations about reliever medications in Steps 3-5. Global Initiative for Asthma - GINA. 2019. [Online]. Disponível em: <https://ginasthma.org/gina-2019-recommendations-about-reliever-medications-in-steps-3-5/> (acedido a 13 de julho de 2024)
103. Bridgeman MB, Wilken LA. Essential Role of Pharmacists in Asthma Care and Management. Journal of Pharmacy Practice. 2020; 34(1):149–62. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC78>

Anexos

Anexo 1. Formações realizadas durante o estágio em Farmácia comunitária na Farmácia Ferreira da Silva

Formação	Formato	Data
Caudalie	Online	25/01/2024
Sensilis	Online	01/02/2024
Nutrição Clínica (Malnutrição em Geriatria e Obstipação e Soluções Naturais)	Online	09/02/2024
O papel da farmácia no tratamento de patologias ligeiras	Online	14/02/2024
Principais patologias dermatológicas: manifestações e tratamento	Online	14/02/2024
Webinar veterinária	Online	20/02/2024
Skinceuticals	Online	21/02/2024
Terapêutica Inalatória	Online	28/02/2024
Nutrição Funcional	Presencial	06/03/2024
Arkopharma	Presencial	07/03/2024
MPL	Presencial	07/03/2024
Martiderm	Presencial	08/03/2024
Skinceuticals – Módulo 1	Presencial	12/03/2024
Sensilis	Presencial	14/03/2024
Pranarom	Presencial	21/03/2024
Oclean	Presencial	27/03/2024
Augustinus Bader	Presencial	10/4/2024
Skinceuticals – Módulo 2	Presencial	17/04/2024
“Inspira-te! Sabe mais sobre a importância da intervenção farmacêutica na asma” - Sandoz e Farmácias Holon	Presencial	17/04/2024
Nuxe	Presencial	18/04/2024
Etât pure	Presencial	24/04/2024

Anexo 2. Ficha de preparação da solução de minoxidil 5%



Farmácia Ferreira da Silva

Dra. Susana Matos

Telf: 220 120 500

Norteshopping loja 140, 4460-996 Senhora da Hora | Matos | Email: geral@farmaciaferreiradasilva.pt

Ficha de Preparação

208

Minoxidil 5 % (FGP A.I.48)

Forma farmacéutica: Solução

Data de Preparação: 19-03-2024

Nº Lote: 240300002

Quantidade: 1

x 100

mL

Prazo de Utilização: 19-05-2024

Composição

Lote	ID	Nome	Origem	Qt unit (mg)	Qt Teórica	Unid	Qt Calc	Unid	Qt Total	Unid	Fator	Preço
215375	13	Minoxidil	Fagron	0	5,00000 g		5,00000 g		5 g	2.2		2,574 €
23H07-005-00	117	Propilenoglicol	Fagron	0	10,00000 g		10,00000 g		10 g	1.9		0,155 €
00101103	121	Água purificada	Dimor Lustene, L	0	20,00000 g		20,00000 g		20 g	1.9		0,040 €
LF9553008	122	Álcool 95º	Lovigal	0	65,00000 mL		65,00000 mL		65 mL	1.9		0,275 €
Sub-Total:				0		100		100		100		3,053 €

Embalagem

Lote	Nome	Qt	Preço
2023-1136(2)	Frasco vidro escuro 125 mL CG ext	1	1,884 €
Sub-Total:			1,884 €

Operações prévias:

Verificar que a área laboratorial está limpa e desocupada;

Verificar se estão disponíveis todos os materiais, equipamentos e matérias-primas;

Proceder à preparação do manipulado, respeitando as Boas Práticas de Preparação de Manipulados;

Equipamento:

Balança analítica

Modo de Preparação:

Verificar o estado de limpeza do material a utilizar;

Pesar as matérias-primas;

Em almofariz de vidro, misturar o minoxidil com parte do propilenoglicol (cerca de 1/3);

Adicionar o restante propilenoglicol, a água e parte do álcool, lavando o almofariz;

Transferir para proveta rolhada e completar o volume com álcool, lavando o almofariz;

Agitar vigorosamente até dissolução completa de minoxidil;

Filtrar e acondicionar em recipiente apropriado.

Dados de Identificação:

Contacto

Utente

Médico



208



Farmácia Ferreira da Silva

Dra. Susana Matos

Telf: 220 120 500

Norteshopping loja 140, 4460-996 Senhora da Hora | Matos | Email: geral@farmaciaferreiradasilva.pt

Ficha de Preparação

208

Minoxidil 5 % (FGP A.I.48)

Forma farmacêutica: Solução

Data de Preparação: 19-03-2024

Nº Lote: 240300002

Quantidade:

1

x 100

mL

Prazo de Utilização: 19-05-2024

	Especificação	Resultado		Especificação	Resultado
Aspecto:	Límpido	Límpido	Unif de Massa:	Ensaio UM FP	Aprovado
Cor:	Incolor	Incolor	Transparência:	Transparente	Transparente
Odor:	Característico a álcool	Característico a álcool	pH:	8,5-9	8,5-9
Monografia:	Solução	Conforme	Qt. Final (+/- 5%)	100 mL	100 mL

Observações:

Cálculo do Preço:

Forma Farmacêutica	F	Factor	Limite	Factor adicional	Manipulação	Sub-Total
Solução	5,75	3	100	0,005	17,25 €	22,19 €
PVP calculado ao abrigo da Portaria nº 769/2004 de 1 de Junho						
	Iva	6 %	Preço sem IVA:	28,84 €	PVP*:	30,57 €



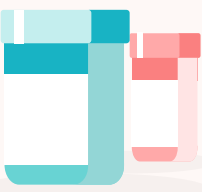
208

Anexo 3. Apresentação sobre as vantagens da Preparação Individualizada de Medicação



Preparação Individualizada de Medicação - PIM

Isaura Correia
Estagiária Farmácia Ferreira da Silva



1

Índice

				
O que é a PIM?	A quem se dirige a PIM?	Porquê a implementação deste serviço?	Vantagens da PIM	Conclusão

2

O que é a PIM?

- ✓ A Preparação Individualizada de Medicação (PIM) é um serviço prestado pela Farmácia Comunitária, segundo a Portaria nº 97/2018 de 9 de abril, que consiste na organização da medicação do doente, conforme a posologia prescrita, num dispositivo multicompartimentado selado de forma estanque que deve ser entregue ao doente e descartado após utilização.
- ✓ A medicação é separada por dias e de acordo com os horários da toma durante um determinado período, inclui-se ainda neste serviço a prestação de informação ao doente, sob a forma de pictogramas ou escrita e oralmente, referente ao correto uso da medicação.

Artigo 2.º

Serviços farmacêuticos, de promoção da saúde e bem-estar dos utentes

1 — As farmácias podem prestar os seguintes serviços:

- a) [...];
- b) [...];
- c) [...];
- d) [...];
- e) [...];
- f) [...];
- g) Consultas de nutrição;
- h) Programas de adesão à terapêutica, de reconciliação da terapêutica e de preparação individualizada de medicamentos, assim como programas de educação sobre a utilização de dispositivos médicos;

Portaria nº 97/108, de 9 de abril, Define os serviços farmacêuticos que podem ser prestados pelas farmácias, Diário da República, 1ª série, nº 69, 2018, 1556 – 1557
Ordem dos Farmacêuticos. Norma Geral: Preparação Individualizada da Medicação (PIM). 2018. [Online].
Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf

3

A quem se dirige a PIM?

- ✓ Doentes polimedicados;
- ✓ Doentes com dificuldades na gestão da terapêutica;
- ✓ Doentes com regimes complexos;
- ✓ Doentes que apresentam uma não adesão à terapêutica por motivos não intencionais;
- ✓ Doentes com limitações físicas;
- ✓ Doentes com pouca autonomia nas atividades do dia-a-dia;
- ✓ Doentes que estão sob a responsabilidade de um cuidador que apresenta dificuldades na gestão da terapêutica;
- ✓ Pessoas que se ausentam por curtos períodos.

Polimedicação – toma simultânea de 5 ou mais medicamentos e/ou suplementos

Ordem dos Farmacêuticos. Norma Geral: Preparação Individualizada da Medicação (PIM). 2018. [Online]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf

4

Porquê a implementação deste serviço?

- ✓ 37,5% a 39% da população em Portugal é polimedicada.
- ✓ Estudo realizado em Portugal, no norte do país, mostrou que 59,2% dos idosos com mais de 65 anos são polimedicados.
- ✓ Segundo a OMS 50% dos doentes polimedicados não toma corretamente a medicação.



Maior probabilidade de efeitos adversos
Maior probabilidade de interações medicamentosas
Não adesão à terapêutica

Para garantir a efetividade e segurança do tratamento instituído é necessário que os medicamentos sejam tomados corretamente, na dose certa e no horário estipulado.

Pazan F, Wehling M. Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences. Eur Geriatr Med. 2021;12(3):443–5. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8149355/>
Eiras A, Teixeira MA, González-Montalvo JI, Castell MV, Queipo R, Otero Á. Consumo de medicamentos en mayores de 65 años en Oporto (Portugal) y riesgo de prescripción de medicamentos potencialmente inapropiados. Aten Primaria. fevereiro de 2016;48(2):110–20. [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6877889/>

Porquê a implementação deste serviço?

Estudo realizado pela Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica:

Motivos extrínsecos que levam os doentes a não seguir a terapêutica:

- ✓ 46,7% esquecimento
- ✓ 18,6% falta de recursos económicos
- ✓ Outros motivos: preguiça, falta de instrução, relutância em tomar medicação

Motivos intrínsecos aos medicamentos e/ou terapêutica que levam os doentes a não seguir as indicações:

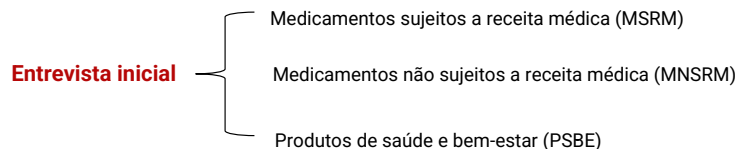
- ✓ 5,2% complexidade do regime
- ✓ 3,5% dificuldade em tomar a medicação de acordo com a prescrição

PREPARAÇÃO INDIVIDUALIZADA DA MEDICAÇÃO

Manuel Villaverde Cabral, Pedro Alcântara da Silva. A adesão à terapêutica em Portugal: atitudes e comportamentos da população portuguesa perante prescrições médicas. 2010. [Online]. Disponível em: <https://pns.dgs.pt/files/2010/08/apifarma.pdf>

Vantagens da PIM

✓ Revisão da terapêutica



Um estudo realizado em farmácias comunitárias da Holanda mostrou que a realização da revisão da terapêutica **diminuiu em 16,3% o número de problemas relacionados com medicamentos (PRM) por paciente.**

Vinks THAM, Egberts TCG, de Lange TM, de Koning FHP. Pharmacist-based medication review reduces potential drug-related problems in the elderly: the SMOG controlled trial. *Drugs Aging*. 2009;26(2):123–33. [Online]. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19220069/>
Ordem dos Farmacêuticos. Norma Geral: Preparação Individualizada da Medicação (PIM). 2018. [Online]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf

7

Vantagens da PIM

✓ Revisão da terapêutica

Sempre que é prestado o serviço de PIM recomenda-se que seja feita uma revisão pelo menos de nível 1

Tipo de Revisão da Medicação	Histórico farmacoterapêutico	Entrevista com o doente	Contacto com o médico ou acesso a processo clínico
Tipo 1- Revisão da Medicação Simples	✓	X	X
Tipo 2a – Revisão da Medicação Intermédia	✓	✓	X
Tipo 2b – Revisão da Medicação Intermédia	✓	X	✓
Tipo 3 – Revisão da Medicação Avançada	✓	✓	✓

Direção Nacional da Ordem dos Farmacêuticos Orientações para a Revisão da Medicação. . [Online]. Disponível em https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/orientacoes_para_revisao_da_medicao_204747483665d75b69213fb.pdf

8

Vantagens da PIM

✓ Revisão da terapêutica

a) Entrevista inicial :

- Dados sociodemográficos;
- Problemas de saúde do doente;
- Medicamentos que se encontra a tomar: substância ativa, marca, dosagem, forma farmacêutica, via de administração, posologia, data de início do tratamento e duração prevista, indicação para a qual o medicamento está a ser tomado, médico prescriptor;
- Adesão à terapêutica
- Preocupações e crenças do doente;
- Conhecimento sobre a medicação que toma;
- Estilo de vida;
- Alergias.

Direção Nacional da Ordem dos Farmacêuticos Orientações para a Revisão da Medicação. . [Online]. Disponível em https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/orientacoes_para_revisao_da_medicao_204747483665d75b69213fb.pdf

9

Vantagens da PIM

✓ Revisão da terapêutica

a) Processo de revisão da medicação:

- Interações medicamentosas;
- Interações com suplementos alimentares, alimentos e outras substâncias como café, e tabaco;
- Contraindicações;
- Duplicação da terapêutica;
- Erros de dose e posologia;
- Necessidade de ajuste de dose;
- Medicação que o doente não necessita;
- Via de administração, forma farmacêutica ou regime posológico que dificulta a adesão à terapêutica;
- Reações adversas.

Direção Nacional da Ordem dos Farmacêuticos Orientações para a Revisão da Medicação. . [Online]. Disponível em https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/orientacoes_para_revisao_da_medicao_204747483665d75b69213fb.pdf

10

Vantagens da PIM

✓ Aumento da adesão à terapêutica

Facilita a gestão da terapêutica
Diminui os esquecimentos
Menor confusão com a medicação



Melhores resultados em saúde para o doente

$$\text{Adesão à terapêutica} = \frac{(\text{n}^\circ \text{ total comprimidos} - \text{n}^\circ \text{ comprimidos não tomados})}{\text{n}^\circ \text{ total de comprimidos}} \times 100$$

Ordem dos Farmacêuticos. Norma Geral: Preparação Individualizada da Medicação (PIM). 2018. [Online]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf 11

Vantagens da PIM

✓ Aumento da adesão à terapêutica

Estudo 1 (200 doentes)– Após a implementação do serviço a **adesão aumentou de 61,2% para 96,9%**. Após a interrupção diminuiu para 69,1% entre os doentes atribuídos aos cuidados habituais, enquanto se manteve em 95,5% nos doentes que continuaram com o serviço.

Estudo 2 - Um estudo realizado em 2016 na Holanda com 83 doentes a tomar antagonistas de vitamina K que aderiram ao serviço de PIM mostrou que a **adesão aumentou de 58% para 91%** no período de um mês.

Estudo 3 – Um estudo realizado na Suécia a utilizadores de PIM (4655 entrevistas) mostrou que 58% dos doentes utilizava o serviço há mais de 2 anos e que **69% nunca mais se esqueceu de tomar um medicamento** desde então.

Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a Pharmacy Care Program on Medication Adherence and Persistence, Blood Pressure, and Low-Density Lipoprotein Cholesterol. JAMA. 2006 Dec 6;296(21):2563.[Online]. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/204402>
Nienke van Rein, Kristel, Cannegieter SC, Reitsma PH, Felix, Lijfering WM. Multi-dose drug dispensing as a tool to improve medication adherence: A study in patients using vitamin K antagonists. 2017 Nov 6;27(1):46–51.[Online]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.4346>
C B, L R. Patients' Perspectives on Automated Multi-dose Drug Dispensing. Journal of Community Medicine & Health Education. 2016;06(01).[Online]. Disponível em: <https://www.omicsonline.org/open-access/patientsperspectives-on-automated-multidose-drug-dispensing-2161-0711-1000393.php?aid=68813>

12

Vantagens da PIM

- ✓ Facilidade de gestão da medicação para os cuidadores

Gestão da medicação
Conservação
Administração

- ✓ Aumento da segurança terapêutica



Erros
Sobredosagens e duplicações
Esquecimentos
Toma incorreta de medicação



Condições de conservação

Validade

Ordem dos Farmacêuticos. Norma Geral: Preparação Individualizada da Medicação (PIM). 2018. [Online]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf 13

Vantagens da PIM

- ✓ Menos custos para o SNS



Erros relacionados com medicação



Visitas às urgências



Absentismo



Risco de hospitalizações



Custos para o SNS

- ✓ Sustentabilidade ambiental

Controlo de stock feito pela farmácia

Gestão de resíduos feita pela farmácia - **VALORMED**

Ordem dos Farmacêuticos. Norma Geral: Preparação Individualizada da Medicação (PIM). 2018. [Online]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf 14

Conclusão

Missões do farmacêutico:

Promover a adesão
à terapêutica



Promover o uso
racional do
medicamento

PIM:

- ✓ Reforça proximidade com o doente
- ✓ Promove a adesão à terapêutica
- ✓ Melhora resultados em saúde
- ✓ Aumenta o apoio e acompanhamento do doente
- ✓ Valorização do farmacêutico
- ✓ Fidelização do doente

Anexo 4. Ficha de medicamento novo: Casimersen

Novo Medicamento

Casimersen injetável 100mg/2ml

DCI	casimersen
Dosagem	50 mg/ml
Forma Farmacêutica	Concentrado para solução para perfusão
Via de administração	Via intravenosa
Apresentação	Frasco para injetáveis de 2 ml de concentrado contendo 100 mg de casimersen

Informações clínicas

Casimersen é um oligonucleótido antisense da subclasse dos oligómeros fosforodiamiatos morfolinos. Esta subclasse engloba moléculas sintéticas nas quais os anéis ribofuranosil de cinco membros encontrados no DNA e RNA naturais são substituídos por um anel morfolino de seis membros ligado através de porções de fosforodiamidato não carregadas.

Indicações terapêuticas

Está indicado no tratamento da Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) em doentes com mutação confirmada no gene DMD que é passível de *skipping* do exão 45.

Posologia

A dose recomendada é de 30 mg/kg administrada uma vez por semana. Se uma dose de casimersen for esquecida, esta deve ser administrada o mais rapidamente possível após a dose esquecida.

Instruções para a preparação

Solução transparente a ligeiramente opaca e incolor, podendo conter vestígios de pequenas quantidades de partículas amorfas pequenas e esbranquiçadas. Necessita de diluição antes da administração. Utilizar técnica assética.

1. Calcular a dose a ser administrada com base no peso do doente. Determinar o volume de casimersen e o número de frascos necessários para a dose calculada.
2. Deixar os frascos aquecerem à temperatura ambiente. Misturar o conteúdo de cada frasco delicadamente invertendo o frasco 2 a 3 vezes. Não agitar.
3. Inspeccionar visualmente cada frasco. Não utilizar os frascos se a solução estiver turva, descolorida ou contenha partículas estranhas que não sejam vestígios de partículas amorfas pequenas e esbranquiçadas.
4. Com uma seringa e agulha sem perfuração de calibre 21 ou menos retirar o volume calculado de casimersen de todos os frascos. É recomendado substituir a agulha periodicamente durante a preparação.
5. Diluir o volume de casimersen retirado dos frascos numa solução de cloreto de sódio a 0,9% num volume total de 100 a 150 ml. Inverter suavemente 2 a 3 vezes para

misturar. Não agitar. Inspeccionar visualmente a solução diluída. Descartar se a solução estiver turva, descolorida ou contenha partículas estranhas que não sejam vestígios de partículas amorfas pequenas e esbranquiçada.

Administração

Administrado como uma **perfusão intravenosa** após diluição, com filtração em linha (**filtro de 0,2 micrómetros**) durante 35 a 60 minutos. Antes da administração, a linha deve ser lavada com solução de cloreto de sódio a 0,9%. Não deve ser administrado ou misturado com outros medicamentos.

Conservação

2 °C - 8 °C

Manter na embalagem original para proteção da luz.

Estabilidade da solução diluída

Se o uso imediato da solução diluída não é possível, esta deve ser armazenada à temperatura ambiente até 4 horas ou até 24 horas a 2 °C - 8 °C. Não congelar.

Isaura Tavares

Estagiária Serviços Farmacêuticos da ULSSA

Bibliografia:

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION [Online]. Disponível em:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/213026lbl.pdf

(acedido a 25 de junho 2024)

Anexo 5. Prescrição de tratamento de quimioterapia

Dias ciclo	Prescrição	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4
Dia 1	1. Cloreto de sódio a 0,9% (soro fisiológico), 250 ml dose única, IV Perfusão 30 min				
	2. Palonossetron, 0.25 mg Dose única, IV Em solução pronta Perfusão 30 min				
	3. Dexametasona, 12 mg Dose única, IV Em 100 ml de cloreto de sódio a 0,9% (soro fisiológico) Perfusão 15 min				
	4. Bevacizumab, 5*Kg mg Dose única, IV Em 100 ml de cloreto de sódio a 0,9% (soro fisiológico) Perfusão 1 h 30 min				
	5. Atropina, 0.25 mg Dose única, SC				
	6. Irinotecano, 180*M2 mg Dose única, IV Em 500 ml de glucose 5% (50 mg/ml) Perfusão 1 h 0 min				
	7. Levofolinato de cálcio, 200*M2 mg Dose única, IV Em 250 ml de cloreto de sódio a 0,9% (soro fisiológico) Perfusão 2 h 0 min				
	8. Fluorouracilo, 400*M2 mg Dose única, IV				
Dia 1-2	9. Fluorouracilo, 2400*M2 mg Contínua, IV Em solução de cloreto de sódio a 0,9% (soro fisiológico)				
Dia 2-4	Dexametasona, 8 mg 24/24h, PO				



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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