



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Gisela Barbosa Mouteira

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Gisela Barbosa Mouteira

Nemocnica Ružinov

Janeiro a Abril de 2024

Farmácia Nova de Cerveira

Maio a Setembro de 2024

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

Orientador: Professora Doutora Susana Isabel Pereira Casal

Monitor Farmácia Hospitalar: PharmDr. Mária Ščensná; PharmDr. Lívía Buranská;
PharmDr. Petra Hruběšová; PharmDr. Silvia Bakošová

Monitor Farmácia Comunitária: Dr. Carina Malheiro

Setembro 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, 28 de setembro de 2024

Gisela Barbosa Mouteira

RESUMO

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas é um curso que nos confere o conhecimento essencial para que, como farmacêuticos, sejamos capazes de desempenhar as nossas funções com excelência. Este culmina com o estágio curricular, que nos proporciona um primeiro contacto nas áreas de Farmácia Comunitária e Farmácia Hospitalar.

O meu relatório de estágio divide-se em duas partes que representam as duas fases do meu estágio curricular.

Os primeiros três meses de estágio estive no Ružinov Hospital localizado na cidade de Bratislava (Eslováquia) em Farmácia Hospitalar, no âmbito do programa Erasmus+. Reuni (Parte 1, Secção A) as atividades desenvolvidas, e as tarefas que desempenhei e observei numa tabela, descrevendo cada uma delas. Das atividades das quais fiz parte desenvolvi com mais detalhe três delas, nomeadamente a preparação de um colírio de voriconazol para o tratamento de queratomicose, a preparação de uma solução de bórax 10% para tratar a micose vaginal e, por fim, o uso off-label de injeções de Avastin® para o tratamento da degeneração macular relacionada à idade.

Nos 4 meses seguintes estive a estagiar na Farmácia Nova de Cerveira. No relatório (parte 1, secção B) comecei também por reunir e explicar todas as atividades desenvolvidas e as tarefas realizadas, desenvolvendo com mais pormenor quatro atividades, nomeadamente uma palestra sobre a saúde cardiovascular no idoso, a identificação de utentes de risco aumentado para desenvolverem nefropatia diabética através de um programa Ezfy, um rastreio de cessação tabágica e o uso de citisiniclina no tratamento da dependência da nicotina e, por fim, as vantagens dos protetores solares com cor.

Na parte 2 do relatório encontram-se os temas desenvolvidos, realizados durante o estágio na Farmácia Nova de Cerveira, focados no lado negativo de fármacos amplamente prescritos e como ultrapassar ou prevenir esses problemas. No primeiro tema, são abordados os efeitos gastrointestinais associados à toma de metformina, e no segundo tema exploro a possibilidade de abuso e uso indevido de gabapentinóides. Após a análise da literatura encontradas para ambos os temas, a minha conclusão é que o farmacêutico é crucial na prevenção de efeitos secundários e no combate ao uso indevido de medicamentos.

Como especialistas em medicamentos, temos a capacidade e responsabilidade de garantir que os utentes utilizem os fármacos de forma segura e eficaz e promover uma utilização mais consciente e controlada dos fármacos.

AGRADECIMENTOS

O fim do estágio curricular marca o fim do meu percurso de 5 anos no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Foi um percurso desafiante, que exigiu muita aprendizagem, crescimento e superação, mas do qual levo memórias inesquecíveis. Foram 5 anos de um caminho que não seria possível sem o apoio das pessoas que dele fizeram parte.

Por esta razão quero agradecer:

À minha família, mas em especial aos meus pais pelo suporte incondicional, por acreditarem em mim e nas minhas ambições, por serem sempre o meu porto seguro e terem sempre o conselho certo, por investirem na minha educação e viverem as minhas conquistas com tanta intensidade. São o meu maior orgulho e representam tudo aquilo que quero ser quando for “grande”.

À minha avó Carminho por todo o carinho, amor e dedicação. É um exemplo de força e generosidade que me inspira diariamente.

Ao meu namorado, por me ter conseguido arrancar um sorriso mesmo nos dias mais difíceis, pelos abraços quentinhos que curam tudo, por ter estado presente quando mais precisava, por todas as trocas de perguntas para estudar para os exames, e por me fazer uma pessoa mais feliz todos os dias.

Ao 5º esquerdo, um grupo de amigos do verdadeiro norte e que tem um lugar especial no meu coração. Não peço mais noites de estudo juntos, mas peço muitas mais viagens e *sunsets* ao vosso lado!

À Raquel, Lena, Alice, Raquel Martins, Guida, Quintão, Tiago, Xico, Rúben e Ramalho porque, nunca em tempo algum, pensei que a faculdade me iria dar um grupo de amigos tão especial, e que encheu este caminho de momentos que vou levar para a vida.

À Sofia Costa por todas as conversas, risos, choros, estudos, sessões de cinema, por ter sido muita mais que uma colega de casa. Que seja uma amizade para a vida.

À Matilde, Daniela e Marta, que por muito que a vida nos tente levar por caminhos diferentes arranjamos sempre forma de nos apoiarmos e de estarmos presentes quando realmente importa.

À Ana Lima, por ser a irmã que nunca tive e mesmo estando a 400km de distância está sempre comigo.

A toda a equipa da Farmácia Nova de Cerveira, por me integrarem tão bem desde o primeiro dia, por todos os conhecimentos que me transmitiram e por todas as palavras de motivação. Uma obrigada especial à Dr. Carina Malheiro por me mostrar diariamente que o papel do farmacêutico vai para além de vender medicamentos e que farmácia comunitária pode ser desafiante, mas que é um trabalho muito gratificante.

A toda a equipa do Hospital Ružinov, que apesar das adversidades que senti por estar longe de casa, fizeram os 3 meses de *Erasmus* valerem a pena. Trouxe muitos conhecimentos comigo, mas também regressei de coração cheio pela forma como nos integraram nas suas rotinas de trabalho, na dedicação em nos proporcionarem o máximo de experiências possíveis e por todas as conversas partilhadas na pausa do café. Bratislava foi casa longe de casa, foi uma experiência inesquecível.

Agradecer também à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, a todo o pessoal docente e não docente, por toda a aprendizagem que foram essenciais para o meu desenvolvimento profissional e pessoal.

Por fim, um agradecimento especial à Professora Doutora Susana Casal, pelo acompanhamento exímio durante estes meses de estágio, e por toda a dedicação em orientar-me na construção do meu relatório de estágio, fechando esta etapa da minha vida da melhor forma possível.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para esta minha caminhada, o meu sincero obrigada.

ÍNDICE

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE	iv
RESUMO.....	v
AGRADECIMENTOS.....	vi
ÍNDICE DE FIGURAS.....	ix
ÍNDICE DE TABELAS.....	ix
ÍNDICE DE ANEXOS	ix
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÔNIMOS	x
PARTE 1. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NO ÂMBITO DO ESTÁGIO CURRICULAR.....	11
SECÇÃO A – FARMÁCIA HOSPITALAR	11
A1- Contextualization of the curricular internship.....	11
A2- Schedule and its explanation	12
A3- Examples of activities developed.....	14
ACTIVITY 1: Preparation of Voriconazol Eye Drop Solution to treat keratomycosis.....	14
ACTIVITY 2: Preparation of a 10% Borax Solution to treat vaginal mycosis.....	15
ACTIVITY 3: Off label use of Avastin Injections for the treatment of Wet Age Related Macular Degeneration (Wet AMD)	17
SECÇÃO B – FARMÁCIA COMUNITÁRIA.....	20
B1- Contextualização do estágio curricular	20
B2- Cronograma de atividades e a sua explicação	21
B3- Exemplos de atividades desenvolvidas	23
ATIVIDADE 1- Saúde Cardiovascular no Idoso.....	23
ATIVIDADE 2 – Identificação de utentes de risco aumentado para desenvolver nefropatia diabética através de um programa EZFY	24
ATIVIDADE 3 – Rastreio de cessação tabágica e uso de citisiniclina no tratamento da dependência da nicotina	27
ATIVIDADE 4 – Vantagens dos protetores solares com cor	29
PARTE 2. TEMAS DESENVOLVIDOS	32
TEMA 1 – METFORMINA E REAÇÕES GASTROINTESTINAIS ADVERSAS	32
TEMA 2 – POTENCIAL ABUSO E USO INDEVIDO DE GABAPENTINÓIDES	38
CONCLUSÃO GLOBAL.....	45
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1- COMPARAÇÃO DAS ESTRUTURAS DO GABA, GABAPENTINA E PREGABALINA. ADAPTADA DE [65].	39
--	----

ÍNDICE DE TABELAS

TABLE1- HOSPITAL PHARMACY INTERNSHIP PROGRAM.....	12
TABELA 2- PROGRAMA DO ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA.....	21
TABELA 3- FORMAÇÕES REALIZADAS DE MAIO A SETEMBRO	22
TABELA 4- FILTROS SOLARES ORGÂNICOS E FILTROS SOLARES INORGÂNICOS	30
TABELA 5- COMPARAÇÃO DA GABAPENTINA COM A PREGABALINA. ADAPTADA DE [66]......	41

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1- PANFLETO DA PALESTRA NA UNISÉNIOR SOBRE SAÚDE CARDIOVASCULAR.....	51
ANEXO 2- EXEMPLO DE UMA DAS PUBLICAÇÕES CRIADAS PARA AS REDES SOCIAIS DA FARMÁCIA NOVA DE CERVEIRA	51
ANEXO 3- FORMAÇÃO INTERNA: POTENCIAL ABUSO E USO INDEVIDO DE GABAPENTINÓIDES (TEMA 2)	52

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

AMD - Age-Related Macular Degeneration

AMP - Adenosina monofosfato

AMPK - Proteína quinase ativada por AMP

ATP - Adenosina trifosfato

AVC – Acidente Vascular Cerebral

DRC - Doença renal crónica

FDA - Food and Drug Administration

GABA - Ácido gama-aminobutírico

GLP-1 - Glucagon-like Peptide-1

MNSRM - Medicamentos não sujeitos a receita médica

MSRM - Medicamentos sujeitos a receita médica

nAChRs - Recetores nicotínicos neuronais de acetilcolina

OCTs - Transportadores de catiões orgânicos

PRM - Problemas relacionados com medicamentos

RNM - Resultados negativos associados ao medicamento

SERT - Transportador de serotonina

SNC - Sistema nervoso central

UNB - University Hospital of Bratislava

UV - Ultravioleta

PARTE 1. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NO ÂMBITO DO ESTÁGIO CURRICULAR

SECÇÃO A – FARMÁCIA HOSPITALAR

A1- Contextualization of the curricular internship

Slovakia has a free and mandatory public health system. A percentage of everyone's income contributes to the National Health Insurance System, which covers a range of essential health care, and can be accessed through public or private healthcare establishments.^[2]

My curricular internship in Hospital Pharmacy took place from January 22nd to April 19th 2024 at Nemocnica Ružinov (Ružinov Hospital), located at Ružinovská 4810/6, 821 01 Bratislava, Slovakia, in collaboration with the Faculty of Pharmacy at Comenius University. This is one of the five hospitals that, together, constitute the largest medical facility in Slovakia, the University Hospital of Bratislava (UNB). Nemocnica Ružinov is the largest hospital in Slovakia and has around 30 clinics and departments, including the Hospital Pharmacy^[3], where I had the opportunity to do my internship.

The Hospital Pharmacy is divided into six departments: Department of clinical pharmacy; Department of preparation of drugs; Department of control of drugs; Department of preparation of sterile drugs; Department of medical supplies; Central preparation of cytostatics^[4]. This last department is responsible for preparing medicines for lung cancer and, sometimes, for gynecological and urological cancer. In addition, this Hospital Pharmacy also supplies the Specialized Geriatric hospital and the Stare Mesto Hospital, as they don't have, respectively, a hospital pharmacy and a medicines preparation department.

The team of pharmacists who work at the Hospital Pharmacy of Nemocnica Ružinov guarantee the purchase or preparation, dispensing, control and storage of medicines and medical supplies for hospital clinics, departments and individual workplaces.

There are also "ambulances", which is the name given to the different medical offices responsible for specific illnesses. Two of them are the Ambulance Center for the Treatment of Multiple Sclerosis and the Ophthalmology Ambulance responsible for the treatment of

Wet Age-Related Macular Degeneration (Wet AMD), for example. In this area, the hospital pharmacist is responsible for purchasing and dispensing specific medications for these ambulances and has also the ability to resolve some problems with health insurance, as insurance approval is required for these more specific and expensive treatments.

A2- Schedule and its explanation

During my internship I had the opportunity to actively participate in four of the Hospital Pharmacy departments, namely Department of Clinical Pharmacy, of Preparation of Drugs, of Control of Drugs and of Preparation of Sterile Drugs. I was also able to see how Department of Cytostatics and the Hospital's Public Pharmacy work, as described in Table 1.

Table1- Hospital Pharmacy internship program

Department	22/01 - 20/02	21/02 - 28/02	29/02 - 13/03	14/03 - 29/03	Easter	2/04 - 10/04	11/04 - 19/04
Clinical Pharmacy	X		X			X	
Individual Preparation of medicines		X		X			X
Preparation of Sterile Medicines		X		X			X
Control of drugs		X		X			
Public pharmacy						X	
Preparation of cytostatics							X

In total, I spent around seven/eight weeks in the Clinical Pharmacy. This department is responsible for the purchase, storage, validation and dispensing of the medication. In this department I played an active role in organising and dispensing the medication to the different clinics and departments of the hospital.

Every day prescriptions arrive at the Clinical Pharmacy with the medication that the different departments need for their patients. In this hospital there are two types of prescriptions, short and long prescriptions. In the small ones we find the medication that a certain department needs for that day for a specific patient and the long ones are prescriptions with all the medication needed for a week for a certain department. After all

the medication has been collected, it is placed in boxes and sent to the department corresponding to the prescription. At the end of the work, we always talked about the most characteristic medication sent to each department, remembering some names of active agents, mechanisms of action and their main side effects.

In the other three departments I spent around four/five weeks. It is not possible to separate these three departments in the schedule because, sometimes, in the same day I was able to cover all three.

The medicine prepared, in the Sterile and Non-Sterile Departments, aims to respond in a personalized way to patients with particular needs or when the supply from pharmaceutical industry is not sufficient.

In the Department of individual Preparation of Medicines, I was given the opportunity to participate in the preparation of capsules, creams, antiseptic solutions, among others. Some of the various preparations I participated in are, for example, Vancomycin Capsules, Chloramphenicol Cream 10% and Galli-Valerio Solution. I was also asked to prepare the prescriptions with diagnostic tests and to enter these prescriptions into the computer system, that is, to transfer the ordered products from the laboratory's stock to the stock of the department that made the order.

In the Department of Sterile of drugs, once a week we prepared injections of Avastin and whenever necessary, 1% Voriconazole eye drops and 5% Betadine Solution.

Finally, in the Drug Control Department, through chemical tests, we confirm the identity of different active agents and excipients used in the last two departments mentioned above. In addition to visiting most of the hospital pharmacy departments, I also had the opportunity to visit the hospital's public pharmacy. This pharmacy offers a wide variety of prescriptions, with fewer over the counter medications in comparison. They also stock less commonly used and more expensive medicines, as they know these are prescribed by hospital doctors.

The pharmacy complies with the requirements for good pharmaceutical practice, including in its establishment, for example, a place for dispensing and another two for reception and storing medication, a small laboratory and a rest and hygiene station for workers.^[5]

To conclude, we were also shown the cytostatic department. Within the chain of hospitals that form the Bratislava University Hospital complex, only Nemocnica Ružinov has a cytostatic preparation department. The Oncology Hospital and the Pediatric Hospital house

the majority of oncology patients, this is because Ruzinov's Oncology Department has a precarious infrastructure that does not comply with all the rules of legislation, so it is waiting for renovations. For the most part, this department only prepares cytostatics for lung cancer and, less frequently for urological, gynecological and ophthalmological cancers. All this was explained to us and the entire process from the arrival of the prescription, until the preparation reached the department that requested it.

A3- Examples of activities developed

ACTIVITY 1: Preparation of Voriconazol Eye Drop Solution to treat keratomycosis

Background:

Voriconazol has been effective to treat keratomycosis, combining systemic and topical administration^[6]. But this drug is not commercially available in the form of eye drops. In the Preparation of Sterile Medicines Department, I had the opportunity to prepare a sterile eye drop solution (10mg/ml) to respond to a prescription from the ophthalmology department. The preparation of the eye drops was supported by a scientific article^[6], as it was the first time, in this hospital, that this eye drop was prepared.

Development:

Keratomycosis or fungal keratitis is an infection disease of the cornea caused by various fungi with the capacity of invading the ocular surface. This ocular infection has a catastrophic potential for vision, which in the most serious cases can lead to permanent loss of vision or enucleation (the removal of the eye from the orbit)^[7, 8].

Voriconazol is a triazole antifungal drug, derived from fluconazole, with effective action against fungal infections, including *Candida*, *Aspergillus* and *Fusarium*. On top of that is one of the few drugs active against *Scedosporium apiospermum*, a fungus that is generally resistant to commonly used topical ophthalmic antifungal agents and may cause severe keratomycosis.^[9, 10] This drug was approved by the FDA in 2002 for the treatment of invasive aspergillosis and refractory infections of *Scedosporium apiospermum* and *Fusarium* spp.^[11]

Its antifungal activity, like other triazoles, is explained by the ability of voriconazol to inhibit the demethylation of 14- α -lanosterol (by binding to 14- α sterol demethylase, also known as CYP51). This inhibition is more selective for fungal than mammalia enzyme systems, leading to an accumulation of lanosterol and a decrease in ergosterol which is an essential compound of fungal cell wall formation. The insufficient production of ergosterol interferes with the proper functioning of the fungal membrane explaining the antifungal action of voriconazol.^[10]

According to information in the literature a 1% voriconazol eye drop solution is well tolerated and penetrate the human aqueous humor, but the treatment must be maintained for at least 6 weeks. Additionally, it is more affordable and less likely to cause systemic adverse effects than oral therapy.^[12]

Based on the literature^[6], we prepared the voriconazol eye drops, in a laminar flow chamber, using the branded product: Voriconazole Fresenius Kabi 200mg (powder for intravenous infusion). To 200mg of voriconazol powder, water (sterilized, for injections) was added to obtain 20 ml of a clear solution at 10 mg/ml. A sterile filtration through a 0.22 μ m pore size filter was applied and the solution was aconditioned in a sterile package specifically for eye drops. ^[6]

According to the literature reference^[6], the study carried out to evaluate the stability of this eye drop demonstrated that it is capable of remaining stable for up to 30days.^[6]

Conclusion:

With this activity, in addition to having the opportunity to interpret a scientific article in order to prepare the requested eye drops, I also realized the important role of the hospital pharmacist in the preparation of pharmaceutical forms that aren't commercially available. The hospital pharmacist has critical capacity, scientific and technical knowledge to look for reliable information and put it into practice in order to increase patients access to some less conventional therapies.

ACTIVITY 2: Preparation of a 10% Borax Solution to treat vaginal mycosis

Background:

Through a prescription from the gynecology department, we were asked to prepare 500g of a 10% Borax-Glycerol solution with the aim to treating vaginal mycosis.

Development:

Borax, also known as sodium borate or sodium tetraboratum, it's a salt of boric acid with a white to gray color.^[13] The antifungal activity of boric acid has been recognized for a long time, and its used in the treatment of vaginal mycoses.

According to information found in some articles the mechanism of action is based on the fact that acid boric inhibits the oxidative metabolism of the fungus causing a decrease in its cellular ergosterol and interferes with the hyphae transformation by inhibiting apical growth.^[14, 15] The information that can be found about the combination of borax with glycerol for the treatment of vaginal mycoses is scarce and old, but there are some records that reveal that percentages of 5% and 10% have effective antifungal action.^[14, 16]

There are newer medications with proven efficacy but, from what was explained to me, borax-glycerol solution was a medicine that was widely used thirty/forty years ago, so doctors of that generation continue to prescribe this same medication. This shows that often the medication chosen by doctors is not only based on well-known scientific bases, but also on their habits and knowledge acquired in practice. Throughout my internship, I came across other medications that are in the same situation, such as Calcium Chloratum in peroral form. This, in addition to its obvious uses (calcium deficiency, improve bone strength, support the healing of fractures...) is also prescribed in hospitals as a supportive treatment for allergic and inflammatory diseases, despite its reduced scientific evidence. So, at the request of the gynecology department, we prepared 500g of a 10% borax-glycerol solution.

To solubilize borax in glycerol it is necessary to heat the solution. Therefore, we started by recording the weight of the Erlenmeyer flask and the rod. To prepare this solution at a concentration of 10% it was necessary to weigh 50g of borax into the flask. We added the glycerol to approximately 500g and heated it. When all the borax had dissolved, we removed the preparation from the heating and left it to cool at ambient temperature.

After cooling, knowing the weight of the flask and the rod, add the remaining glycerol to complete the 500g of solution.^[17]

Conclusion:

With this activity I learned that, as hospital pharmacists, we have to enter the job market not only with our eyes on innovation, but also have the awareness and ability to research, study and understand less common prescriptions and adapt to the level of development of every hospital and pharmacy where we go to work, especially outside our country.

ACTIVITY 3: Off label use of Avastin Injections for the treatment of Wet Age Related Macular Degeneration (Wet AMD)

Background:

Avastin® (Bevacizumab) is a monoclonal, humanized, full-length antibody and was first approved for use in various types of cancer, like breast and ovarian cancer, advanced stages of colorectal cancer, among others. ^[18, 19]In ophthalmology, intra-ocular injections of Avastin are off-label used to treat Wet Age-Related Macular Degeneration (Wet AMD). ^[19]Therefore, at the request of the ophthalmology department, the pharmacy prepares these injections weekly, in the Preparation of Sterile Medicines Department.

Development:

“Off-label use” is a term used to describe an unapproved use of an approved drug. It is a very common practice worldwide, and may be necessary for a variety of reasons such as the unavailability of medicines with market authorization (MA) and, sometimes, the off-label drug is as effective as the approved treatment but is much affordable.^[19]

In the case of bevacizumab, there is already a well-designed randomized controlled clinical trials that evaluate its efficacy and safety in the treatment of ophthalmic diseases, being much cheaper than conventional treatments for Wet AMD, such as Ranibizumab, Brotoctumab and Afliberceptum.^[19]

Age-Related Macular Degeneration it's the name given when the macula (part of the retina) is damaged. Central vision is lost, making it impossible to see small details both near and far, but peripheral vision remains normal. There are two types, Dry AMD and Wet AMD. The first one is the most common form and is characterized by thinning of parts of the macula due to age and small clumps of protein called drusen grow. Wet AMD is much more serious, not so common and vision loss occurs more quickly. It's called Wet AMD when

abnormal blood vessels, that may leak blood or other fluids, grow under the retina causing scarring of the macula.^[20]

To treat this disease, the aim of the medication used is to slow down or stop the growth of these abnormal blood vessels. These types of drugs are called anti-VEGF because VEGF (Vascular endothelial growth factor) is a protein that produces new blood vessels when we need them.^[21]

Like the conventional treatment for Wet AMD (Ranibizumab, Brotoctumab and Afliberceptum), Bevacizumab is also an anti-VEGF drug as it binds highly to VEGF isoform A, which is associated with pathogenic ocular angiogenesis. Therefore, VEGF-A cannot bind to its receptors (VEGFR-1 and VEGFR-2) and consequently there is a decrease in neovascularization and vascular permeability.^[22, 23]

At the hospital, for patients who do not have access to conventional treatment due to lack of insurance approval, Avastin® injections are prepared. In the literature, the two most frequently described dosages are 1.25mg and 2.5mg, with no evidence showing greater efficacy with increasing dose.^[24]

At Ruzinov Hospital we prepare 2.5mg/0.1ml injections under sterile conditions in a laminar flow chamber. We use Avastin® 100mg/4ml bottles, and from this we prepare the 0.10ml injections being careful not to form bubbles. We add 0.01ml in excess to the syringe (total 0.11ml) as this volume will be wasted at the time of injection, to ensure that the needle does not contain air. We place each injection in its own sterile packaging, label it and close the packaging in a thermal sealing machine. These injections have an expiration date of 2 weeks and are typically administered monthly.^[25]

In 2022, another anti-VEGF drug was approved to treat Wet AMD whose name is Vabysmo (Faricimab). This is the first and only FDA-approved treatment developed to target 2 causes of Wet AMD, i.e., in addition to inhibiting VEGF, also inhibits angiopoietin 2, which is also a growth factor that contributes to the destabilization of blood vessels that lead to inflammation and leaky vessels.^[26, 27] This treatment is not available yet at the hospital, but should be soon.

Conclusion:

In this activity I realized the importance of off-label use of certain medications, more specifically Avastin®. Not all patients meet the mandatory requirements to have access to

conventional treatment, which is expensive. Thus, evaluating the risk-benefit of using an off-label treatment, all these patients have the opportunity for treatment and a better quality of life.

Furthermore, it was another opportunity to improve my laboratory techniques.

SECÇÃO B – FARMÁCIA COMUNITÁRIA

B1- Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular em Farmácia Comunitária decorreu de 13 de maio de 2024 a 13 de setembro de 2024 na Farmácia Nova de Cerveira.

A equipa da Farmácia Nova de Cerveira é composta por cinco profissionais, a Dr.ª Carina Malheiro (diretora técnica), a Dr.ª Mariana Teixeira (farmacêutica-adjunta), a Joana Moreira (técnica de farmácia), a Emília Pereira (técnica auxiliar de farmácia) e a Ana Branco (técnica auxiliar de farmácia).

A farmácia está localizada na Avenida das Comunidades Portuguesas em Vila Nova de Cerveira, possuindo um privilegiado posicionamento numa área desimpedida, à face da estrada e com fácil estacionamento. Tem um aspeto característico de uma farmácia sendo facilmente identificada como tal (no exterior tem uma cruz verde luminosa, o nome e o horário da farmácia e o nome da diretora-técnica).^[28] A sua fachada é em vidro proporcionando um ambiente agradável com luz natural e facilitando a visualização do seu interior.

Relativamente ao seu interior apresenta um espaço limpo e profissional com quatro postos de atendimento, um dos quais possibilita o atendimento a pessoas de capacidade reduzida por poder ser efetuado sentado. Tem também um gabinete para medição de parâmetros bioquímicos, administração de injetáveis e atendimentos mais confidenciais proporcionando mais conforto ao utente. Neste gabinete também decorrem consultas programadas de nutrição e podologia.

Desde o momento em que entramos na Farmácia Nova de Cerveira até ao balcão encontramos vários lineares posicionados de forma estratégica devidamente identificados. Os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), medicamentos e produtos veterinários e produtos de sazonalidade são expostos de acordo com a época mais adequada e de mais procura e estão localizados atrás do balcão, à vista dos utentes e à mão de quem está a atender.

No *backoffice*, local destinado à gestão e receção de encomendas, estão localizados os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) arrumados em gavetas identificadas, organizados por forma farmacêutica, dispostos por ordem alfabética e por ordem

crescente de dosagem, facilitando assim a procura do medicamento no momento da dispensa.

Os produtos termolábeis estão armazenados num frigorífico adequado com um termó-higrómetro para o devido controlo da temperatura e humidade.

Para além disto a Farmácia Nova de Cerveira também dispõe de uma casa-de-banho para os utentes da farmácia, um gabinete da Direção-técnica, um armazém, uma copa com casa de banho e um laboratório.

B2- Cronograma de atividades e a sua explicação

Durante os quatro meses de estágio na Farmácia Nova de Cerveira foi-me dada a oportunidade de experienciar todas as atividades diárias de um farmacêutico de uma farmácia comunitária. Na tabela seguinte encontram-se as atividades que realizei e o seu posicionamento temporal ao longo destes quatro meses.

Tabela 2- Programa do estágio em farmácia comunitária

Departamento		MAIO	JUN	JUL	AGO	SET
Gestão, receção e armazenamento de encomendas		X	X	X	X	X
Reposição de Stock		X	X	X	X	X
Gestão e regularização de devoluções		X	X	X	X	X
Controlo dos prazos de validade		X	X	X	X	X
Envolvimento na gestão das redes sociais da FNC		X	X	X	X	X
Determinação de Parâmetros Bioquímicos		X	X	X	X	X
Formações		X	X	X	X	X
Acompanhar Projetos da Ezfy		X	X	X	X	X
Palestra “Maio, mês do coração” e realização de rastreios		X				
Formação Interna à Equipa da Farmácia Nova de Cerveira						X
Atendimento ao público	Acompanhado		X	X		
	Autónomo		X	X	X	X
Desenvolvimento dos temas					X	X

No primeiro mês comecei a minha integração no *backoffice* onde desempenhei funções como a gestão, receção e armazenamento de encomendas, reposição de stock, gestão e regularização de devoluções e controlo de prazos de validade. Em paralelo também me foi dada a oportunidade de realizar a medição dos parâmetros bioquímicos, nomeadamente

glicémia, pressão arterial e colesterol total, o que me permitiu começar a ter um contacto de maior proximidade com os utentes da farmácia.

Todas estas atividades são realizadas diariamente na farmácia tendo estado presentes ao longo dos meus quatro meses de estágio e através destas consegui familiarizar-me com a maioria dos medicamentos essenciais e mais procurados na farmácia.

Ainda em maio, participei numa palestra sobre o Sistema Cardiovascular na Universidade Sénior de Cerveira, onde fizemos uma pequena apresentação sobre o bom funcionamento do coração, os hábitos de risco e os problemas associados a estes hábitos. (Anexo 1)

O dia 31 de maio é o “Dia Mundial Sem Tabaco”, e na farmácia Nova de Cerveira decorreu um rastreio para avaliar o nível de dependência dos utentes à nicotina e auxiliar na interrupção deste hábito nos utentes interessados.

Em junho comecei a acompanhar utentes que apresentavam risco para desenvolver doença renal diabética, tendo analisado a albuminúria e creatinúria fazendo a referência médica quando necessário. Também neste mês comecei o atendimento ao público, iniciando pela observação dos atendimentos realizados pelos elementos da equipa da farmácia, passando rapidamente a realizar atendimentos de dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) de receita eletrónica e alguns aconselhamentos farmacêuticos com supervisão. No fim do mês já tinha passado pelos mais variados tipos de atendimento e já fazia atendimentos de forma mais independente, desde aconselhamento farmacêutico de MNSRM, produtos de higiene e cosmética como também de receitas manuais de dispensação de MSRM.

Relativamente às redes sociais da farmácia, também detive um papel ativo na realização de imagens e vídeos publicitários (Anexo 2), como campanhas que iam surgindo em cosméticos, produtos de higiene oral e corporal e a divulgação das atividades realizadas pela Farmácia Nova de Cerveira, como a palestra na Universidade Sénior de Cerveira e o rastreio para a cessação tabágica.

Tabela 3- Formações realizadas de maio a setembro

Data	Entidade	Formações
23 maio	Grupo MEDINFAR - Halibut®	“Halibut® Queimaduras” e “Halibut Muda Fraldas® pomada reparadora”
27 maio 2024	Aflofarm	“Intervenção na Cessação Tabágica” (Anexo 3)
18 junho	Caudalíe	“Marca completa Caudalíe” (Anexo 4)
Setembro	L’óreal	Produtos cosméticos

B3- Exemplos de atividades desenvolvidas

ATIVIDADE 1- Saúde Cardiovascular no Idoso

Contextualização

Maio é o mês do coração e neste mês normalmente ocorrem campanhas de consciencialização sobre as doenças cardiovasculares e o quão importante é cuidarmos deste nosso órgão.

A Farmácia Nova de Cerveira não ficou indiferente e planeou, em cooperação com a Unisénior (Universidade Sénior de Cerveira), uma palestra sobre saúde cardiovascular, da qual fiz parte, focada numa consciencialização para a importância da prevenção.

Desenvolvimento

O nosso público contava com cerca de 30 participantes com idades entre os 60 e 80 anos, tendo o discurso sido pensado para este público-alvo. Atribuímos a cada participante um panfleto com a informação que iríamos abordar na palestra para o acompanhamento ser mais fácil, juntamente com um bloco de notas e caneta ^(Anexo 1).

Foi abordada a importância do sistema cardiovascular, a sua constituição e funcionamento, bem como os principais problemas que o podem afetar e sintomas associados.^[29]

Explorámos temas como a hipertensão, a insuficiência cardíaca, o enfarte agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral (AVC), e referimos os principais fatores de risco associados, tais como a hipertensão, a hipercolesterolemia, o alcoolismo, o tabagismo, a diabetes, o sedentarismo, a obesidade, e também a má qualidade do sono.^[30]

Seguidamente à interação com o público sobre o histórico de problemas cardiovasculares, conversámos interactivamente sobre a necessidade de implementarem novos hábitos e a importância de ter um estilo de vida saudável.

No final ainda fizemos um rastreio a todos os participantes interessados, onde incluímos a medição da glicémia, colesterol total, peso e pressão arterial. Terminámos com um aconselhamento personalizado a cada utente, conforme os resultados obtidos e incentivámos a visitarem a farmácia em data posterior para repetir todas as medições e verificar a sua evolução.

Conclusão

Esta atividade mostrou-me que com pouco o farmacêutico pode fazer muito. Apenas aplicando o seu conhecimento, passando-o para palavras simples e apresentando-o a quem precisa está a contribuir para a prevenção destas patologias e para uma melhor qualidade de vida da comunidade.

Foi uma atividade simples, mas muito gratificante, ajudou-me na comunicação com os utentes, na destreza para a determinação de parâmetros bioquímicas e acima de tudo a perceber a facilidade com que o farmacêutico pode ter um grande impacto na comunidade.

ATIVIDADE 2 – Identificação de utentes de risco aumentado para desenvolver nefropatia diabética através de um programa EZFY

Contextualização

Em 2019 surgiu a empresa Ezfy Lda., com sede localizada em Lisboa, com o objetivo de facilitar a vida das pessoas com doença, e para tal, criam e implementam programas customizados que promovem a efetividade e segurança das terapêuticas farmacológicas instituídas.^[31]

A Ezfy estabelece parcerias com empresas farmacêuticas transmitindo depois às farmácias as diferentes informações para cada programa desenvolvido, a área terapêutica e os medicamentos elegíveis (se aplicado), as regras de recrutamento e o seu período, o plano de acompanhamento, e as regras de remuneração.

A Farmácia Nova de Cerveira é uma das nove farmácias do norte do país que implementa os programas Ezfy, e foi-me atribuída a tarefa de acompanhar os utentes inscritos em alguns destes programas, como por exemplo, o programa *Fast-Track* na área da Doença Renal Diabética o qual vou abordar nesta atividade.

Desenvolvimento

A diabetes mellitus é uma doença metabólica crónica que se caracteriza pelo aumento permanente da glicémia, decorrente principalmente de uma ação anormal da insulina ou carência desta.

Entre os vários tipos de diabetes, os mais comuns são a diabetes tipo 1 e a diabetes tipo 2.

A diabetes tipo 1, também conhecida como insulino-dependente, é uma doença autoimune em que as células β pancreáticas, responsáveis pela produção de insulina, são destruídas. Esta surge com maior frequência durante a infância e as pessoas que vivem com diabetes tipo 1 necessitam de terapêutica farmacológica com injeções de insulina para toda a vida.^[32-34]

Por outro lado, a diabetes tipo 2 caracteriza-se pela insuficiente produção de insulina pelo pâncreas ou quando o próprio corpo não a consegue utilizar de forma eficaz, ou seja, estes doentes desenvolvem resistência à insulina.^[33, 35] Esta manifestação é a mais frequente dado estar relacionada a estilos de vida pouco saudáveis associados a uma alimentação desequilibrada, ao sedentarismo e à obesidade.^[34, 36]

A diabetes pode acarretar diversas complicações graves em vários sistemas do organismo. Os vasos sanguíneos do corpo são danificados pelos níveis permanentemente elevados de glicose no sangue o que resulta em várias doenças e complicações, como doenças cardiovasculares, lesões oculares e renais, lesões nos nervos e pé diabético, entre outras. Em Portugal, 1 em cada 3 pessoas diabéticas podem vir a desenvolver problemas renais ao longo da vida.^[37, 38] E mais de 90% das pessoas que sofrem de nefropatia diabética, uma das principais causas da doença renal crónica, apresentam diabetes mellitus tipo 2.^[37]

A nefropatia diabética é uma das complicações associada aos constantes níveis altos de glicémia que acabam por levar à progressiva degradação dos vasos sanguíneos renais. Isto acontece porque níveis elevados de açúcar no sangue obrigam a que os rins filtrem um maior volume de sangue. Este trabalho extra, a longo prazo, leva a problemas na filtração renal e ao aparecimento de microalbuminúria.^[37-40] Em conjunto com a hipertensão estes são os principais sinais da nefropatia diabética.^[38, 39] A longo prazo, uma maior quantidade de vasos da macro e microcirculação renal ficam degradados e esta sobrecarga renal progressiva compromete a capacidade de filtração glomerular (TFG) podendo levar à doença renal terminal (DRT), que é o último estadió da DRC. O rastreio da DRC deve ser feito através da determinação da TFG e da excreção urinária de albumina.

Desta forma, o Ezfy criou então um programa com o objetivo de identificar utentes de risco aumentado para desenvolver nefropatia diabética, sendo estes os utentes com mais de 60 anos e com diabetes tipo 2 há mais de 10 anos e que, até à data, não tenham conhecimento de terem desenvolvido problemas renais. Para o rastreio de microalbuminúria avaliou-se a

razão de albumina/creatina através de tira-teste, que avalia de forma qualitativa e semi-quantitativa a albumina e creatinina, numa amostra da primeira urina da manhã.^[39]

A albumina é uma proteína produzida no fígado e está presente no sangue. É uma molécula pequena e, por isso, é das primeiras a ser excretada pela urina quando existe lesão renal mesmo que esta ainda não seja evidente.^[41]

A creatinina, que resulta do metabolismo muscular, ao contrário da albumina, é excretada de forma uniforme na urina sendo a sua quantidade na urina relativamente estável. Ao incluir a creatinina na análise de albuminúria esta funciona como fator de correção da amostra urinária.^[41]

A excreção da albumina varia com diversas condições só podendo a microalbuminúria ser confirmada se estiver presente mais que uma vez num intervalo superior a 3 meses.^[41]

O procedimento na Farmácia Nova de Cerveira passava então por fazer a identificação dos utentes que se enquadravam neste programa, realizar a análise à urina através do teste rápido “TUP Microalbumin and Creatinine Reagent Strips” e analisar o resultado.

Em caso de resultado normal o acompanhamento terminava com um diálogo com o utente para perceber se este tem conhecimento das possíveis complicações causadas pela diabetes e se este tem o cuidado de ser acompanhado de forma adequada para prevenir estas complicações e por fim sensibilizar o utente a continuar a fazer o rastreio anual para a DRC. Em caso de resultado acima do normal fazíamos a referenciação do utente a consulta médica, através da entrega de uma carta de referenciação, para que este utente seja sujeito à realização de análises quantitativas.

Na farmácia Nova de Cerveira fizemos o acompanhamento de 17 utentes, dos quais 2 necessitaram de referenciação médica.

Conclusão

Esta atividade foi muito gratificante pois a realização destes programas Ezfy, em particular este que descrevi nesta atividade, é uma forma de intervir na qualidade de vida dos utentes pela possibilidade de atuar precocemente na deteção da DRC, mas também por nos proporcionar uma oportunidade para alertar estes utentes para a importância de terem a diabetes controlada. Por outro lado, os utentes também se sentem mais à vontade para questionar e desmitificar dúvidas pelo facto de perceberem que nos preocupamos e que os queremos acompanhar e garantir o seu bem-estar.

ATIVIDADE 3 – Rastreio de cessação tabágica e uso de citisiniclina no tratamento da dependência da nicotina

Contextualização

A 31 de maio celebra-se o dia mundial sem tabaco, e por essa razão a farmácia Nova de Cerveira realizou, em colaboração com a Aflofarm (empresa farmacêutica que comercializa medicamentos e produtos na área de saúde), um rastreio para avaliar o grau de dependência de nicotina e o valor de monóxido de carbono no organismo dos utentes fumadores. Em paralelo também se incentivou a cessação deste hábito.

Desenvolvimento

Tabagismo é o nome dado à dependência por nicotina, uma substância psicoativa que causa dependência e está presente em todos os produtos feitos a partir da folha do tabaco.

[42]

Esta dependência é a maior causa de morbilidade e mortalidade evitável, levando à morte prematura e ao aparecimento de várias doenças como doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), doença coronária, cancro do pulmão, entre outros.^[42, 43]

A nicotina liga-se aos recetores nicotínicos neuronais de acetilcolina (nAChRs) o que faz com que haja uma libertação de neurotransmissores, como a dopamina e, por sua vez, uma sensação de satisfação. Quando os níveis de nicotina descem volta a vontade de fumar. O consumo crónico de nicotina faz com que ocorram neuroadaptações levando à dessensibilização dos recetores nAChRs o que significa que se desenvolveu uma tolerância à nicotina e a tendência vai ser para fumar com cada vez maior frequência.^[44]

Nas tentativas de deixar de fumar ocorre diminuição da nicotina disponível, e por conseguinte diminuição da libertação de dopamina gerando sintomas de abstinência sendo eles a ansiedade, irritabilidade, insónias, tosse, apetite aumentado, entre outros, variando de pessoa para pessoa.^[43]

A citisiniclina é um alcalóide vegetal com uma estrutura semelhante à da nicotina. Tem ação semelhante à nicotina, mas apresenta maior afinidade para os recetores nicotínicos nAChRs e menos capacidade de os estimular (atuando como agonista parcial). Assim previne a ativação destes recetores pela nicotina, diminuindo a sensação de prazer ao

fumar, e, por outro lado, modula a libertação de neurotransmissores, havendo uma libertação menor e mais controlada de dopamina aliviando os sintomas de abstinência.^[45]

Na Farmácia Nova de Cerveira, em parceria com Aflofarm, que é a empresa que comercializa o Dextazin® (Citisiniclina 1,5 mg), no dia mundial sem tabaco estivemos a receber utentes que fomos identificando nas semanas anteriores como fumadores com interesse em saber o seu nível de dependência ou até com vontade para deixar este hábito por completo.

Para estar mais preparada para aconselhar e para conhecer melhor o tratamento com Dextazin® e as diferenças relativamente a outras abordagens farmacológicas realizei uma formação de “Intervenção na Cessação Tabágica”.

Iniciámos o acompanhamento com o Teste de Faerström que avalia o grau de dependência através de algumas questões que depois atribuem uma classificação de 0 a 10 ao utente, sendo que quanto maior a classificação maior o grau de dependência.

Para auxiliar a avaliação da dependência de cada utente, com um co-oxímetro, também fizemos medição do monóxido de carbono (CO) nos utentes, que é um componente do fumo do tabaco que interfere na capacidade de transporte de oxigénio no sangue.

Após perceber o nível de dependência do utente e de avaliar as suas maiores preocupações e dificuldades em deixar de fumar propusemos estratégias para auxiliar a cessação tabágica, como por exemplo, fazer uma lista das razões pelas quais quer deixar de fumar e guardá-la para a poder reler sempre que necessário, identificar as situações em que costuma ter mais vontade de fumar para as conseguir evitar, reduzir a ingestão de café e bebidas alcoólicas, evitar estar ao pé de fumadores, entre outras sugestões.

Para além disto, também é importante informar o utente para os sintomas de abstinência para que este lide melhor com os mesmos.

Por fim, apresentávamos então a possibilidade de tratamento com Dextazin® (Citisiniclina 1,5mg) explicando o esquema posológico e possíveis efeitos secundários.

A maioria dos utentes que vieram fazer o rastreio não quiseram começar imediatamente o tratamento. Apenas dois, que mostraram muita vontade em deixar de fumar, começaram o tratamento de 25 dias com Dextazin.

Ao fim dos 25 dias, contactámos esses utentes para darem o seu parecer à cerca do tratamento, e ambos deixaram de fumar no tempo previsto.

Conclusão

O tabagismo tem um grande impacto negativo para a saúde, e a cessação tabágica sem ajuda tem uma grande taxa de insucesso, daí a importância da intervenção farmacêutica para maior sucesso do processo. Com esta atividade aprendi várias abordagens possíveis e vários assuntos que podem incentivar a cessação tabágica, e, em paralelo foi mais uma oportunidade de ganhar à vontade na comunicação com o utente. Para além disso, como foi uma atividade que exigiu pesquisa também fiquei a conhecer alguns dos diferentes tratamentos possíveis para ajudar a deixar esta dependência.

ATIVIDADE 4 – Vantagens dos protetores solares com cor

Contextualização

A área da cosmética sempre me fascinou e por isso escolhi escrever uma atividade sobre os protetores solares com cor. Durante o meu estágio, que coincidiu com os meses de verão, a procura de protetores solares foi elevada e, para além disso, percebi que os utentes veem os protetores solares com cor como qualquer outro produto cosmético do mercado sem vantagem alguma. Isto despertou em mim o interesse em pesquisar mais aprofundadamente sobre este assunto, culminando na realização desta atividade.

Desenvolvimento

Os protetores solares são produtos cosméticos que surgiram com o objetivo principal de proteger a pele contra as radiações UV. Quando aplicados corretamente previnem não só eritemas e queimaduras solares (efeitos da exposição aguda), como também previnem o fotoenvelhecimento e o risco de desenvolver patologias mais graves como cancro cutâneos (efeitos da exposição crónica). ^[46]

Mas não devemos desvalorizar as consequências da exposição a curto prazo, dado que apenas 5 queimaduras solares que levem ao aparecimento de bolhas antes dos 20 anos de idade podem aumentar o risco de melanoma em 80%.

Os efeitos da luz visível na pele é um campo de investigação mais recente, mas já foi reconhecido que esta também apresenta efeitos fotobiológicos, contribuindo para o fotoenvelhecimento e para o surgimento ou agravamento de condições como melasma e

hiperpigmentação, e é nesta área que os protetores solares com cor apresentam vantagem.^[47]

Os métodos que existem para estudar a eficácia de produtos contra a luz visível são limitados, havendo apenas metodologias definidas para testar a eficácia desses produtos contra raios UV. Um estudo de 2022^[48] demonstrou que, em indivíduos com fotótipo de pele IV-VI, a luz visível pode induzir maior pigmentação que os raios UVA de comprimento de onda longo (370-400nm), e a combinação de ambas as radiações resulta num efeito sinérgico. Esta combinação também revelou ser capaz de causar eritema em indivíduos com fototipo I-III, o que se pensava que era apenas da responsabilidade dos raios UVB.

Protetores solares

Os protetores solares contêm filtros UV cujo seu papel é reduzir o risco de cancro, o envelhecimento prematuro da pele e a prevenir queimaduras solares. Regra geral, os protetores solares contêm filtros solares orgânicos e/ou filtros solares inorgânicos.^[46, 49]

Tabela 4- Filtros solares orgânicos e filtros solares inorgânicos

Filtros solares orgânicos	Filtros solares inorgânicos
Absorvem radiação UV	Absorvem/refletem/dispersam a radiação UV
Avobenzona	
Benzofenona-3	Dióxido de titânio
Octocrileno	Óxido de zinco
Homosalato	

Os filtros solares inorgânicos apresentam ação na região da luz visível, mas isso resulta num aspeto esbranquiçado na pele após aplicação, e, por norma, os utentes não apreciam este efeito.

Com o intuito de minimizar a reflexão da luz visível para combater o aspeto branco deixado pelo protetor solar, os filtros solares inorgânicos são muitas vezes utilizados sob a forma de nanopartículas. Isto resulta numa maior transparência na aplicação, mas por outro lado, a proteção contra a luz visível fica diminuída.

Vantagens dos protetores solares com cor

Para além da proteção contra raios UV, também apresentam proteção contra a luz visível. Isto deve-se ao facto de na sua constituição conterem óxidos de ferro, que proporcionam tons semelhantes à tonalidade da pele. ^[47]

No mercado, já existem diferentes tonalidades de protetores solares o que permite atender às necessidades da grande maioria dos fotótipos de pele. Para além disto, estes produtos cosméticos têm a capacidade de uniformizar o tom de pele, disfarçando pequenas imperfeições como manchas, acne e vermelhidão, enquanto conferem proteção. ^[47] Assim, são os produtos ideais para quem procura combinar a proteção com a estética.

Conclusão

Os protetores solares com cor conferem benefícios extra em relação aos sem cor, conciliando a proteção eficaz contra a radiação ultravioleta e luz visível e, ainda conferindo vantagens estéticas.

A escolha entre protetores solares com ou sem cor vai depender das necessidades individuais de cada utente, mas os de cor destacam-se pela sua versatilidade e proteção mais completa.

PARTE 2. TEMAS DESENVOLVIDOS

TEMA 1 – METFORMINA E REAÇÕES GASTROINTESTINAIS ADVERSAS

Contextualização

Um dos programas Ezfy intitula-se “Primeira Dispensa”, e o seu objetivo é incentivar as farmácias a acompanhar os utentes que iniciam a toma de um novo medicamento para o tratamento de doenças crónicas. Este acompanhamento é realizado através de chamadas telefónicas, ou presencialmente se o utente preferir, na primeira e segunda semana após o início da medicação.

Uma das áreas terapêuticas abrangida por este programa é a diabetes mellitus tipo 2.

No decorrer do acompanhamento de uma utente polimedicada que iniciou a toma de metformina 1000mg e relatou efeitos secundários gastrointestinais, optou-se por fazer um Acompanhamento Farmacoterapêutico.

O Acompanhamento Farmacoterapêutico é uma prática farmacêutica na qual o farmacêutico assume a responsabilidade pelas necessidades do utente relacionadas aos medicamentos. Isso é feito através da identificação de problemas relacionados com medicamentos (PRM) com o intuito de evitar a ocorrência de resultados negativos associados ao medicamento (RNM).

Neste tema, abordarei o medicamento envolvido e o possível mecanismo responsável pelos sintomas relatados pela utente, como também o procedimento adotado para ultrapassar este problema.

Diabetes Mellitus tipo 2

A diabetes mellitus tipo 2 é uma doença crónica caracterizada pela resistência à insulina, seja pela inadequada resposta à insulina pelas células do corpo ou pela diminuição da produção de insulina pelo pâncreas. Por esta razão, os níveis de glicose elevam-se podendo levar a complicações sérias a longo prazo, como doenças cardiovasculares, neuropatia, retinopatia e insuficiência renal. [33, 35]

A diabetes tipo 2 é a forma prevalente da diabetes, representando cerca de 90% dos casos globais, e devido ao aumento da obesidade, sedentarismo e envelhecimento da população o número de casos tende a aumentar. [37]

O controlo dos níveis sanguíneos de glicose é crucial para retardar, ou até mesmo prevenir, as complicações associadas à diabetes tipo 2. Manter a glicémia dentro dos valores alvo pode ser conseguido através da combinação de uma alimentação adequada, exercício físico e antidiabéticos orais.

Metformina

A metformina, é um composto hidrofílico que, a pH fisiológico, se encontra na sua forma de catião monoprotonado. Por esta razão, o seu transporte através das membranas biológicas está dependente de transportadores específicos, como os transportadores de catiões orgânicos (OCT 1,2 e 3), entre outros.^[50]

Os OCTs são membros da família de transportadores de soluto 22 (SLC22) expressos em vários tecidos como o intestino, fígado, rim, cérebro, músculos e coração. O OCT1 é predominantemente expresso no fígado estando também presente na superfície apical das células epiteliais intestinais. O OCT2 é expresso maioritariamente no rim e parcialmente responsável pela excreção renal da metformina. O OCT3 é expresso no músculo esquelético e também no intestino.^[51]

A metformina é um medicamento da classe das biguanidas, e corresponde a uma das primeiras linhas de tratamento para a diabetes tipo 2, em especial nas pessoas com obesidade ou com sobrecarga ponderal. É reconhecido que a metformina melhora o controlo glicémico, apresentando um bom perfil de segurança, promovendo a neutralidade ou perda de peso, sem causar hipoglicémia (dado não estimular a secreção de insulina), reduzindo a mortalidade cardiovascular e sendo de baixo custo.^[51]

Farmacocinética

Após administração oral, a absorção da metformina dá-se predominantemente no intestino delgado. A sua absorção é rápida e a concentração plasmática máxima ocorre cerca de 2 a 3h após a administração. A sua biodisponibilidade absoluta, ou seja, a quantidade de metformina que realmente chega a atingir a circulação sistémica varia entre 50 e 60%, sendo grande parte da fração não absorvida excretada nas fezes. Distribui-se rapidamente pelos tecidos e a insignificante ligação a proteínas plasmáticas facilita a distribuição nos tecidos-alvo. ^[52]

Ao contrário de muitos outros medicamentos, a metformina não é metabolizada pelo fígado sendo excretada, de forma inalterada, na urina. Isto revela um risco minimizado para a ocorrência de interações medicamentosas relacionadas com o metabolismo hepático.^[52]

Farmacodinâmica

A metformina apresenta diferentes mecanismos de ação e muitos destes são complexos e ainda não totalmente compreendidos.

O fígado parece ser o local principal de ação da metformina, por inibição da gliconeogénese hepática.^[53]

Cerca de 85% da produção endógena de glicose, após o jejum noturno, é atribuída à produção de glicose hepática, revelando a importância deste mecanismo no metabolismo da glicose de todo o corpo e no controlo glicémico.

Os mecanismos pelos quais a metformina reduz a glicose ao inibir a gliconeogénese hepática continuam a ser objeto de debate, com novas hipóteses e mecanismos ainda em estudo.

A inibição do complexo I da cadeia respiratória mitocondrial é central para vários mecanismos propostos para a ação da metformina. Esta inibição resulta numa diminuição na síntese de ATP e num aumento na proporção de AMP em relação ao ATP nos hepatócitos. Como a gliconeogénese é um processo metabólico que exige um elevado consumo de ATP, a redução da disponibilidade de energia celular pode explicar a diminuição no fluxo gliconeogénico hepático. Adicionalmente, o aumento moderado dos níveis intracelulares de AMP, induzido pela metformina, inibe enzimas reguladas por AMP que participam na gliconeogénese hepática (como a frutose-1,6-bisfosfatase, FBP1, e a adenilato ciclase), o que contribui para a redução da produção de glicose pelo fígado. Embora a metformina também ative a AMPK (proteína cinase ativada por AMP), esta ativação não influencia diretamente a produção de glicose, mas resulta na melhoria da função dos recetores de insulina, na redução da lipogénese, no aumento da oxidação de gordura e aumentando a capacidade de transportadores de glicose (GLUTs), inclusive no músculo esquelético, devido à presença de AMPK presente nestes tecidos periféricos. ^[53-55]

Além disso, foi demonstrado que o aumento nos níveis de AMP intracelular, induzido pela metformina, reduz a gliconeogénese estimulada pelo glucagon no fígado. O AMP inibe a

ativação da adenilato ciclase (enzima responsável pela conversão de ATP em AMP cíclico) induzida pelo glucagon, através da sua ligação a um sítio inibidor na enzima, conhecido como local P. Este processo resulta numa redução dos níveis intracelulares de cAMP, diminuição da atividade da proteína quinase A (PKA) e na redução da fosforilação de fatores essenciais que promovem a gliconeogénese. Estes eventos, em conjunto, conduzem a uma redução da produção de glicose estimulada pelo glucagon. [53, 56]

Outro mecanismo passa pela capacidade da metformina aumentar os níveis de GLP-1 (glucagon-like peptide-1), uma incretina que estimula tanto a secreção de insulina como a sua síntese, e ainda suprime a secreção de glucagon pelas células alfa (do pâncreas), inibindo a libertação de glicose hepática. [51, 57]

A metformina parece atuar também a nível da absorção dos ácidos biliares. Como vimos anteriormente, a metformina tem a capacidade de ativar a AMPK e esta, por sua vez, inibe o recetor farnesoid X (FXR), que é um sensor de ácidos biliares envolvido tanto na absorção destes no intestino (mais especificamente no ílio), como na sua síntese e secreção no fígado. Esta inibição resulta numa absorção reduzida de ácidos biliares, que pode estar relacionada com o aumento na secreção de GLP-1. [50, 51, 55]

A ativação da AMPK intestinal pela metformina também parece ter uma ação na redução da produção da glicose melhorando o metabolismo energético local. [51]

Para além disto, a metformina promove uma melhoria da disbiose associada à diabetes mellitus tipo 2, promovendo o crescimento de bactérias associadas à melhoria da sensibilidade à insulina, como *Akkermansia muciniphila*, e um aumento das células calciformes produtoras de mucina. [51, 58, 59]

Efeitos adversos

Uma significativa proporção de doentes não tolera o tratamento com metformina devido aos seus efeitos secundários. Até 25% dos pacientes experienciam efeitos adversos gastrointestinais, associados à metformina, apenas no início do tratamento, e cerca de 5% são incapazes de continuar o tratamento devido à intolerância a esses efeitos. [51]

Uma das justificações para a intolerância à metformina passa pelas variações interindividuais nos transportadores OCT1 que resultam na acumulação de diferentes concentrações deste fármaco no intestino dos doentes. [50]

A metformina também partilha algumas semelhanças estruturais com agonistas seletivos do recetor 5-HT₃ e, é parcialmente transportada pelo transportador de serotonina (SERT). A libertação de serotonina no intestino está ligada a náuseas, vómitos e diarreia, que são os sintomas associados à intolerância à metformina. Assim, um possível mecanismo para a intolerância à metformina pode estar relacionado com o transporte alterado de serotonina ou com um efeito direto da metformina no sistema serotoninérgico. Outra explicação possível é que a captação de metformina pelo SERT ou pelo OCT1 possa resultar numa redução do transporte de serotonina, causando assim os efeitos gastrointestinais descritos. Por outro lado, a histamina, tal como a serotonina, está associada ao aumento da motilidade intestinal e a metformina parece inibir a enzima diamina oxidase, que é altamente expressa nos enterócitos e responsável pelo metabolismo da histamina, podendo este ser outro mecanismo explicativo para os efeitos adversos gastrointestinais. Outra possível causa é o facto de a metformina aumentar a quantidade de ácidos biliares no intestino. Esta ação na interrupção da circulação entero-hepática de sais biliares pode estar relacionada com a ação terapêutica da metformina, mas também pode contribuir para alterações menos benéficas na microbiota intestinal e consistência das fezes de certos pacientes.^[50, 51]

Assim sendo, a alteração da microbiota intestinal também pode ter impacto no desenvolvimento de intolerância à metformina devido ao aparecimento de bactérias oportunistas como *Escherichie* e *Shigella*.^[50, 51, 58]

Apesar de tudo, são necessários mais estudos para esclarecer os mecanismos exatos de intolerância gastrointestinal associados à metformina.

Gestão dos efeitos adversos

Algumas estratégias podem ser adotadas para tentar minimizar os efeitos gastrointestinais da metformina. Iniciar a terapêutica com doses mais baixas e aumentá-la gradualmente, tomar a metformina com alimentos pode reduzir os sintomas de irritação e náusea.^[51]

Outras formas de tentar controlar o desconforto abdominal, a azia e até diarreia passam por medidas não farmacológicas, como fazer a última refeição 2h a 3h antes de se deitar, não comer em excesso, evitar alimentos muito condimentados, álcool, café, chocolate, tomate, fritos, bebidas com gás, entre outros, e ingerir muita água para evitar desidratação (no caso da diarreia).^[60]

Recorrer ao uso de moduladores da microbiota, como a suplementação probiótica, prebiótica e simbiótica também é apresentada como uma abordagem viável para melhorar a tolerabilidade à metformina.^[61]

Se os efeitos forem persistentes e severos, então é de extrema importância consultar o médico para se optar por outra classe de antidiabéticos como sulfonilureias (SU), inibidores da alfa glicosidase, inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), inibidores do cotransportador 2 da glicose sódica (SGLT2).

Acompanhamento farmacoterapêutico

A motivação para abordar este tema surgiu a partir de uma paciente que iniciou o tratamento com metformina 1000mg e apresentou efeitos adversos gastrointestinais, como referido anteriormente. Após uma análise detalhada da sua medicação, verificou-se que todas as prescrições estavam adequadas e que não havia interações significativas. A primeira abordagem foi, portanto, incentivar a paciente a continuar o tratamento com metformina, propondo alternativas para minimizar os efeitos adversos.

Recomendamos medidas não farmacológicas para auxiliar no controle dos níveis de colesterol, pressão arterial e glicemia. Em relação à reação adversa à metformina, uma vez que, na maioria dos casos, esses efeitos são temporários e ocorrem principalmente no início do tratamento, sugerimos o uso de um suplemento alimentar (DUOBIOTIC®), composto por lactobacilos e bifidobactérias que favorecem uma microbiota intestinal mais saudável, podendo aliviar os sintomas.

Após cerca de uma semana, fizemos novo contato com a paciente e verificamos que os efeitos adversos estavam resolvidos.

Conclusão

Em suma, não há dúvidas que a metformina é um medicamento fundamental no tratamento da diabetes tipo 2 devido à sua eficácia na redução dos níveis de glicose no sangue. Este fármaco exerce o seu efeito anti-hiperglicemiante através de múltiplos mecanismos, reduzindo a produção da glicose hepática, facilitando a captação e utilização periférica da glicose, aumentando a ação da insulina, alterando a metabolização intestinal da glicose e aumentando a sua captação. No intestino, aumenta a liberação do GLP-1 e diminui a reabsorção de ácidos biliares, além de modificar o microbioma intestinal. A

metformina pode melhorar o perfil lipídico em indivíduos com hiperlipidemia e está associada à manutenção ou perda moderada de peso.

Por outro lado, os efeitos adversos sob o trato gastrointestinal surgem como uma barreira significativa na adesão ao tratamento de muitos pacientes. A gestão eficaz destes sintomas é essencial para garantir o uso contínuo e otimizado da metformina. Estratégias simples como a introdução gradual da dose, a administração com alimentos ou até recorrer a um suporte com probióticos demonstram ser medidas eficazes para minimizar estes efeitos adversos. Portanto, uma abordagem cuidadosa e personalizada é necessária, e aqui o farmacêutico pode ter um papel essencial, estando atento aos utentes que vão iniciar terapia com metformina, garantindo não só o uso correto do medicamento, como também promover a adesão do tratamento e a minimização dos efeitos adversos.

TEMA 2 – POTENCIAL ABUSO E USO INDEVIDO DE GABAPENTINÓIDES

Contextualização

Os gabapentinóides, nomeadamente a gabapentina e a pregabalina, têm sido cada vez mais prescritos ao longo dos últimos anos.

Dado me ter deparado com um elevado número de prescrições destes medicamentos, principalmente de pregabalina, estes suscitaram o meu interesse. Em discussão com a equipa da farmácia surgiu a questão se estes poderiam estar ligados a situações de abuso. Assim sendo, decidi explorar este tema.

Usos da Gabapentina e Pregabalina

A gabapentina e a pregabalina são medicamentos antiepiléticos amplamente utilizados na epilepsia e na dor neuropática, como neuropatia diabética e nevralgia pós-herpética. E a pregabalina também é utilizada em casos de ansiedade generalizada.^[62, 63]

A indicação destes fármacos para usos “*off-label*” também tem vindo a aumentar, designadamente na dor pós-cirúrgica, enxaquecas, distúrbios do sono, fibromialgia e dependência do álcool, mas o suporte de apoio a estas indicações é limitado.^[64]

Estes dois fármacos partilham mecanismos de ação semelhantes, mas as suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas diferem.

Em Portugal, a pregabalina encontra-se comercializada em oito dosagens (25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg e 300 mg) e a gabapentina é comercializada em cinco dosagens (100mg, 300mg, 400mg, 600mg e 800mg).

Estrutura

Os gabapentinóides, gabapentina e pregabalina, são estruturalmente semelhantes ao neurotransmissor GABA. Ambos resultam da adição de um grupo lipofílico à estrutura deste neurotransmissor com a intenção de facilitar a difusão através da barreira hematoencefálica e aumentar a inibição mediada por GABA, mas não parece existir interação entre estes gabapentinóides e a transmissão GABAérgica. [63, 65]

Ambos estes fármacos são substratos do transportador do sistema L, responsável por transportar grandes aminoácidos através do cérebro e intestino, devido à semelhança estrutural com o aminoácido leucina. [63, 65]

A pregabalina pode ser encontrada na forma racémica, sendo apenas o enantiómero (S) farmacologicamente ativo. [65]

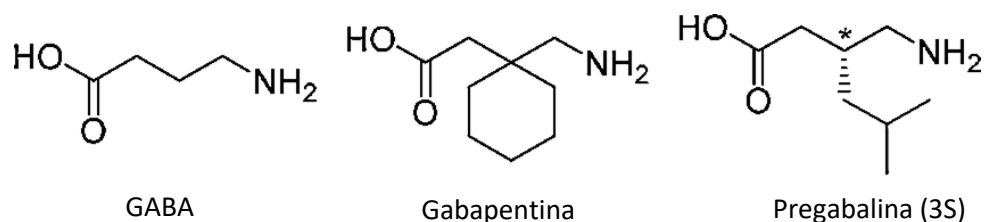


Figura 1- Comparação das estruturas do GABA, gabapentina e pregabalina. Adaptada de [65].

Mecanismo de ação

A homeostasia do sistema nervoso central (SNC) é conseguida devido ao equilíbrio entre a transmissão excitatória, mediada pelo glutamato e noradrenalina, entre outros e a transmissão inibitória, mediada pelo ácido gama-aminobutírico (GABA). [65, 66] Os canais de cálcio dependentes de voltagem têm sido associados a variados distúrbios neurológicos para as quais estão associadas prescrições de gabapentinóides, como a epilepsia, a dor neuropática e distúrbios psiquiátricos. Tanto a gabapentina como a pregabalina apresentam grande afinidade para as subunidades $\alpha 2\delta$ dos canais de cálcio dependentes de voltagem, no SNC. [65-67]

Os efeitos farmacológicos da gabapentina e da pregabalina resultam então da sua ligação às subunidades $\alpha 2\delta$, referidas anteriormente, inibindo o influxo de cálcio e a subsequente libertação de neurotransmissores excitatórios. [65] As proteínas $\alpha 2\delta$ são alvo de medicamentos antiepiléticos dado funcionarem como subunidades reguladoras dos canais de cálcio dependentes de voltagem estando abundantemente expressas no cérebro e no sistema nervoso periférico. Existem quatro isoformas conhecidas $\alpha 2\delta$ -1 a $\alpha 2\delta$ -4. Os gabapentinóides aqui abordados, têm mais afinidade para as isoformas $\alpha 2\delta$ -1 e $\alpha 2\delta$ -2. [65, 66]

A isoforma $\alpha 2\delta$ -1 encontra-se distribuída pelo sistema nervoso central e periférico, pelo músculo esquelético, liso e cardíaco, estando, por isso, relacionada a problemas cardíacos e à dor neuropática. A isoforma $\alpha 2\delta$ -2 encontra-se principalmente no SNC, mais associada à epilepsia. [65, 66]

Farmacocinética da Gabapentina e da Pregabalina

A gabapentina é absorvida no intestino delgado de forma não linear e saturável. A sua biodisponibilidade máxima é de 60% e diminui com o aumento da dose. A sua concentração plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) é atingida 2 a 3h após administração. [68, 69] A distribuição tecidual é ampla e apresenta uma mínima ligação às proteínas plasmáticas (<3%). Não sofre metabolização hepática e é excretada, sob a forma inalterada, por via renal exclusivamente. A semivida de eliminação ($t_{1/2}$) da gabapentina é de cerca de 5 a 7 horas. [68-71]

A absorção da pregabalina dá-se de forma rápida e linear, com uma biodisponibilidade muito elevada (>90%), não sendo dependente da dose ao contrário da gabapentina. A concentração plasmática máxima é atingida cerca de 1h após administração, e o aumento da dose não interfere na absorção. [69-71]

Tal como a gabapentina a ligação deste fármaco às proteínas plasmáticas é negligenciável, distribui-se amplamente nos tecidos e mais de 90% é excretada, de forma inalterada, na urina tendo um tempo de semivida de eliminação de aproximadamente 6h. [69-71]

Tabela 5- Comparação da gabapentina com a pregabalina. Adaptada de [66].

	<i>Pregabalina</i>	<i>Gabapentina</i>
<i>Biodisponibilidade</i>	>90%	≤ 60%
<i>C_{máx} (horas)</i>	1	2-3
<i>Farmacocinética</i>	Linear	Não linear
<i>Ligação à subunidade α2δ</i>	++	+
<i>Dose habitual</i>	150-600mg/dia	900-3600mg/dia

Evidências de abuso ou uso indevido

A epidemiologia do uso indevido de gabapentinóides necessita de uma avaliação mais adequada dado que o mecanismo farmacológico subjacente ainda não é bem compreendido, mas existem vários casos documentados de abuso e uso indevido de pregabalina e de gabapentina. [63, 72]

As substâncias viciantes, regra geral, aumentam a atividade dopaminérgica extracelular no sistema de recompensa mesolímbico, mas isso não foi demonstrado para os gabapentinóides. [63, 72]

A justificação passa pelas doses usadas na terapêutica de gabapentinóides estarem associadas, de forma dependente da dose, a um certo aumento da concentração extracelular de GABA no tecido cerebral, podendo os gabapentinóides apresentar características GABAmiméticas fracas que provavelmente impulsionam o relaxamento e euforia experienciados especialmente no início da terapia medicamentosa. [63]

Uma revisão que resume evidências sobre o uso inadequado e o abuso de gabapentinóides foi publicada em 2020^[63]. Para tal foi feita uma pesquisa sistemática, no PubMed, de artigos publicados até dezembro de 2019, focados no abuso, uso indevido, dependência e overdose por gabapentinóides em humanos. No total, foram identificados 432 artigos, dos quais 391 foram excluídos, resultando em 41 artigos selecionados para análise.^[63] A seguir observamos alguns exemplos.

Estudos clínicos e epidemiológicos

Um estudo dos Estados Unidos, utilizando dados do sistema de notificação de eventos adversos da Food and Drug Administration (FDA), analisou notificações relacionadas à pregabalina e gabapentina entre 2012 e 2016. O estudo revelou uma maior proporção de

notificações associadas ao abuso de pregabalina (10,2% de 571 notificações) em comparação com a gabapentina (5,7% de 10.038 notificações).^[63, 73]

Outro estudo, com base em dados da Eudravigilance, uma rede europeia de notificação e avaliação de reações adversas a medicamentos, demonstrou que a pregabalina teve um número mais elevado de notificações de abuso (6,6% de 115.616 notificações) em relação à gabapentina (4,8% de 90.166 notificações). No entanto, as notificações com desfecho fatal foram mais frequentes para a gabapentina (0,095%) do que para a pregabalina (0,023%), e o uso concomitante de opióides foi comum nesses casos.^[63, 74]

Um segundo estudo da Eudravigilance relatou 13 casos de uso nasal de pregabalina em pessoas com histórico de dependência ou uso indevido de substâncias, dos quais dois resultaram em morte.^[63, 75]

Três estudos adicionais, com base em sistemas de notificação nacionais europeus, encontraram notificações de abuso de pregabalina. As proporções foram de 1,5% em 521 notificações na França, 3,5% em 15.551 notificações na Alemanha e 8,1% em 198 notificações na Suécia.^[63, 76-78]

Dados de utilização e de prescrição

Um estudo australiano revelou que as chamadas a ambulâncias relacionadas ao uso indevido de pregabalina aumentaram de 0,3 para 3,3 casos por 100.000 habitantes entre 2012 e 2017. A taxa de chamadas correlacionou-se significativamente com as taxas de prescrição de pregabalina no país, sendo comum o uso combinado com sedativos (68%, 812 casos), especialmente benzodiazepinas (37%, 440 casos).^[63, 79]

No Reino Unido, um estudo mostrou que as prescrições de pregabalina e gabapentina cresceram cerca de 24% ao ano, passando de 1 milhão em 2004 para 10,5 milhões em 2015. As mortes relacionadas com gabapentina também aumentaram nesse período, de menos de 1 em 2009 para 137 em 2015, com 79% dessas mortes envolvendo opióides.^[63, 80]

Abuso e uso não médico descobertos em pesquisas/questionários

Nos Estados Unidos, um estudo reportou que 33 indivíduos relataram uso recente não médico de gabapentina, com muitos começando a usá-la regularmente mais de 10 anos antes, normalmente para condições legítimas, como dor, ansiedade ou desintoxicação de opióides, embora frequentemente de forma *off-label*.^[63, 81]

Outro estudo na Escócia, realizado em seis clínicas de abuso de substâncias, mostrou que, entre os 129 pacientes entrevistados, 8% tinham gabapentinóides prescritos e 22% admitiram o abuso dessas substâncias. Dentro dos que abusavam de gabapentinóides, 38% afirmaram que o faziam para aumentar a euforia da metadona. [63, 82]

Toxicologia clínica e forense

Na Irlanda, um estudo demonstrou que os gabapentinóides estavam envolvidos em 2,9% das 72.391 overdoses intencionais de medicamentos registradas em serviços de emergência. Essas overdoses aumentaram de 0,5% em 2007 para 5,5% em 2015. [83] Outro estudo irlandês registou um aumento nas mortes por envenenamento com resultado positivo para pregabalina, passando de 5% em 2013 para 26% em 2016. [63]

Nos Estados Unidos, um estudo de 104 autópsias em que a gabapentina foi detetada revelou que a substância esteve diretamente envolvida em 47% das mortes. A gabapentina tinha sido legitimamente prescrita para 91% dessas pessoas, e 84% tinham histórico de abuso ou uso indevido de medicamentos prescritos. [63, 84]

Efeitos adversos

Em doses terapêuticas, os gabapentinóides são geralmente bem tolerados, sendo os efeitos adversos mais comuns a sonolência, tonturas e fadiga. No entanto, a interrupção abrupta desses medicamentos pode causar sintomas de abstinência, pelo que é recomendado um desmame gradual. [63]

Um estudo realizado na Suécia revelou que os utilizadores de gabapentinóides apresentam um risco aumentado de comportamento suicida, overdoses acidentais, acidentes de trânsito, crimes e lesões na cabeça e no corpo. Contudo, quando foram excluídos do estudo participantes com transtornos psiquiátricos e de uso de substâncias, não houve associações com overdoses e outros incidentes, sugerindo que o uso concomitante de substâncias aumenta esses riscos. Esta conclusão está em linha com outras pesquisas que mostram um maior uso indevido de gabapentinóides entre pessoas que também abusam de opióides. [63, 85]

De acordo com uma série de estudos retrospectivos baseados em registos toxicológicos *post-mortem*, realizados em países como a Finlândia^[86], Suécia^[87], Alemanha^[88] e Reino Unido^[89], houve um aumento de mortes ligadas a gabapentinóides nos últimos 15 a 20

anos, especialmente associadas à pregabalina. Em quase todos os casos, foram encontradas outras substâncias, nomeadamente opióides, benzodiazepinas, álcool e antidepressivos. ^[63]

Prevenção do Abuso

Os gabapentinóides são frequentemente prescritos para tratamentos, nas quais a eficácia da dosagem de fármaco usada é baseada em medidas subjetivas. Por esta razão, facilmente os pacientes podem, de forma intencional ou não, exagerar nos sintomas e obter prescrições em doses cada vez mais altas. Por esta razão os profissionais de saúde prescritores devem estar atentos aos pacientes e se estes apresentam risco ou não de desenvolver dependência, especialmente pacientes com transtornos psiquiátricos ou com histórico de abuso de substâncias. ^[63]

Indicadores de potencial abuso podem ser a solicitação de um medicamento em específico, ou do aumento da sua dose, estarem na posse de prescrições com diferentes origens e alegações de medicamentos perdidos. ^[63]

Conclusão

Os gabapentinóides, nomeadamente a pregabalina e a gabapentina, parecem então estar ligados a casos de abuso e uso indevido, mas maioritariamente entre indivíduos com historial de abuso de substâncias, especialmente de opióides. As intoxicações por gabapentinóides estão frequentemente associadas ao consumo concomitante de outras substâncias psicoativas e tem-se verificado um aumento do número de fatalidades nos últimos anos. Parece haver um maior abuso de pregabalina devido às suas diferenças farmacológicas em relação à gabapentina.

Na maioria dos casos, os gabapentinóides são obtidos através de prescrições médicas e por isso é fundamental que médicos e outros profissionais de saúde tenham estratégias desenvolvidas para evitar a prescrição destes medicamentos a pacientes de risco. ^[63]

O farmacêutico pode ter um papel ativo e crucial no controlo do uso indevido destes fármacos uma vez que está envolvido diretamente na dispensação destes medicamentos e no acompanhamento dos utentes.

A nossa função como farmacêuticos passa pela educação e consciencialização dos utentes sobre o uso correto dos gabapentinóides e a explicação dos potenciais riscos de abuso e

efeitos adversos da sobredosagem. E também podemos intervir acompanhando o histórico de prescrições dos utentes e identificar padrões de prescrições excessivas ou solicitações frequentes de renovação de receita fora do período esperado. A comunicação entre profissionais de saúde também é crucial para a identificação de potenciais utentes com risco de abuso.

Desta forma, o farmacêutico está a contribuir para a redução do abuso de gabapentinóides, promovendo um uso seguro e responsável destes medicamentos.

CONCLUSÃO GLOBAL

A conclusão deste estágio curricular marca o término do meu percurso académico no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e constitui uma experiência enriquecedora e determinante para o meu percurso futuro como profissional.

Através deste estágio tive a oportunidade de trabalhar tanto em farmácia hospitalar, na Eslováquia, como em farmácia comunitária, em Portugal, o que me permitiu aplicar na prática conhecimentos que adquiri durante o curso e, ao mesmo tempo, proporcionou-me novas aprendizagens que apenas o contacto direto com a prática profissional pode oferecer.

O programa Erasmus, na minha opinião, é uma mais valia para os estudantes, pois para além das competências académicas que se desenvolvem também se aprimoram *soft skills*, como a comunicação, adaptação e resolução de problemas. Também amplia a visão relativamente a esta profissão, dado termos a oportunidade de conhecer abordagens e práticas farmacêuticas diferentes.

No estágio em farmácia comunitária, tive a oportunidade de vivenciar todas as atividades de *backoffice* fundamentais para o bom funcionamento do dia a dia da farmácia e para garantir a eficiência e segurança na dispensa de produtos farmacêuticos. O contacto com os utentes permitiu-me reconhecer a importância de uma comunicação eficaz, empatia e uma escuta ativa para a prestação de um atendimento de qualidade centrado nas necessidades do utente.

Todas as situações desafiantes que foram surgindo e as decisões que tomei deram-me confiança e consolidaram o meu gosto por esta área e conferiram-me mais ferramentas e motivação para continuar a evoluir profissionalmente.

Toda esta experiência, o contacto que tive com profissionais de excelência e a proximidade que se cria com os utentes fez-me valorizar ainda mais a atividade farmacêutica.

Concluo este meu percurso académico sentindo-me realizada, empenhada em continuar a crescer nesta profissão e contribuir ativamente para a melhoria da saúde pública e o bem-estar dos utentes.

Referências Bibliográficas

1. Chemical structures of GABA and two gabapentinoids (pregabalin, gabapentin). Available from: https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structures-of-GABA-and-two-gabapentinoids-pregabalin-gabapentin_fig5_335583433.
2. *Your social security rights in Slovakia_pt.pdf*. [cited 2024 11 April]; Available from: https://ec.europa.eu/employment_social/empl_portal/SSRinEU/Your%20social%20security%20rights%20in%20Slovakia_pt.pdf.
3. *Nemocnica Ružinov*. [cited 2024 8 Abril]; Available from: <https://www.unb.sk/nemocnica-ruzinov/>.
4. *Nemocnica Ružinov*. [cited 2024 03 Mar]; Available from: <https://www.unb.sk/nemocnica-lekaren/>.
5. *Slov-Lex Legislative and Information Portal*. [cited 2024 11 April]; Available from: <https://www.slov-lex.sk/pravne-predpisy/SK/ZZ/2012/129/20120515>.
6. Dupuis, A., et al., *Preparation and stability of voriconazole eye drop solution*. Antimicrob Agents Chemother, 2009. 53(2): p. 798-9.
7. Sharma, Y., S. Jain, and Jayachandran, *Keratomycosis: Etiology, Risk Factors and Differential Diagnosis- A Mini Review on Trichophyton spp*. J Clin Diagn Res, 2014. 8(10): p. DD01-2.
8. *Fungal Keratitis - EyeWiki*. [cited 2024 8 Abril]; Available from: https://eyewiki.aao.org/Fungal_Keratitis.
9. Shah, K.B., et al., *Activity of voriconazole against corneal isolates of Scedosporium apiospermum*. Cornea, 2003. 22(1): p. 33-6.
10. Greer, N.D., *Voriconazole: the newest triazole antifungal agent*. Proc (Bayl Univ Med Cent), 2003. 16(2): p. 241-8.
11. *VORICONAZOLE for injection, for intravenous use*. [cited 2024 8 Abril]; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/208562s006lbl.pdf.
12. Lau, D., et al., *Penetration of voriconazole, 1%, eyedrops into human aqueous humor: a prospective open-label study*. Arch Ophthalmol, 2008. 126(3): p. 343-6.
13. *Sodium Borate | Na2B4O7 | CID 10219853*. [cited 2024 11 April]; Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sodium-Borate>.
14. *Antifungal Activity of Boric Acid, Triclosan and Zinc Oxide*. [cited 2024 11 April]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8373697/>.
15. *Antifungal mechanisms supporting boric acid therapy*. [cited 2024 11 April]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19059942/>.
16. *On the therapy of paronychia and onychomycoses caused by C., using borax*. [cited 2024 11 April]; Available from: <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/full/10.5555/19721302095>.
17. *SLOVENSKÝ FARMACEUTICKÝ KÓDEX 2007*. 63rd page]. Available from: file:///C:/Users/Utilizador/Downloads/SFK.pdf.
18. Garcia, J., et al., *Bevacizumab (Avastin(R)) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook*. Cancer Treat Rev, 2020. 86: p. 102017.
19. *Off-label use of bevacizumab for wet age-related macular degeneration in Europe*. [cited 2024 17 April]; Available from: file:///C:/Users/Utilizador/Downloads/s00417-019-04569-8%20(2).pdf.
20. *What Is Macular Degeneration?* [cited 2024 17 April]; Available from: <https://www.aao.org/eye-health/diseases/amd-macular-degeneration>.
21. *Anti-VEGF Treatments*. [cited 2024 17 April]; Available from: <https://www.aao.org/eye-health/drugs/anti-vegf-treatments>.
22. Mukherji, S.K., *Bevacizumab (Avastin)*. AJNR Am J Neuroradiol, 2010. 31(2): p. 235-6.
23. Kazazi-Hyseni, F., J.H. Beijnen, and J.H. Schellens, *Bevacizumab*. Oncologist, 2010. 15(8): p. 819-25.

24. Foss, A.J., et al., *Comparing different dosing regimens of bevacizumab in the treatment of neovascular macular degeneration: study protocol for a randomised controlled trial*. *Trials*, 2015. 16: p. 85.
 25. *Bevacizumab* - EyeWiki - American Academy of Ophthalmology. [cited 2024 17 April]; Available from: <https://eyewiki.aao.org/Bevacizumab>.
 26. *Treatment for Wet AMD | VABYSMO™ (faricimab-svoa)*. [cited 2024 17 April]; Available from: <https://www.vabysmo.com/wamd.html>.
 27. *Vabysmo (faricimab-svoa) FDA Approval History*. [cited 2024 17 April]; Available from: <https://www.drugs.com/history/vabysmo.html>.
 28. Santos, H., *Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF)*. 2009. 3ª Edição: p. 8.
 29. *Mapa do coração*. [cited 2024 8 Julho]; Available from: <https://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/atlas-do-coracao/>.
 30. *Doenças cardiovasculares - OPAS/OMS*. [cited 2024 8 Julho]; Available from: <https://www.paho.org/pt/topicos/doencas-cardiovasculares>.
 31. *EZFY*. [cited 2024 15 July]; Available from: <https://www.ezfy.eu/quem-somos>.
 32. *Diabetes tipo 1 - Glândulas e doenças Endócrinas*. Available from: <https://www.spedm.pt/pt/glandulas-e-doencas-endocrinas/diabetes-tipo-1>.
 33. *Diabetes: conhecer, controlar e prevenir - Artigos*. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/diabetes-conhecer-controlar-e-prevenir/>.
 34. *Diabetes: o que é, sintomas e tratamento - CUF*. [cited 2014 17 July]; Available from: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/diabetes>.
 35. *Diabetes tipo 2 | Hospital da Luz*. Available from: <https://www.hospitaldaluz.pt/coimbra/pt/dicionario-de-saude/diabetes-tipo-2>.
 36. *Diabetes - pnpas - DGS*. Available from: <https://alimentacaosaudavel.dgs.pt/saude-e-doenca-diabetes/>.
 37. *Nefropatia Diabética - APIR*. [cited 2014 17 July]; Available from: <https://www.apir.org.pt/nefropatia-diabetica/>.
 38. *Nefropatia diabética: o que é?* [cited 2024 17 July]; Available from: <https://www.lusiadas.pt/blog/doencas/sintomas-tratamentos/nefropatia-diabetica-que>.
 39. B. Bouça, A.P.B., A. Agapito, *Nefropatia Diabética* in *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2021; 16 (2): 80-89.
 40. *Rim e Diabetes*. Available from: <https://www.omeumedico.pt/rim-e-diabetes>.
 41. Prasad, R.M., A. Bali, and R. Tikaria, *Microalbuminuria*, in *StatPearls*. 2024, StatPearls Publishing
- Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
42. *Tabagismo: o que é, sintomas e tratamento*. [cited 2024 24 Julho]; Available from: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/tabagismo>.
 43. *Tabagismo*. [cited 2024 24 Julho]; Available from: <https://www.sns24.gov.pt/tema/dependencias/tabagismo/#>.
 44. Wittenberg, R.E., et al., *Nicotinic acetylcholine receptors and nicotine addiction: A brief introduction*. *Neuropharmacology*, 2020. 177: p. 108256.
 45. *Citisiniclina (Citisina) 1,5 mg Classe farmacológica*. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2106346/Protocolo+Dispensa+EF+Citisiniclina+1%2C5mg+Comprimidos/e1a6a521-c621-c53a-0e73-fa59b1715391>.
 46. *Fotoproteção. Usufruir do sol, evitando os seus riscos*. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/fotoprotecao-usufruir-do-sol-evitando-os-seus-riscos/>.
 47. Lyons, A.B., et al., *Photoprotection beyond ultraviolet radiation: A review of tinted sunscreens*. *J Am Acad Dermatol*, 2021. 84(5): p. 1393-1397.

48. Ezekwe, N., J. Maghfour, and I. Kohli, *Visible Light and the Skin*. Photochem Photobiol, 2022. 98(6): p. 1264-1269.
49. *Arquivo de Proteção solar*. [cited 2024 20 Setembro]; Available from: <https://portalinfocosmeticos.pt/produtos/quais-sao-os-principais-ingredientes-que-fazem-parte-da-constituicao-de-um-protetor-solar/>.
50. Foretz, M., B. Guigas, and B. Viollet, *Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus*. Nat Rev Endocrinol, 2019. 15(10): p. 569-589.
51. McCreight, L.J., C.J. Bailey, and E.R. Pearson, *Metformin and the gastrointestinal tract*. Diabetologia, 2016. 59(3): p. 426-35.
52. Scheen, A.J., *Clinical pharmacokinetics of metformin*. Clin Pharmacokinet, 1996. 30(5): p. 359-71.
53. LaMoia, T.E. and G.I. Shulman, *Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action*. Endocr Rev, 2021. 42(1): p. 77-96.
54. Musi, N., et al., *Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes*. Diabetes, 2002. 51(7): p. 2074-81.
55. Rena, G., D.G. Hardie, and E.R. Pearson, *The mechanisms of action of metformin*. Diabetologia, 2017. 60(9): p. 1577-1585.
56. Foretz, M., B. Guigas, and B. Viollet, *Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential*. Nat Rev Endocrinol, 2023. 19(8): p. 460-476.
57. *Incretinas e Tratamento da Diabetes*. [cited 2024 1 Setembro]; Available from: <http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2017/10/RPD-Vol-2-n%C2%BA-4-Dezembro-2007-Artigo-Revis%C3%A3o-p%C3%A1g-22-25.pdf>.
58. Wu, H., et al., *Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug*. Nat Med, 2017. 23(7): p. 850-858.
59. Lee, C.B., et al., *The Relationship between the Gut Microbiome and Metformin as a Key for Treating Type 2 Diabetes Mellitus*. Int J Mol Sci, 2021. 22(7).
60. *Azia: causas, diagnóstico e tratamento - CUF*. Available from: <https://www.cuf.pt/mais-saude/alimentos-que-podem-provocar-azia>.
61. Dixon, S.A., et al., *The effects of prebiotics on gastrointestinal side effects of metformin in youth: A pilot randomized control trial in youth-onset type 2 diabetes*. Front Endocrinol (Lausanne), 2023. 14: p. 1125187.
62. *Os gabapentinoides apresentam risco de uso abusivo?* [cited 2024 11 Agosto]; Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/os-gabapentinoides-apresentam-risco-de-uso-abusivo/>.
63. Hägg, S., A.K. Jönsson, and J. Ahlner, *Current Evidence on Abuse and Misuse of Gabapentinoids*. Drug Saf, 2020. 43(12): p. 1235-1254.
64. Bonnet, U., et al., *On the addictive power of gabapentinoids: a mini-review*. Psychiatr Danub, 2018. 30(2): p. 142-149.
65. Taylor, C.P., T. Angelotti, and E. Fauman, *Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: The calcium channel $\alpha 2-\delta$ (alpha2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery*. Epilepsy Research, 2007. 73(2): p. 137-150.
66. Chincholkar, M., *Gabapentinoids: pharmacokinetics, pharmacodynamics and considerations for clinical practice*. Br J Pain, 2020. 14(2): p. 104-114.
67. McClelland, D., et al., *A study comparing the actions of gabapentin and pregabalin on the electrophysiological properties of cultured DRG neurones from neonatal rats*. BMC Pharmacol, 2004. 4: p. 14.
68. *Gabapentin - StatPearls*. [cited 2024 7 Setembro]; Available from: Gabapentin - StatPearls.
69. Moura Pereira C., C.e.S.S. *O papel dos gabapentinóides na dor neuropática*. [cited 2024 9 Setembro]; Available from: file:///C:/Users/Utilizador/Downloads/362-Texto%20Artigo-899-1-10-20230711.pdf.

70. Goins, A., K. Patel, and S.R.A. Alles, *The gabapentinoid drugs and their abuse potential*. Pharmacology & Therapeutics, 2021. 227: p. 107926.
71. *How Gabapentin Differs From Pregabalin*. [cited 2024 7 Setembro]; Available from: <https://www.pharmacytimes.com/view/how-gabapentin-differs-from-pregabalin>.
72. McAnally, H., U. Bonnet, and A.D. Kaye, *Gabapentinoid Benefit and Risk Stratification: Mechanisms Over Myth*. Pain Ther, 2020. 9(2): p. 441-452.
73. Evoy, K.E., et al., *Reports of gabapentin and pregabalin abuse, misuse, dependence, or overdose: An analysis of the Food And Drug Administration Adverse Events Reporting System (FAERS)*. Res Social Adm Pharm, 2019. 15(8): p. 953-958.
74. Chiappini, S. and F. Schifano, *A Decade of Gabapentinoid Misuse: An Analysis of the European Medicines Agency's 'Suspected Adverse Drug Reactions' Database*. CNS Drugs, 2016. 30(7): p. 647-54.
75. Elsayed, M., et al., *Intranasal Pregabalin Administration: A Review of the Literature and the Worldwide Spontaneous Reporting System of Adverse Drug Reactions*. Brain Sci, 2019. 9(11).
76. Bossard, J.B., et al., *Disproportionality Analysis for the Assessment of Abuse and Dependence Potential of Pregabalin in the French Pharmacovigilance Database*. Clin Drug Investig, 2016. 36(9): p. 735-742.
77. Gahr, M., et al., *Pregabalin abuse and dependence in Germany: results from a database query*. Eur J Clin Pharmacol, 2013. 69(6): p. 1335-42.
78. Schwan, S., et al., *A signal for an abuse liability for pregabalin--results from the Swedish spontaneous adverse drug reaction reporting system*. Eur J Clin Pharmacol, 2010. 66(9): p. 947-53.
79. Crossin, R., et al., *Pregabalin misuse-related ambulance attendances in Victoria, 2012-2017: characteristics of patients and attendances*. Med J Aust, 2019. 210(2): p. 75-79.
80. Lyndon, A., et al., *Risk to heroin users of polydrug use of pregabalin or gabapentin*. Addiction, 2017. 112(9): p. 1580-1589.
81. Vickers Smith, R., et al., *A qualitative analysis of gabapentin misuse and diversion among people who use drugs in Appalachian Kentucky*. Psychol Addict Behav, 2018. 32(1): p. 115-121.
82. Baird, C.R., P. Fox, and L.A. Colvin, *Gabapentinoid abuse in order to potentiate the effect of methadone: a survey among substance misusers*. Eur Addict Res, 2014. 20(3): p. 115-8.
83. Daly, C., et al., *Intentional Drug Overdose Involving Pregabalin and Gabapentin: Findings from the National Self-Harm Registry Ireland, 2007-2015*. Clin Drug Investig, 2018. 38(4): p. 373-380.
84. Tharp, A.M., K. Hobron, and T. Wright, *Gabapentin-related Deaths: Patterns of Abuse and Postmortem Levels*. J Forensic Sci, 2019. 64(4): p. 1105-1111.
85. Molero, Y., et al., *Associations between gabapentinoids and suicidal behaviour, unintentional overdoses, injuries, road traffic incidents, and violent crime: population based cohort study in Sweden*. Bmj, 2019. 365: p. l2147.
86. Ojanperä, I., P. Kriikku, and E. Vuori, *Fatal toxicity index of medicinal drugs based on a comprehensive toxicology database*. Int J Legal Med, 2016. 130(5): p. 1209-16.
87. Abrahamsson, T., et al., *Benzodiazepine, z-drug and pregabalin prescriptions and mortality among patients in opioid maintenance treatment-A nation-wide register-based open cohort study*. Drug Alcohol Depend, 2017. 174: p. 58-64.
88. Lottner-Nau, S., et al., *Abuse of pregabalin--results of the postmortem toxicology from 2010 to 2012*. Toxichem Krimtech, 2013. 80(special issue): p. 339-342.
89. Eastwood, J.A. and E. Davison, *Pregabalin concentrations in post-mortem blood-A two year study*. Forensic Sci Int, 2016. 266: p. 197-201.

ANEXOS

ANEXO 1- Panfleto da palestra na Unisénior sobre Saúde Cardiovascular



ANEXO 2- Exemplo de uma das publicações criadas para as redes sociais da Farmácia Nova de Cerveira



POTENCIAL ABUSO E USO INDEVIDO DE GABAPENTINÓIDES



A gabapentina e a pregabalina são medicamentos antiepiléticos amplamente utilizados na epilepsia e na dor neuropática, como neuropatia diabética e nevralgia pós-herpética. E a pregabalina também é utilizada em casos de ansiedade generalizada.

Os gabapentinóides são estruturalmente semelhantes ao neurotransmissor GABA.

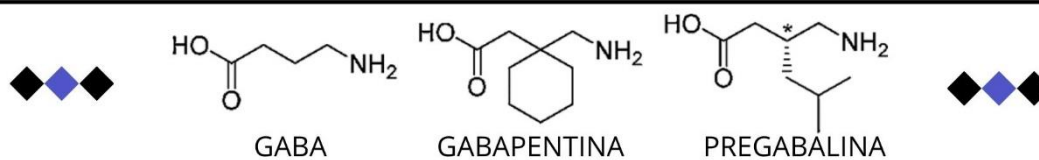


Figura 1. Estrutura GABA, Pregabalina e gabapentina.

Resultam da adição de um grupo lipofílico à estrutura deste neurotransmissor com a intenção de facilitar a difusão através da barreira hematoencefálica e aumentar a inibição mediada por GABA.

FARMACOCINÉTICA

PRINCIPAIS DIFERENÇAS

Tabela 1. Diferenças na farmacocinética da pregabalina e da gabapentina

	<i>Pregabalina</i>	<i>Gabapentina</i>
<i>Biodisponibilidade</i>	>90%	≤ 60%
<i>C_{máx} (horas)</i>	1	2-3
<i>Farmacocinética</i>	Linear	Não linear
<i>Ligação à subunidade α2δ</i>	++	+
<i>Dose habitual</i>	150-600mg/dia	900-3600mg/dia

MECANISMO DE AÇÃO

A homeostasia do sistema nervoso central (SNC) é conseguida devido ao equilíbrio entre a transmissão excitatória, mediada pelos neurotransmissores glutamato e noradrenalina, entre outros e a transmissão inibitória, mediada pelo ácido gama-aminobutírico (GABA).

Tanto a gabapentina como a pregabalina apresentam grande afinidade para as subunidades $\alpha 2\delta$ dos canais de cálcio dependentes de voltagem, no SNC.

RECETORES $\alpha 2\delta$

Os gabapentinoides têm mais afinidade para as isoformas $\alpha 2\delta$ -1 e $\alpha 2\delta$ -2.

$\alpha 2\delta$ -1

Sistema nervoso central e periférico, pelo músculo esquelético, liso e cardíaco, estando, por isso, relacionada a problemas cardíacos e à dor neuropática.

$\alpha 2\delta$

Encontra-se principalmente no SNC, mais associada à epilepsia.

$\alpha 2\delta$ -2

MECANISMO DE AÇÃO

Os efeitos farmacológicos da gabapentina e da pregabalina resultam então da sua ligação às subunidades $\alpha 2\delta$, referidas anteriormente, inibindo o influxo de cálcio e a subsequente libertação de neurotransmissores excitatórios.



Figura 2. Mecanismo de ação dos gabapentinóides.

EVIDÊNCIAS DE ABUSO/USO INDEVIDO

Um estudo dos Estados Unidos, utilizando dados do sistema de notificação de eventos adversos da Food and Drug Administration (FDA), analisou notificações relacionadas à pregabalina e gabapentina entre 2012 e 2016. O estudo revelou uma maior proporção de notificações associadas ao abuso de pregabalina (10,2% de 571 notificações) em comparação com a gabapentina (5,7% de 10.038 notificações).

No Reino Unido, um estudo mostrou que as prescrições de pregabalina e gabapentina cresceram cerca de 24% ao ano, passando de 1 milhão em 2004 para 10,5 milhões em 2015. As mortes relacionadas com gabapentina também aumentaram nesse período, de menos de 1 em 2009 para 137 em 2015, com 79% dessas mortes envolvendo opióides.

Nos Estados Unidos, um estudo de 104 autópsias em que a gabapentina foi detetada revelou que a substância esteve diretamente envolvida em 47% das mortes. A gabapentina tinha sido legitimamente prescrita para 91% dessas pessoas, e 84% tinham histórico de abuso ou uso indevido de medicamentos prescritos.

Os gabapentinóides parecem apresentar características GABA-miméticas fracas que provavelmente impulsionam o relaxamento e euforia experienciados especialmente no início da terapia medicamentosa.

Em doses terapêuticas, os gabapentinóides são geralmente bem tolerados, sendo os efeitos adversos mais comuns a sonolência, tonturas e fadiga. No entanto, a interrupção abrupta desses medicamentos pode causar sintomas de abstinência, pelo que é recomendado um desmame gradual.

EFEITOS ADVERSOS

De acordo com uma série de estudos retrospectivos baseados em registos toxicológicos post-mortem, realizados em países como a Finlândia, Suécia, Alemanha e Reino Unido, houve um aumento de mortes ligadas a gabapentinóides nos últimos 15 a 20 anos, especialmente associadas à pregabalina. Em quase todos os casos, foram encontradas outras substâncias, nomeadamente opióides, benzodiazepinas, álcool e antidepressivos.

PAPEL DO FARMACÊUTICO

O farmacêutico pode ter um papel ativo e crucial no controlo do uso indevido destes fármacos devido a estar envolvido diretamente na dispensação destes medicamentos e no acompanhamento dos utentes.

A nossa função como farmacêuticos passa pela educação e consciencialização dos utentes sobre o uso correto dos gabapentinóides e a explicação dos potenciais riscos de abuso e efeitos adversos da sobredosagem. E também podemos intervir acompanhando o histórico de prescrições dos utentes e identificar padrões de prescrições excessivas ou solicitações frequentes de renovação de receita fora do período esperado.

BIBLIOGRAFIA

- Moura Pereira C., C.e.S.S. O papel dos gabapentinóides na dor neuropática. [cited 2024 9 Setembro]; Available from: file:///C:/Users/Utilizador/Downloads/362-Texto%20Artigo-899-1-10-20230711.pdf.
- Goins, A., K. Patel, and S.R.A. Alles, The gabapentinoid drugs and their abuse potential. *Pharmacology & Therapeutics*, 2021. 227: p. 107926.
- How Gabapentin Differs From Pregabalin. [cited 2024 7 Setembro]; Available from: <https://www.pharmacytimes.com/view/how-gabapentin-differs-from-pregabalin>.
- McAnally, H., U. Bonnet, and A.D. Kaye, Gabapentinoid Benefit and Risk Stratification: Mechanisms Over Myth. *Pain Ther*, 2020. 9(2): p. 441-452.
- Evoy, K.E., et al., Reports of gabapentin and pregabalin abuse, misuse, dependence, or overdose: An analysis of the Food And Drug Administration Adverse Events Reporting System (FAERS). *Res Social Adm Pharm*, 2019. 15(8): p. 953-958.
- Chiappini, S. and F. Schifano, A Decade of Gabapentinoid Misuse: An Analysis of the European Medicines Agency's 'Suspected Adverse Drug Reactions' Database. *CNS Drugs*, 2016. 30(7): p. 647-54.
- Elsayed, M., et al., Intranasal Pregabalin Administration: A Review of the Literature and the Worldwide Spontaneous Reporting System of Adverse Drug Reactions. *Brain Sci*, 2019. 9(11).
- Bossard, J.B., et al., Disproportionality Analysis for the Assessment of Abuse and Dependence Potential of Pregabalin in the French Pharmacovigilance Database. *Clin Drug Investig*, 2016. 36(9): p. 735-742.
- Gahr, M., et al., Pregabalin abuse and dependence in Germany: results from a database query. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013. 69(6): p. 1335-42.
- Schwan, S., et al., A signal for an abuse liability for pregabalin--results from the Swedish spontaneous adverse drug reaction reporting system. *Eur J Clin Pharmacol*, 2010. 66(9): p. 947-53.
- Crossin, R., et al., Pregabalin misuse-related ambulance attendances in Victoria, 2012-2017: characteristics of patients and attendances. *Med J Aust*, 2019. 210(2): p. 75-79.
- Lyndon, A., et al., Risk to heroin users of polydrug use of pregabalin or gabapentin. *Addiction*, 2017. 112(9): p. 1580-1589.
- Vickers Smith, R., et al., A qualitative analysis of gabapentin misuse and diversion among people who use drugs in Appalachian Kentucky. *Psychol Addict Behav*, 2018. 32(1): p. 115-121.
- Baird, C.R., P. Fox, and L.A. Colvin, Gabapentinoid abuse in order to potentiate the effect of methadone: a survey among substance misusers. *Eur Addict Res*, 2014. 20(3): p. 115-8.
- Daly, C., et al., Intentional Drug Overdose Involving Pregabalin and Gabapentin: Findings from the National Self-Harm Registry Ireland, 2007-2015. *Clin Drug Investig*, 2018. 38(4): p. 373-380.
- Tharp, A.M., K. Hobron, and T. Wright, Gabapentin-related Deaths: Patterns of Abuse and Postmortem Levels. *J Forensic Sci*, 2019. 64(4): p. 1105-1111.
- Molero, Y., et al., Associations between gabapentinoids and suicidal behaviour, unintentional overdoses, injuries, road traffic incidents, and violent crime: population based cohort study in Sweden. *Bmj*, 2019. 365: p. 12147.
- Ojanperä, I., P. Kriikku, and E. Vuori, Fatal toxicity index of medicinal drugs based on a comprehensive toxicology database. *Int J Legal Med*, 2016. 130(5): p. 1209-16.
- Abrahamsson, T., et al., Benzodiazepine, z-drug and pregabalin prescriptions and mortality among patients in opioid maintenance treatment-A nation-wide register-based open cohort study. *Drug Alcohol Depend*, 2017. 174: p. 58-64.
- Lottner-Nau, S., et al., Abuse of pregabalin--results of the postmortem toxicology from 2010 to 2012. *Toxicchem Krimtech*, 2013. 80(special issue): p. 339-342.



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

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

www.ff.up.pt