



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Leonor Cardoso dos Santos

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Leonor Cardoso dos Santos

Hospital de San Carlo

Farmácia Avenida

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

Orientador: Professora Dra. Beatriz Quinaz

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Floriana Centore

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Catarina Castro

Outubro de 2024

Declaração de Integridade

Declaro que o presente relatório é de minha autoria, não foi total nem parcialmente utilizado previamente noutro curso ou unidade curricular, desta ou de outra instituição, e que a informação o nele contida é da minha inteira responsabilidade. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição, e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de referenciação. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 1 de outubro de 2024

Leonor Cardoso dos Santos

Resumo

O presente relatório apresenta toda a informação do estágio curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. O estágio teve a duração de seis meses, sendo que foi dividido em dois períodos. Os primeiros três meses, entre fevereiro e abril de 2024, realizaram-se em Farmácia Hospitalar, no Hospital de San Carlo. Os três meses restantes, de maio a agosto, tiveram lugar em Farmácia Comunitária, na Farmácia Avenida.

Durante este período foram desenvolvidas diversas atividades pertinentes no âmbito das Ciências Farmacêuticas. Relativamente à parte da Farmácia Hospitalar encontram-se descritas três atividades que incluem “dispensação do primeiro ciclo de terapia”, “uso de um fármaco *off-label*” e “elaboração de uma lista de medicamentos para os Serviços Farmacêuticos”.

Em relação à Farmácia Comunitária são apresentadas três atividades que incidiram no “serviço de acompanhamento à primeira dispensa”, “seguimento de utentes com diabetes” e “citisina na cessação tabágica”. Foram ainda desenvolvidos dois temas científicos que são relevantes no contexto da farmácia comunitária e que se mostraram pertinentes durante a permanência na Farmácia Avenida. O primeiro tema incidiu sobre a abordagem farmacológica na dor fantasma e o segundo tema abordou a influência da vitamina B12 na estomatite aftosa recorrente, uma condição que é muito frequente a nível da farmácia comunitária.

Em suma, este relatório apresenta a experiência adquirida durante o estágio final, sendo que este conhecimento será fundamental para o futuro profissional de um farmacêutico.

Agradecimentos

Chegar ao final desta etapa desperta em mim um misto de sentimentos, mas termino com orgulho no caminho que tracei e com a certeza de que o meu coração está no sítio certo. Não posso deixar de agradecer a todos aqueles que contribuíram para este momento:

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, em especial à minha orientadora de estágio, a professora doutora Beatriz Quinaz, por todo o apoio nesta etapa.

A tutti i membri del team dei servizi farmaceutici dell'ospedale San Carlo per la loro cordialità e ospitalità. Un ringraziamento speciale a Margherita, da cui ho imparato molto sulla farmacia ospedaliera e tanto sulla vita. Grazie mille!

À equipa da Farmácia Avenida, agradeço a oportunidade de realizar o meu estágio e de todo o cuidado e preocupação durante estes meses. Muito obrigada a toda a equipa por me receberem de braços abertos e pela vontade de ensinar tudo aquilo que sabiam. Um agradecimento especial à minha monitora, Dra. Catarina, por todo o apoio e paciência.

Aos meus pais, pelo apoio incondicional e por todo o amor e dedicação ao longo destes anos. Não há palavras para descrever a minha imensa gratidão. Uma parte de todas as minhas conquistas será sempre vossa! À minha irmã, por todos os momentos partilhados ao longo destes 16 anos. Sem ti, a minha vida não seria tão colorida. À Dama, por ser a minha companheira de brincadeiras e caminhadas.

Aos meus avós, sou a pessoa mais sortuda do mundo por vos poder ter a meu lado. Estou grata por poder partilhar com vocês mais uma etapa da minha vida. À minha estrelinha, que sei está a rebentar de orgulho hoje (e sempre).

À minha madrinha, por tudo e mais alguma coisa. Não há palavras suficientes para te agradecer. Ao (tio) Ricardo, por ser um exemplo de perseverança e dedicação. Ao meu padrinho, tios e primos, agradeço o apoio incondicional e guardo com carinho as memórias com cada um de vocês.

Ao meu amor, por toda a paciência e compreensão. Por todas as vezes que me disse que eu conseguia quando eu já não acreditava. Sem ti, isto não seria possível!

Aos meus amigos mais antigos, agradeço todas as tardes de estudo, jantares, treinos, jogos de setas e tantos outros momentos, pois no fundo crescemos juntos. Poder partilhar as minhas conquistas e estar presente nas vossas é a minha maior prenda.

Ao 28, que foi casa longe de casa. D.Aninhas, Zezinha e Filipe, não vos poderia estar mais grata. Tudo aquilo que vivi e aprendi com vocês mudou a minha vida para melhor. Que bom que é poder voltar, saber que tudo mudou, mas ainda assim estar tudo na mesma.

Por fim, às minhas meninas. Às que estiveram desde o início, e às que se juntaram pelo caminho, vocês foram o meu porto de abrigo durante estes 5 anos. Recordo cada momento convosco com saudade, mas também com a certeza de que outros ainda estão por vir. Serão eternamente a minha família do Porto.

A vocês e a todos com quem me cruzei no caminho e partilharam comigo esta aventura, obrigada. Chegou por fim a hora de abrir asas e voar.

*“Invicta de ti me despeço
Com mágoa no coração
Parto para um novo começo
Parto noutra direção”*

Grupo de Fados da FFUP

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo.....	iv
Agradecimentos	v
Índice de figuras	ix
Índice de tabelas	ix
Índice de anexos.....	ix
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	x
Parte 1 – Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar	1
1 – Contextualisation of the internship.....	1
2 – Timetable and its explanation	2
3 – Activities developed	4
Activity 1: Dispensing the first cycle of therapy.....	4
Activity 2: Off-label use of a drug.....	6
Activity 3: Compiling a list for Pharmaceutical Services	7
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária	9
1 – Contextualização do estágio curricular	9
2 – Cronograma e sua explicação.....	9
3 – Atividades desenvolvidas	12
Atividade 1: Serviço de acompanhamento à primeira dispensa.....	12
Atividade 2: Intervenção farmacêutica na gestão da diabetes.....	14
Atividade 3: Cítisina na cessação tabágica	16
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento	18
Tema 1 – Abordagem farmacológica na dor do membro fantasma	18
1. Contextualização	18
2. Dor no membro fantasma.....	18
3. Mecanismos responsáveis pela dor	19
3.1. Mecanismos periféricos	19
3.2. Mecanismos centrais.....	20
4. Abordagem farmacológica	21
4.1. Antiepiléticos.....	21
4.2. Antidepressivos tricíclicos	22
4.3. Opióides.....	22
4.4. Antagonistas do NMDA	23

5. Prevenção.....	23
6. Tratamentos não farmacológicos.....	24
7. Conclusão	25
Tema 2 – A influência da vitamina B12 na estomatite aftosa recorrente	26
1. Contextualização	26
2. Estomatite aftosa recorrente	26
3. Etiologia.....	27
4. Fisiopatologia	29
5. Tratamento.....	30
6. Vitamina B12	31
7. Influência da vitamina B12 na estomatite aftosa recorrente	33
8. Conclusão	34
Conclusão global	36
Bibliografia	37
Anexos.....	41

Índice de figuras

Figura 1. Reorganização cortical, adaptado de (32) e com recurso a (36).....	20
Figura 2. Reações de metabolismo em que intervém a vitamina B12, com recurso a (36).....	32
Figura 3. Correlações entre a vitamina B12 e EAR, com recurso a (36)	34

Índice de tabelas

Tabela 1. Timetable of the activities developed at San Carlo Hospital.....	2
Tabela 2. Cronograma das atividades desenvolvidas na Farmácia Avenida.....	9
Tabela 3. Posologia recomendada para a citisina, adaptado de (25,26).....	17

Índice de anexos

Anexo 1. Apresentação no âmbito de uma formação interna à equipa sobre a dor no membro fantasma.....	41
--	----

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

EAR – Estomatite aftosa recorrente

HSP – Proteínas de choque térmico

IFN – Interferão

IL – Interleuquina

MNSRM – Medicamento não sujeito a receita médica

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

NDMA – N-metil D-Aspartato

NHS – National Health System

PIM – Preparação individualizada da medicação

THF – Tetraidrofolato

TNF – Fator de necrose tumoral

U.Ma.C.A. – Unita' Operativa Manipolazione Citostatici e Antiblastici

Parte 1 – Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1 – Contextualisation of the internship

The internship in Hospital Pharmacy took place between February and April 2024 and was part of the Erasmus+ Programme at San Carlo Hospital in Italy.

San Carlo Hospital is located in Potenza, in the Basilicata region, and is considered an *Azienda Ospedaliera* (1). In the context of the organisation of the Italian healthcare system, this means that it is a hospital of national importance and is highly specialised. In addition to the San Carlo Hospital itself, the *Azienda Ospedaliera Regionale San Carlo* also includes other healthcare units:

- Pescopagano Hospital Unit;
- Melfi Hospital Unit;
- Lagonegro Hospital Unit;
- Villa d'Agri Hospital Unit (1).

The San Carlo Hospital in Potenza is divided into seven pavilions, which include more than thirty units organised into ten departments. The Pharmacy is located in Pavilion M4 and is divided into three floors. On the ground floor is the medical devices warehouse. The first floor is called *Deposito Farmacia* and this is where all the hospital's medicines are stored. This floor is also where the *Unita' Operativa Manipolazione Citostatici e Antiblastici* (U.Ma.C.A.) is located, and it is here that the manipulated chemotherapy drugs are prepared for later administration to patients receiving treatment at the hospital. It is also on this floor that the outpatient clinic is based. Finally, the second floor is where the management and administrative services responsible for running the hospital pharmacy are located (2).

The pharmaceutical services are managed by Doctor Floriana Centore and the pharmacy team includes pharmacists, nurses, administrative assistants and technicians (2).

2 – Timetable and its explanation

During the three months of my internship, I was able to work on all floors of the department, the first and last months on the *Deposito Farmacia* (first floor) and the second month on the medical devices (ground floor). Table 1 gives a more detailed account of the activities carried out while working in the different departments of the pharmacy.

Table 1. Timetable of the activities developed at San Carlo Hospital

Activities developed	February	March	April
Order reception and stock management	X	X	X
Preparing medicines for the units	X	X	X
Dispensing medicines in outpatient clinics	X		X
Observation of the preparation of manipulated drugs			X

During the first and last months, one of the main tasks was to prepare the medicines required by the hospital's various units. Every day, the teams organised themselves according to a table that distributed the different units over the various days of the week, so that every day they knew which ones to prepare. At the beginning of the morning, all the medicines requested were prepared so that they could be sent to the respective unit. During the day there were also frequent emergency requests, which had to be dealt with quickly.

In order to speed up the process of separating medicines, this section is equipped with two semi-automatic systems, called KARDEX®. The horizontal KARDEX® is for medicines stored at room temperature and the vertical KARDEX® stores medicines that need to be kept at temperatures between 0 and 8°C. The use of these systems allowed medicines to be prepared for the units in a shorter period of time, as well as reducing the occurrence of errors in the separation of medicines.

Orders were also arriving daily to replenish the stock, so they had to be checked in and the medicines stored. Initially, it was necessary to check that the medicines in the boxes matched the order forms with which they were accompanied. If everything matched

up, the pharmacist entered the orders into the computer system and the medicines were then separated and stored.

As already mentioned, the outpatient clinic is also on this floor, so throughout the day patients arrive with their therapeutic plan to pick up the medicines prescribed by the doctor. Only the first cycle of therapy is dispensed at the hospital, and the next prescriptions are dispensed at an external pharmacy. It was possible to take part in this process of dispensing medicines on an outpatient basis, under the supervision of the pharmacist in charge. Firstly, it was necessary to check that the patient had a therapeutic plan, which is essential for dispensing the medication. If the plan was correct, the medicine was collected and dispensed. The label with the identifying code had to be removed from the medicine box and attached to the dispensing request, which was then entered into the computer system by the pharmacist. This is an essential step in the process, as it guarantees the traceability of the dispensed drug.

Chemotherapy therapies and parenteral nutrition preparations are also prepared daily in the U.Ma.C.A. The pharmacist must validate the prescriptions for the preparations that arrive, always checking that the concentrations and doses of the drugs are appropriate for the patient. When necessary, they must instruct the nurses on the most appropriate procedure for preparing them.

On the medical devices floor, it is also necessary to prepare the devices required by the different units on a daily basis. Unlike the first floor where the medicines are stored, this floor has no automated system for storing the devices. Therefore, the whole process of sorting, storing and managing stocks is entirely manual. In this particular department, the role of the pharmacist is very important in the management of material, since stock-outs with device suppliers occur with some frequency and must be resolved quickly so as not to compromise the care provided by the hospital to the population.

3 – Activities developed

Activity 1: Dispensing the first cycle of therapy

Context:

Whilst at the ambulatory pharmacy, I noticed a service called "dispensing the first cycle of therapy". This service consists of dispensing all the drugs that the patient needs directly at the hospital, in order to ensure that, ideally, they fulfil their therapy in the following month (3). This practice takes place nationwide in Italy. As this service does not exist in Portugal, research was carried out in order to understand the particularities of this public service.

Development:

The dispensing of the first cycle of therapy is provided for in Italian law and is described in the terms of article 8, no. 1, of Law no. 405/2001 and, more recently, in the successive 208/2008 and 544/2009 (4). According to the rules, this service applies to patients who have come to the hospital for a speciality appointment or patients who have been discharged from hospital after a period of hospitalisation (3, 4). Some of the specifics of this dispensation may vary across the country, as there are regional directives that apply in the region in question (4).

The duration of the therapy dispensed should not exceed 30 days and should correspond to just one packet of the prescribed medicine or, in the case of a single-dose medicine, the number of packets required should be dispensed. If a follow-up appointment is planned within 30 days of discharge, the medicines dispensed must be sufficient for the patient to be able to fulfil their treatment between the date of discharge and the date of the follow-up appointment, but never more than 30 days. This service of dispensing directly at the hospital only applies to the first therapeutic cycle (5).

However, not all drugs are covered for dispensing. To put this into context, in Italy, depending on the reimbursement system and their use, medicines can be classified as being in the A, H or C class. Class A medicines include essential medicines and those indicated for chronic diseases, which are fully reimbursed by the National Health System (NHS). On the other hand, tier C drugs include medicines that are not reimbursed by the NHS and are therefore paid for in full by the patient. Finally, class H drugs are drugs for exclusive use in hospital (6).

Therefore, only class A medicines that are reimbursed by the NHS can be dispensed, and they must be included in the *Prontuario Terapeutico Aziendale*. Medicines for intravenous administration, narcotics, medicines not included in the *Prontuario Terapeutico Aziendale* and class C and H drugs are excluded from dispensation (5).

Thus, after discharge or a speciality consultation, the patient goes to the pharmacy and presents the prescription for the medicines they need. It is the pharmacist's job to check that the therapeutic plan is correct and appropriate and, if everything is in order, to dispense the prescribed medicines. When dispensing the drugs, the pharmacist must provide all the information about the medication, so that the patient knows which drugs to take, their dosage and the duration of the therapy, as well as answering any questions they may have. To ensure the traceability of the medicines, the *bollino farmaceutico* must be removed from the box of each medicine. The *bollino farmaceutico* is a label that exists on all medicines marketed in Italy and makes it possible to identify all the individual packs in circulation (7). When dispensing medicines that are reimbursed by the NHS, the top adhesive layer must be removed and stuck to the doctor's prescription so that it can be recorded in the computer system.

The dispensing of the first cycle of therapy was implemented with the aim of guaranteeing therapeutic continuity, as well as reducing NHS costs. This is possible because, if the medicines were dispensed in a private pharmacy, the NHS was obliged to reimburse the pharmacy taking into account the selling price in the pharmacy; on the other hand, when it is dispensed at the hospital, the price taken into account is the selling price to the hospital, which is lower (5). In addition, dispensing is much more practical for patients, as they can pick up their medication directly at the hospital, without having to go to a private pharmacy. This is especially important for elderly patients who have difficulty in getting around to get their medication.

Conclusion:

In conclusion, this service of dispensing directly at the hospital pharmacy is an asset for patients and for the NHS itself, as it contributes to achieving therapeutic success and increases convenience for patients, as well as reducing the NHS's costs associated with purchasing medication.

Activity 2: Off-label use of a drug

Context:

While at the ambulatory pharmacy, an antineoplastic drug was dispensed to a patient in an *off-label* use. It was suggested to conduct a scientific study to understand its context of use and why it was being used off-label.

Development:

The patient was suffering from resistant acute lymphoblastic leukaemia and had already undergone several lines of treatment and several therapeutic protocols, none of which had resulted in remission. The drug venetoclax was requested for dispensation at a dose of 100 mg, with a dosage of 800 mg / day for 3 months.

Venetoclax is an antineoplastic agent and acts by selectively inhibiting the anti-apoptotic protein BCL-2 present in B-cell lymphoma. It is approved for use in patients with chronic lymphocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia. Its efficacy in these pathologies is related to the fact that cells in chronic lymphocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia overexpress BCL-2. This drug is commercialised under the name Venclyxto in the form of film-coated tablets and is available in doses of 10 mg, 50 mg and 100 mg. (8)

The European Medicines Agency defines *off-label* use as "*the use of a medicinal product for an unapproved indication or in an unapproved age group, dosage or route of administration*" (9). Acute lymphoblastic leukaemia is not on the list of therapeutic indications for this drug, so it is not approved for the patient's condition (8). Consequently, in order to use it, it is necessary to make a special request for its *off-label* use.

This procedure must begin with a request from the requesting doctor to the Hospital Pharmacy and the *Direzione Sanitaria Aziendale*. This request must detail the particular case of the patient and the lack of a valid therapeutic alternative. It must describe the regimen for administering the medicine and attach accredited scientific publications that support the viability of the requested therapy, taking into account the singularity of the case. The patient must sign an informed consent form, which must be attached to the file. (2)

Once the acquisition of the medicine has been authorised and the therapy proposed by the doctor in charge has begun, a clinical follow-up report on the patient must be provided to the Hospital Pharmacy and the *Direzione Sanitaria Aziendale*. The first report

must be submitted one month after the beginning of treatment and every three months thereafter. (2)

Conclusion:

In conclusion, the pharmacist has an important role to play when dispensing a drug for *off-label* use, and their job is to ensure that the patient fulfils all the necessary requirements to be able to access the medicine.

Activity 3: Compiling a list for Pharmaceutical Services

Context:

While helping the technicians do their daily breakdowns, I noticed that there was no list of the medicines in the main storage room, making it difficult for someone less experienced to find them. To solve this, I decided to create an updated list of these medicines to make daily tasks easier.

Development:

As already mentioned, to separate the drugs more efficiently, the hospital is equipped with KARDEX®, where the medicines used in the hospital are stored. However, some medicines are outside this system and are stored in the main storage room on the first floor. This is necessary because these medicines are sent to the different units in large quantities and, due to the massive stock and space they occupy, it is not possible to store them in KARDEX®.

Therefore, every time one of these medicines is requested, it has to be sorted manually by the technicians. As there was no updated list of the medicines that were in this situation, it was sometimes challenging for a technician who was not so familiar with the organisation of the storage room to find these medicines. To solve this, an updated list was created of all the drugs that were stored outside KARDEX®, in the main storage area.

Initially, it was necessary to identify all the medicines that were stored in the store room. Some important information was collected, including the drug's identification code. This is particularly important in this case, as there are several drugs with the same active substance and very similar packaging, but with different doses. As the medicines are sorted manually, they are very prone to errors. It is therefore necessary to always check the identifying code of the medicine before separating it, so it is essential that the list contains this information.

With all the information compiled, an excel document was created which, in addition to the active substance and the code, contains other important information such as the pharmaceutical form and the dose.

Conclusion:

In conclusion, this document proved to be an asset for the Pharmaceutical Services, as it makes it easier to identify the medicines that need to be separated manually. Furthermore, it is possible to add new medicines to this excel or remove existing ones if necessary, so the document can be updated whenever necessary.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1 – Contextualização do estágio curricular

O estágio em Farmácia Comunitária realizou-se entre 14 de maio e 14 de agosto na Farmácia Avenida, localizada na união de freguesias de Repeses e São Salvador, na cidade de Viseu. A maioria dos utentes são clientes habituais, no entanto também é comum o aparecimento de utentes ocasionais, visto a farmácia estar localizada numa das entradas principais da cidade de Viseu. O horário é de segunda-feira a sexta-feira, das 8h00 às 21h00, e ao sábado, das 9h00 às 19h00. A equipa é constituída por farmacêuticos, técnicos de farmácia e técnicos auxiliares de farmácia, sendo a direção técnica da responsabilidade da Dra. Isabel Perfeito.

A farmácia disponibiliza diversos serviços como administração de injetáveis, a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos (triglicerídeos, colesterol total, glicemia e ácido úrico, pressão arterial e pulsação), o mapa 48 horas e a preparação individualizada da medicação (PIM). A farmácia dispõe ainda de consultas de nutrição com uma nutricionista e de consultas do pé diabético com uma enfermeira. Além destes, são realizados ainda alguns serviços de intervenção farmacêutica, como o serviço de acompanhamento à primeira dispensa, seguimento da diabetes e consultas de cessação tabágica. Realiza-se ainda testagem para o despiste de algumas patologias, como por exemplo testes rápidos de covid-19, gripe A e gripe B, testes para despiste de infeção urinária, testes de deteção de anticorpos da bactéria *Helicobacter pylori* e ainda despiste de infeção bacteriana da orofaringe.

2 – Cronograma e sua explicação

Durante os 3 meses de estágio na Farmácia Avenida tive oportunidade de observar e executar diversas funções nas diferentes vertentes que são essenciais ao funcionamento da mesma. A tabela 2 expõe mais detalhadamente a distribuição das minhas tarefas ao longo do estágio.

Tabela 3. Cronograma das atividades desenvolvidas na Farmácia Avenida

Atividades	Maio	Junho	Julho	Agosto
Receção de encomendas	X	X		
Reposição de stock	X	X		

Controlo de prazos de validade		X	X	
Observação de atendimentos	X	X		
Atendimento com assistência		X	X	
Atendimento autónomo			X	X
Medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos		X	X	X
Acompanhamento à primeira dispensa		X	X	X
PIM			X	
Seguimento da Diabetes			X	X
Sensibilização “Perigos do Sol”		X		X
Formações	X	X	X	

Nas primeiras semanas estive no *backoffice*, em que rececionava as encomendas que chegavam diariamente. Procedia ainda ao armazenamento dos mesmos no *robot* ou nas prateleiras deslizantes. No *robot*, era necessário ler o código *datamatrix* das embalagens ou, no caso de este não existir, ler o código de barras e inserir a validade manualmente. Estes cuidados são de extrema importância para garantir que os medicamentos com validade mais curta são dispensados primeiro. Fui também instruída a fazer controlos dos prazos de validade e contagens físicas de vários produtos, assim como a fazer as leituras dos termohigrómetros, que são essenciais para garantir que os medicamentos se encontram dentro dos valores recomendados de temperatura e humidade. Este período foi importante para me familiarizar com as marcas comerciais, substâncias ativas e medicamentos de venda livre, tendo sido incentivada a questionar e pesquisar o que me suscitasse dúvida ou me fosse desconhecido. Além disso, compreendi que um bom desempenho das funções de *backoffice* é essencial para um bom funcionamento global da farmácia.

Desde o início do estágio que fui incentivada a assistir a atendimentos ao balcão sempre que tinha oportunidade. Assim, fui-me familiarizando com o sistema informático utilizado no atendimento e pude assistir a diversos aconselhamentos que me permitiram ganhar confiança no aconselhamento de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), produtos de saúde e dispositivos médicos. Depois deste período apenas

observacional, comecei a realizar atendimentos com supervisão, passando posteriormente a realizar os mesmos de forma autónoma. Após me familiarizar com os aparelhos que a farmácia dispunha, passei a realizar a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos. Em todos os momentos a equipa da farmácia esteve disponível para esclarecer as minhas dúvidas e me auxiliar sempre que necessitava.

Durante os três meses tive oportunidade de participar na grande maioria dos serviços que a farmácia dispunha aos utentes. No mês de julho fui incluída na equipa responsável pela preparação individualizada da medicação (PIM), onde preparei as mesmas e verifiquei todas as preparações, procedendo a correções quando necessário. A PIM é uma grande mais valia para os utentes, para além de ser uma oportunidade para os farmacêuticos realizarem a revisão da medicação dos utentes, que são, na sua generalidade, doentes polimedicados. Participei ainda nos serviços de acompanhamento à primeira dispensa e no seguimento da diabetes, sendo que as particularidades destes serviços vão ser explicadas com maior detalhe nas atividades desenvolvidas.

No mês de junho e agosto a farmácia realizou a campanha “Perigos do sol”, na qual tive oportunidade de participar. A campanha de junho teve como público alvo as crianças do 1º ciclo e realizou-se no âmbito do dia da criança. Através de pequenos jogos, transmitimos às crianças de uma forma divertida os cuidados que se deve ter com a exposição ao sol. Aplicamos ainda protetor solar às crianças, de modo a sensibilizarmos para a importância do seu uso e da sua correta aplicação. A campanha de agosto foi dirigida para a população em geral, e a intervenção passou por dialogar com a população sobre os perigos causados pelo sol, de maneira a sensibilizar as pessoas para a importância deste tema. Para complementar esta ação, distribuímos panfletos com recomendações e oferecemos algumas amostras de protetor solar, de modo a incentivar ao uso do mesmo.

Durante estes meses participei ainda em várias formações, tanto em regime híbrido como presencial, promovidas pelos delegados ou pelos próprios laboratórios. Estas formações foram muito importantes pois permitiram-me ter um maior conhecimento sobre os mesmos e, conseqüentemente, proceder ao seu aconselhamento de uma forma mais confiante, prestando também um melhor serviço aos utentes.

3 – Atividades desenvolvidas

Atividade 1: Serviço de acompanhamento à primeira dispensa

Contextualização:

Na farmácia Avenida realiza-se o serviço de acompanhamento à primeira dispensa, que consiste em sinalizar utentes que estejam a iniciar uma nova terapêutica crónica, e posteriormente contactá-los, com o objetivo de perceber a adesão à terapêutica, identificar possíveis efeitos secundários e responder às eventuais dúvidas dos utentes.

Desenvolvimento:

Os utentes passíveis de beneficiar deste serviço devem ter iniciado a toma de um medicamento sujeito a receita médica (MSRM) para o tratamento de uma doença crónica, sendo que o seguimento pode ser realizado com os próprios ou com os seus cuidadores. Para além disso, devem ter ficha ativa na farmácia com o regulamento geral sobre a proteção de dados devidamente assinado.

Após identificar um utente que inicie uma nova terapêutica, deve prestar-se toda a informação relevante no ato da dispensa como o modo de administração, posologia, possíveis efeitos adversos e precauções, além de medidas não farmacológicas e melhorias do estilo de vida aplicáveis ao utente em questão. Após esclarecer o utente sobre o serviço e este concordar em participar no seguimento, deve agendar-se a intervenção, que idealmente deverá realizar-se 15 dias após a dispensa da medicação nova. Este contacto poderá ser presencial, no gabinete de serviços farmacêuticos, ou via telefónica, consoante a preferência e disponibilidade do utente. Este serviço é gratuito e deve ser realizado por um farmacêutico.

Durante o contacto é importante perceber se o utente aderiu à terapêutica e se notou algum problema com a toma. Caso estes sejam de resolução simples, deve-se reforçar melhorias no estilo de vida e ações não farmacológicas de maneira a minimizar os mesmos, e agendar nova intervenção para 15 dias mais tarde. Após a segunda intervenção, se o utente continuar sem problemas ou se estes forem minimizados, dá-se o acompanhamento como concluído. A qualquer altura do seguimento em que seja imprescindível a intervenção do médico prescriptor, deve-se contactar o médico diretamente ou redigir uma carta a expor a situação.

Um dos principais focos deste acompanhamento é incentivar os utentes a aderirem à terapêutica crónica que é prescrita e, desta forma, melhorar a sua qualidade de vida a longo prazo. A não adesão à terapêutica leva a um descontrolo da patologia do doente, podendo ter consequências graves, nomeadamente o agravamento do seu estado clínico e hospitalizações. Segundo a Organização Mundial de Saúde, uma melhor adesão à terapêutica crónica pode reduzir as despesas globais de saúde devido à diminuição da necessidade de utilização dos serviços hospitalares, nomeadamente unidades dispendiosas como os cuidados intensivos (10).

O aconselhamento farmacêutico na primeira dispensa de medicação crónica foi alvo de um estudo em 2019 no Reino Unido, envolvendo 16.191 utentes de 278 farmácias. Este estudo *“mostra que o serviço de aconselhamento farmacêutico na primeira dispensa de medicação para doenças crónicas, como a asma, hipertensão ou diabetes tipo 2, melhora a adesão ao regime terapêutico prescrito”* (11). Os farmacêuticos, para além de informarem aos utentes os possíveis riscos para a sua saúde a longo prazo, explicaram também os custos que poderiam implicar no futuro, tanto para o próprio, como para o sistema de saúde em geral. (11, 12)

Um caso real que acompanhei envolveu um utente que revelou estar a ponderar abandonar a terapêutica antidepressiva prescrita pelo médico pelo facto de não sentir melhorias nos seus sintomas. A intervenção farmacêutica passou por explicar que os efeitos dos antidepressivos, de uma maneira geral, não são imediatos (13), e que seria normal o utente ainda não sentir nenhuma melhoria. Foi proposto um novo contacto para uma data posterior, sendo que nesta altura os sintomas depressivos já tinham sido minimizados. Desta forma, o farmacêutico conseguiu que o utente mantivesse a adesão à terapêutica.

Conclusão:

Os seguimentos realizados a propósito do acompanhamento à primeira dispensa permitem que o farmacêutico tenha um papel ativo no acompanhamento de utentes e na gestão de problemas relacionados com a terapêutica. A participação neste serviço permitiu-me aplicar e consolidar conhecimentos já adquiridos, nomeadamente os efeitos secundários mais comuns inerentes a alguns medicamentos e o aconselhamento de medidas não farmacológicas.

Atividade 2: Intervenção farmacêutica na gestão da diabetes

Contextualização:

No mês de julho a farmácia iniciou um novo serviço de acompanhamento de utentes com diabetes tipo 2, tendo aderido ao programa “Liga-te à diabetes”, mediado pela Krka®. Este programa tem como objetivo uma melhor gestão da diabetes, propondo a realização de consultas de seguimento a utentes que sofram desta patologia, sendo as consultas realizadas por farmacêuticos. Como estagiária tive oportunidade de assistir às consultas e auxiliar o farmacêutico responsável pelas mesmas.

Desenvolvimento:

A *diabetes mellitus* é uma doença crónica que se caracteriza pelos níveis elevados de glicose no sangue, que ocorrem devido a uma produção insuficiente ou resistência à insulina (14, 15). Esta patologia é especialmente preocupante por poder levar a inúmeras complicações, sendo *“uma das principais causas de cegueira, insuficiência renal, enfarte agudo do miocárdio, acidentes vasculares cerebrais e amputação dos membros inferiores”* (14).

A diabetes tipo 2 é o tipo mais prevalente na população, estimando-se que afete cerca de 95% dos diabéticos (14). Para prevenir o aparecimento de complicações é crucial a promoção de um estilo de vida saudável, como a prática de exercício físico, ter uma alimentação equilibrada e não fumar (14, 16).

O programa “Liga-te à diabetes” consiste na realização de 3 consultas iniciais, com um mês de intervalo entre cada uma, a utentes com diabetes tipo 2, e por consultas de seguimento com periodicidade individualizada. Excluem-se, por isso, pessoas com diabetes tipo 1, diabetes gestacional ou com idade inferior a 35 anos. Após os 3 meses, mediante a avaliação do utente, é determinada individualmente uma frequência de seguimento. Este programa teve início em maio de 2023 e, após um ano da sua implementação, já tinham aderido 76 farmácias. Em conjunto, realizaram-se um total de 1143 consultas, permitindo o seguimento de mais de 400 doentes (17). Para registo das respostas dos utentes da farmácia, utilizaram-se formulários em formato digital disponibilizados pela Krka®.

A primeira consulta era direcionada para o estilo de vida do utente, mais especificamente os seus hábitos alimentares, atividade física, consumo de álcool e hábitos tabágicos. Nesta consulta é ainda de extrema importância fazer-se a recolha da medicação do utente. Na segunda consulta exploravam-se algumas das comorbilidades associadas ao

descontrolo da diabetes, como o pé diabético, a retinopatia diabética e distúrbios do sono. Com o auxílio das *check-list* e das perguntas disponíveis no formulário, averiguava-se se o utente apresentava sintomas sugestivos de alguma destas comorbilidades. Durante a consulta eram sugeridas medidas adicionais de maneira a prevenir problemas com os pés, e quando necessário aconselhava-se ao utente algum produto, como um creme hidratante específico para o pé diabético. Na terceira consulta faz-se uma análise dos progressos feitos pelo utente, para perceber a sua evolução ao longo do seguimento, em aspetos como a glicemia, nutrição, atividade física, adesão à terapêutica, entre outros. Para além disso, relembra-se os aconselhamentos prestados nas consultas anteriores e reforçava-se a importância do controlo da diabetes para uma prevenção das comorbilidades associadas.

A cada consulta, era indispensável a medição de alguns parâmetros. Efetuava-se a medição da pressão arterial, da glicémia e o cálculo de índice de massa corporal, podendo ainda determinar-se o colesterol total e a hemoglobina glicada. O controlo destes parâmetros é de extrema importância, uma vez que os diabéticos estão mais predispostos a terem valores elevados de colesterol e pressão arterial (18), e têm uma probabilidade duas vezes superior de sofrerem eventos agudos como um acidente vascular cerebral ou um ataque cardíaco (19). O farmacêutico também averiguava se o utente tomava a medicação como tinha sido prescrita. Se não, era necessário perceber qual o motivo da não adesão, de modo a ser possível resolver o problema. No caso de existirem muitos esquecimentos ou confusões, eram propostas ao utente algumas soluções, entre elas a adesão à PIM. Por outro lado, se o utente referisse não tomar devido a ter efeitos adversos severos, era necessário encaminhá-lo para o médico. Nesta consulta também se avaliava se o utente fazia corretamente a auto medição da glicémia, caso tivesse o aparelho e fizesse as medições em casa. Além disso, se o utente fizesse terapêutica injetável, era-lhe pedido que simulasse a técnica e o farmacêutico corrigia os erros cometidos. No final da consulta reviam-se os aspetos em que o utente deveria melhorar e definiam-se metas para a próxima consulta, como por exemplo, mudanças na alimentação. No final de cada consulta reviam-se os aspetos a melhorar e definiam-se metas a atingir até à próxima consulta.

Conclusão:

A participação neste programa contribuiu para estar mais sensibilizada sobre os efeitos a longo prazo da diabetes, assim como medidas e alterações no estilo de vida que

podem prevenir e atrasar o aparecimento destas comorbilidades. Realça também o papel do farmacêutico na educação, aconselhamento e acompanhamento destes utentes.

Atividade 3: Citisina na cessação tabágica

Contextualização:

Após ser confrontada com um pedido de esclarecimento sobre a citisina, foi pertinente realizar uma pesquisa sobre este fármaco, de modo a ser possível prestar um aconselhamento completo e atualizado.

Desenvolvimento:

O tabaco é atualmente um dos maiores problemas de saúde pública, estimando-se que seja responsável, direta e indiretamente, pela morte de 8 milhões de pessoas por ano (20). É o principal fator de risco de diversas patologias, como doenças cardiovasculares, respiratórias e vários tipos de cancro (21).

A substância responsável pela dependência causada pelo tabaco é a nicotina. Este alcaloide vai atingir o cérebro e ativar os recetores nicotínicos de acetilcolina, que consequentemente levam à libertação de vários neurotransmissores. Um dos neurotransmissores libertados é a dopamina, sendo este particularmente importante no sistema de recompensa cerebral (22). A descarga de dopamina vai originar efeitos positivos, como sensações de prazer, mas também vai contribuir para alterações no sistema de recompensa. Quando os níveis de nicotina diminuem, originam-se os sintomas de abstinência, contribuindo assim para a dependência de nicotina (23).

Em Portugal, a abordagem farmacológica inclui os substitutos da nicotina e os fármacos não nicotínicos. A terapia de substituição da nicotina consiste em administrar nicotina controladamente em doses cada vez menores, até o doente já não ser dependente desta substância. A nicotina é comercializada sob a forma de gomas, pastilhas, comprimidos para chupar, adesivos transdérmicos ou solução para pulverização bucal (24). Esta terapêutica não origina efeitos secundários significativos e não é sujeita a receita médica. Os fármacos não nicotínicos incluem o bupropiom (MSRM), a vareniclina (que não está atualmente disponível em Portugal) e a citisiniclina (24).

A citisiniclina, ou citisina, é o único fármaco não nicotínico não sujeito a receita médica disponível em Portugal, sendo que esta substância ativa é comercializada por duas marcas comerciais. Em ambas, a citisina tem uma dose de 1,5 mg e encontra-se sob a forma

de comprimidos. O tratamento com citisina tem a duração de 25 dias sendo que o paciente não deve fumar após o 5º dia de tratamento, nem consumir outros produtos que contenham nicotina (25, 26). A posologia recomendada está apresentada na tabela 3.

Tabela 4. Posologia recomendada para a citisina, adaptado de (25, 26)

Dias de tratamento	Dosagem recomendada	Dose máxima por dia
Dia 1 a dia 3	1 comprimido a cada 2 horas	6 comprimidos
Dia 4 a dia 12	1 comprimido a cada 2,5 horas	5 comprimidos
Dia 13 a dia 16	1 comprimido a cada 3 horas	4 comprimidos
Dia 17 a dia 20	1 comprimido a cada 5 horas	3 comprimidos
Dia 21 a dia 25	1-2 comprimidos por dia	Até 2 comprimidos

A estrutura química da citisina é semelhante à da nicotina e atua como agonista parcial nos recetores nicotínicos de acetilcolina, tendo no entanto uma ligação mais fraca que a nicotina. A citisina, ao ligar-se a estes recetores, promove a libertação moderada de dopamina, diminuindo os sintomas que caracterizam a abstinência. Por outro lado, a ligação deste fármaco impede que a nicotina se ligue na totalidade a estes recetores, pelo que deixa de ocorrer a descarga de dopamina responsável pela sensação de prazer e bem-estar (27).

Esta molécula já é utilizada desde os anos 60 na cessação tabágica, mas atualmente continua indisponível em muitos países, como nos Estados Unidos da América e em países da Europa Ocidental (23). Alguns estudos apontam para uma maior eficácia da citisina comparativamente à terapia de substituição da nicotina, no entanto os pacientes tratados com citisina relataram uma maior incidência de efeitos secundários, sendo os mais comuns problemas gastrointestinais e distúrbios do sono (22, 28).

Conclusão:

A citisina é um fármaco não nicotínico, sendo atualmente o único desta categoria que não necessita de prescrição médica em Portugal. Apesar de apresentar alguns efeitos adversos, estes não são considerados severos. Mostrou ainda ter uma eficácia superior à terapia de substituição da nicotina e o tempo de tratamento é de apenas 25 dias, sendo por isso um fármaco muito vantajoso para os utentes.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Abordagem farmacológica na dor do membro fantasma

1. Contextualização

A propósito do serviço de acompanhamento à primeira dispensa referido anteriormente, foi realizado o seguimento de um utente que tinha iniciado a toma de um anticonvulsivante para mitigar uma dor no membro fantasma, que ocorreu após uma amputação. Visto este ser um quadro clínico pouco comum, foi pertinente desenvolver uma pesquisa para melhor compreender os mecanismos responsáveis pela manifestação desta dor, assim como a terapêutica farmacológica utilizada. Posteriormente, foi possível apresentar este tema como formação interna à equipa (anexo I).

2. Dor no membro fantasma

Após a amputação de um membro, é comum os pacientes reportarem a existência de várias sensações, nomeadamente dor, que parece ter origem no membro que foi retirado. Esta sensação dolorosa que provém do membro amputado denomina-se de dor no membro fantasma, e estima-se que afete entre 50 a 80% dos amputados (29-31). Apesar de estar mais associada à amputação de membros, a dor fantasma também está descrita quando ocorre a perda de outros órgãos, por exemplo de um seio, olho, ou até de um dente (29, 31). Esta condição foi descrita pela primeira vez no século XVI pelo cirurgião militar Ambrose Pare, no entanto esta condição era associada a problemas psicológicos no contexto de guerra. Possivelmente, isto impediu que quem sofresse de dor no membro fantasma não reportasse, devido ao receio de ser considerado portador de uma doença psiquiátrica (32).

A dor no membro fantasma apresenta-se de forma heterogénea, estando descritas sensações diferentes como queimaduras, picadas, choques elétricos, entre outros. Além destas sensações dolorosas, estão quase sempre presentes sensações não dolorosas, igualmente provenientes do membro fantasma. Alguns exemplos são a sensação de pressão, dormência e formigueiro (33). A dor no membro fantasma raramente se manifestam de forma isolada, existindo uma forte correlação entre esta dor e a dor no

membro residual (31, 33). Uma das grandes diferenças entre estes dois tipos de dor é que a dor no membro residual tende a diminuir consideravelmente nos primeiros meses após a amputação, devido essencialmente à cicatrização e resolução do pós-operatório (33).

No entanto, após vários anos de estudo, ainda existe controvérsia sobre os mecanismos responsáveis pela dor ou a terapêutica mais adequada para o seu tratamento (29, 33). Um dos motivos que dificulta a obtenção de conclusões é o facto da proporção de amputados na população ser baixa e à heterogeneidade dos sintomas manifestados (33). Existem alguns fatores que estão positivamente associados com a presença de dor no membro fantasma, como dor previamente à amputação, dor no membro residual e sensações não dolorosas no membro fantasma (32, 33). Os fatores emocionais como ansiedade e depressão não estão diretamente relacionados com o aparecimento da dor no membro fantasma, mas parecem contribuir para a sua gravidade e intensidade (29).

3. Mecanismos responsáveis pela dor

Ao longo dos anos foram propostos mecanismos centrais e periféricos para explicar a dor no membro fantasma. Atualmente pensa-se que a dor é resultado de uma combinação de vários mecanismos, pois nenhum destes mecanismos isoladamente permite explicar a totalidade desta condição (29, 34).

3.1. Mecanismos periféricos

Quando ocorre amputação de um membro, há uma interrupção abrupta da condução nervosa devido a danos massivos nos tecidos e nos neurónios adjacentes. Estes neurónios danificados vão regenerar-se anormalmente e expandir-se, formando neuromas nas extremidades. Estes neuromas têm uma expressão aumentada de canais de sódio e formam-se potenciais de ação devido a descargas espontâneas ou a estímulos, químicos ou mecânicos, que normalmente não originariam impulsos nervosos (29, 32). Esta hiperatividade, no entanto, não consegue explicar a manifestação da dor no membro fantasma logo após a amputação, onde estes neuromas ainda não tiveram tempo de se formar (35).

Nos últimos anos estas alterações periféricas têm sido postas de parte, e têm aumentado as teorias sobre possíveis mecanismos que ocorrem no sistema nervoso central.

3.2. Mecanismos centrais

Alterações a nível da medula espinal

Na medula espinal vão ocorrer várias alterações que resultam numa desregulação no processamento dos sinais nociceptivos da dor. Assim, estes sinais vão deixar de ser inibidos e atingem o cérebro de uma forma exagerada e desproporcional, levando à manifestação da dor (29). Estas alterações incluem:

- Aumento da excitabilidade neuronal: os neurónios passam a responder a estímulos que, numa situação normal, não originariam impulsos nervosos (29, 32);
- Aumento da atividade de recetores NMDA: estes recetores passam a sofrer uma ativação constante de neurotransmissores, nomeadamente da substância P e do glutamato (29, 32).
- Diminuição dos mecanismos inibitórios a nível da medula (29, 32).

Reorganização cortical

A teoria predominante atualmente é a reorganização cortical. De acordo com esta hipótese, ocorrem alterações no córtex sensorial e motor primário devido à falta de informação sensitiva do membro amputado (32). Este mecanismo está representado na figura 1. Nesta zona, onde antes da amputação o cérebro recebia a informação do membro amputado, vai ocorrer um processo de invasão pelas zonas corticais vizinhas. Como consequência, a zona que originalmente recebia informação do membro amputado, vai passar a receber informação de outras zonas do corpo (29, 32). Isto explica o facto de o doente ter a perceção de sensações no membro fantasma quando ocorre uma estimulação no membro residual ou nas zonas adjacentes (29).

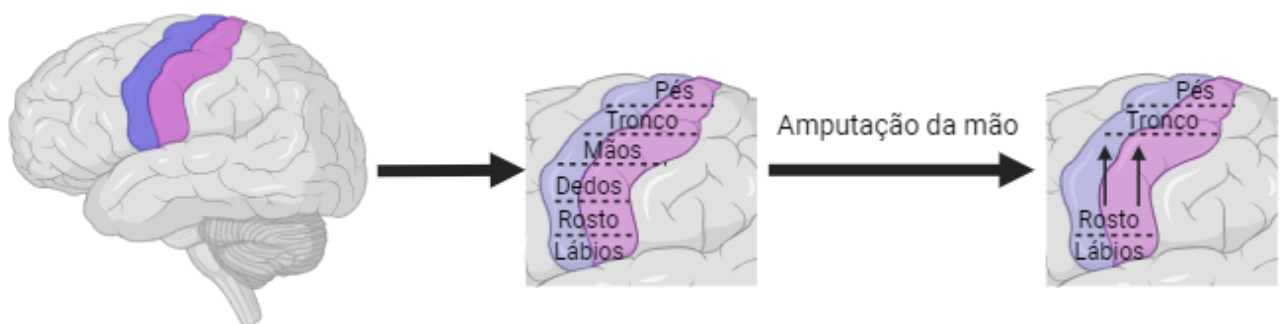


Figura 1. Reorganização cortical, adaptado de (32) e com recurso a (36)

Neuromatrix

A teoria da neuromatrix propõe que a dor não resulta apenas de estímulos físicos, mas de uma combinação de estímulos físicos com outras experiências emocionais, através de uma rede neuronal complexa que conecta várias regiões do cérebro (29). Assim, foi proposto que, após uma amputação, ocorre uma desregulação da neuromatrix. Além disso, há falta de estímulos sensoriais do membro amputado, o que provoca a dor no membro fantasma (32, 35).

Memória da dor

Como foi referido anteriormente, a presença de dor previamente à amputação é um fator de risco para o desenvolvimento de dor no membro fantasma. Assim, foi proposto a hipótese de que o cérebro reativa as memórias da dor que o paciente sentiu previamente à amputação. No entanto, atualmente não existe evidência científica de que esta memória da dor origine dor no membro fantasma crónica, apesar de parecer ter influência na dor logo após a amputação (32).

4. Abordagem farmacológica

Atualmente os fármacos mais utilizados na dor no membro fantasma são a gabapentina, pregabalina e a amitriptilina (33). Para além destes, existem outras classes de fármacos que têm sido alvos de estudo ao longo do tempo. É importante referir que, de uma maneira geral, os fármacos utilizados apenas vão aliviar a sintomatologia, não tendo por isso um efeito direto na causa da dor.

4.1. Antiepiléticos

Os antiepiléticos mais utilizados são a gabapentina e a pregabalina, sendo estes fármacos habitualmente utilizados no controlo de dores neuropáticas. O mecanismo de ação destes fármacos ainda não é claro, no entanto pensa-se que têm afinidade para a subunidade $\alpha 2\delta$ -1 dos canais de cálcio dependentes da voltagem. Esta subunidade tem uma expressão aumentada em situações de dor crónica e estes fármacos vão ligar-se a esta subunidade, diminuindo a libertação de neurotransmissores excitatórios (37, 38).

O uso da gabapentina na dor fantasma já foi alvo de vários estudos, no entanto os resultados são contraditórios. Enquanto que um dos estudos refere uma redução

significativa da dor (39), outros mostram que não houve diferença significativa entre os grupos de tratamento e controlo (40, 41).

A eficácia da pregabalina apenas está demonstrada em alguns casos de estudo, pelo que carece de outros estudos que a comprovem (29, 34).

4.2. Antidepressivos tricíclicos

Dentro desta classe, a amitriptilina é um fármaco amplamente utilizado em dores neuropáticas devido ao seu efeito analgésico (29). O seu mecanismo de ação é inibir seletivamente a recaptação da serotonina e noradrenalina, no entanto ainda não é certo que este mecanismo seja responsável pela analgesia (42).

Apesar de estar comprovada a sua ação noutras patologias, um estudo realizado com pacientes com dor no membro fantasma concluiu que o tratamento não se revelou eficaz no controlo da dor (43). Os pacientes relataram ainda a ocorrência de efeitos secundários anticolinérgicos, como boca seca (43).

4.3. Opióides

Estes fármacos vão ligar-se aos recetores opióides, tanto a nível central como na periferia, provocando analgesia (29). Dentro desta classe, a morfina foi alvo de dois estudos, tendo sido num deles administrada por via oral e no outro por via intravenosa (44, 45). Ambos os estudos mostraram resultados concordantes, tendo ocorrido uma diminuição significativa da dor comparativamente com o placebo. A morfina mostrou ainda ter um efeito redutor na reorganização cortical que ocorre no córtex motor e sensitivo primário (45). Isto indica que a morfina, para além de tratar a sintomatologia, também poderá atuar na reversão de um dos mecanismos propostos para o aparecimento da dor no membro fantasma.

Estes fármacos apresentam, no entanto, algumas desvantagens quanto ao seu uso, nomeadamente a nível de efeitos secundários, causando náuseas, vômitos, obstipação e sedação. Além disto, os opióides provocam dependência, por conseguinte devem ser utilizados com alguma precaução (32).

4.4. Antagonistas do NMDA

Como já referido anteriormente, um dos mecanismos propostos para o aparecimento da dor fantasma é a atividade aumentada dos recetores NMDA. Deste modo, foram alvo de vários estudos os efeitos de três antagonistas do NMDA: a memantina, a quetamina e o dextrometorfano.

A memantina está mencionada em alguns relatos de casos como sendo eficaz na redução da dor no membro fantasma (29), no entanto, em estudos randomizados realizados, não apresentou resultados satisfatórios (46, 47). Apesar disto, a memantina apresentou efeito na redução da dor numa fase inicial, pelo que este fármaco poderá ser útil logo após a amputação (32).

A quetamina tem um efeito anestésico potente e demonstrou uma redução da dor em pacientes com dor no membro fantasma (48, 49). No entanto, este fármaco apresenta alguns efeitos secundários, como cistites e alucinações (50), o que pode limitar o seu uso no tratamento da dor crónica.

O dextrometorfano é conhecido pelo seu uso terapêutico no tratamento da tosse seca. É um análogo dos opióides, contudo apresenta pouca afinidade para os recetores opióides, caracterizando-se por provocar um antagonista dos recetores NMDA. No âmbito da dor no membro fantasma, este fármaco foi alvo de um ensaio clínico, tendo tido um efeito significativo na redução intensidade da dor. No entanto, este ensaio envolveu apenas 3 pacientes, pelo que para comprovar este efeito são necessários mais estudos com uma amostra significativa da população (51).

5. Prevenção

Como referido anteriormente, a dor previamente e após a cirurgia de amputação é um dos fatores de risco descritos para o desenvolvimento da dor no membro fantasma crónica. Assim, um controlo da dor nestas fases críticas poderá diminuir a sua persistência ao longo do tempo (31).

Ao longo do tempo, foram conduzidos estudos sobre a utilização de anestesia previamente e após a cirurgia, no entanto os resultados foram contraditórios. A explicação para esta discordância poderá estar relacionada com a heterogeneidade das variáveis dos estudos, como o tempo de início da anestesia, a técnica anestésica utilizada ou o fármaco escolhido (29, 31).

Atualmente, a evidência que suporta o uso de anestesia como um procedimento preventivo da dor fantasma é insuficiente. Torna-se por isso evidente a necessidade de mais estudos nesta área (31).

6. Tratamentos não farmacológicos

Além da terapêutica farmacológica, existem outras terapias que podem ser úteis no tratamento desta patologia.

Terapia do espelho

Esta terapia já é utilizada desde os anos 90 e consiste em colocar um espelho entre os braços ou pernas, consoante a zona da amputação, de maneira a tapar o membro amputado, e no seu lugar ver-se o reflexo do membro sã. Os doentes são depois instruídos a mover o membro sã, e a imitar os movimentos no membro amputado. Isto resulta numa perceção por parte do doente de que o membro amputado está presente e realiza os mesmos movimentos que o membro sã, devido ao reflexo no espelho. Foi proposto que esta terapia atua na reversão da reorganização cortical, levando a uma diminuição da dor (31).

A terapia do espelho também é utilizada para reabilitar doentes que sofreram um acidente vascular cerebral ou paralisia (52).

Realidade virtual

Nos últimos anos têm surgido novas alternativas criadas pela realidade virtual. Esta tecnologia pode ser utilizada de maneira a criar imagens virtuais dos membros amputados, tratando-se assim de uma terapia semelhante à terapia do espelho, mas mais sofisticada (32).

Foram comparados os resultados de pacientes que realizaram a terapia do espelho e terapias de realidade virtual e, apesar de ambos serem eficazes na diminuição da dor, nenhum se mostrou significativamente mais eficaz do que outro (53).

Uso de próteses

Está descrito em vários estudos que o uso de próteses diminui a dor no membro fantasma. As próteses vão devolver algum estímulo sensorial que foi perdido após a

amputação do membro e poderá diminuir a reorganização cortical, que consequentemente diminui a dor fantasma (31, 32).

Pensa-se que a funcionalidade da prótese também pode influenciar o nível de redução da dor no membro fantasma. As próteses cosméticas não funcionais têm elevadas taxas de rejeição por parte dos amputados. Por outro lado, as próteses funcionais resultaram numa maior diminuição da dor fantasma em comparação com as não funcionais. Isto poderá ser explicado pelo envolvimento de mais estímulos sensoriais, pois é o movimento dos músculos no membro residual que leva aos movimentos da prótese. As próteses mioelétricas consistem na colocação de eléctrodos no membro residual, e os sinais eléctricos captados originam os movimentos da prótese. Um estudo verificou que o uso destas próteses nos membros superiores resultou numa diminuição da dor e da reorganização cortical (31).

7. Conclusão

Apesar da dor no membro fantasma estar descrita há muitos anos, atualmente ainda existem muitas dúvidas sobre esta patologia. Foram propostos vários mecanismos que se pensam ser responsáveis pelo aparecimento da dor, sendo que nos dias de hoje se pensa que esta doença não é provocada por uma causa única, mas sim por uma combinação de vários mecanismos.

A abordagem farmacológica utilizada inclui fármacos utilizados noutras patologias neuropáticas, no entanto muitos destes fármacos não têm evidência clínica suficiente da sua eficácia na dor do membro fantasma. Os opióides demonstraram ser eficazes na diminuição da dor, no entanto os efeitos secundários que provocam limitam a sua utilização clínica.

A abordagem do tratamento da dor fantasma deve ser multidisciplinar e incluir outras terapias e intervenções, além da terapêutica farmacológica (29). O uso de próteses também poderá diminuir a dor no membro fantasma, sendo que os estudos realizados concluíram que a diminuição da dor parece ser mais marcada quando as próteses utilizadas envolvem um maior envolvimento de *feedbacks* sensoriais do membro residual (31).

A prevenção da dor, através de técnicas de analgesia no pré e pós-operatório, são uma abordagem promissora para impedir o aparecimento desta patologia, no entanto ainda não foi possível desenvolver normas de tratamento para o uso clínico.

Tema 2 – A influência da vitamina B12 na estomatite aftosa recorrente

1. Contextualização

Durante o estágio curricular era frequente o aparecimento de utentes com estomatite aftosa recorrente, procurando um alívio da sintomatologia. Apesar de ser uma patologia maioritariamente autolimitada, tem um impacto negativo na qualidade de vida dos utentes. Assim, decidi aprofundar os meus conhecimentos sobre este tema, de maneira a prestar o melhor aconselhamento aos utentes, de uma forma completa e atualizada.

2. Estomatite aftosa recorrente

A estomatite aftosa recorrente (EAR) é a patologia ulcerosa mais comum da mucosa oral e caracteriza-se por lesões ulcerosas comumente designadas por úlceras aftosas ou aftas (54). Estas lesões são de forma redonda ou oval, com um contorno eritematoso bem definido, e no centro possuem uma cor amarela acinzentada. O aparecimento das úlceras é acompanhada por dor ou ardor, 2 a 48 horas antes da úlcera ser visível (55). As aftas desenvolvem-se habitualmente no tecido móvel não queratinizado, como na superfície interna dos lábios, palato mole ou língua, e o seu tamanho pode ser variável (54).

Esta patologia afeta cerca de 20% da população (54, 55) e o seu aparecimento é mais comum entre os 10 e os 19 anos, tendo tendência a diminuir com o avançar da idade (55). Caso as lesões apareçam ou sejam mais severas após os 30 anos deve averiguar-se a causa, pois pode estar presente uma doença não diagnosticada (55).

Esta patologia possui três apresentações clínicas:

- Estomatite aftosa recorrente menor

É a apresentação clínica mais frequente, sendo responsável por 80% dos casos de EAR (54). Têm a duração mais curta, e desaparecem de forma espontânea entre 7 a 14 dias, sem deixar cicatriz. As lesões têm menos de 1 centímetro de diâmetro e são mais superficiais (54, 55).

- Estomatite aftosa recorrente maior

Estas aftas são de maior dimensão, tendo um tamanho superior a 1 centímetro. As úlceras são mais profundas que na EAR menor, e levam semanas a meses a desaparecer, deixando uma cicatriz. São, por isso, mais dolorosas (54, 55).

- Úlceras heptiformes

São mais pequenas, de cerca de 1 a 2 milímetros, no entanto aparecem geralmente múltiplas lesões em simultâneo. Quando aparecem juntas podem formar uma grande úlcera de forma irregular, sendo que podem chegar a ter até 100 lesões pequenas agregadas (54, 55).

Estas lesões são muito semelhantes às úlceras herpéticas causadas pelo vírus herpes. No entanto as úlceras heptiformes, ao contrário das herpéticas, não contêm células infectadas pelo vírus herpes nem são antecedidas de vesículas (54). Para além disso, as herpéticas predominam nas zonas queratinizadas imóveis da boca, como no palato duro e nas gengivas, ao contrário das heptiformes, que aparecem no tecido móvel não queratinizado (54).

3. Etiologia

A etiologia exata desta patologia ainda é desconhecida (54, 55). No entanto, pensa-se que será uma doença multifatorial e que perturbações na imunidade têm um papel importante no seu desenvolvimento (56). Vários fatores de risco para o aparecimento de EAR têm vindo a ser descritos.

3.1. Predisposição genética

Está bem descrito na literatura que o histórico familiar de EAR aumenta significativamente a probabilidade do indivíduo desenvolver a patologia. Um estudo concluiu que uma criança em que ambos os pais desenvolveram esta patologia, tem 90% de probabilidade de desenvolver esta doença. Para além disto, as lesões manifestam-se mais frequentemente e de forma mais severa (55).

Os polimorfismos do DNA também podem ter influência no aparecimento de EAR, nomeadamente quando implicam alterações no metabolismo de interleucinas, do interferão gama (IFN- γ) ou do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (57).

3.2. Défices de vitaminas e minerais

A deficiência em algumas vitaminas e minerais poderá ser uma causa etiológica da EAR, nomeadamente ferro, zinco, ácido fólico e vitamina B12. Tem-se verificado que cerca de 5 a 10% dos pacientes que desenvolvem EAR têm níveis baixos destas vitaminas e minerais (58, 59), nomeadamente da vitamina B12. A influência desta vitamina vai ser discutida mais à frente.

3.3. Alergias alimentares

Foi proposto que a ingestão de certos alimentos contendo ingredientes como glúten, amendoins ou corantes, poderá ter influência no desenvolvimento de RAS (56, 57). A explicação sugerida é o facto de poderão despoletar uma resposta pró-inflamatória, no entanto esta hipótese ainda não foi confirmada (56).

3.4. Doenças sistémicas

Pacientes que sofram de patologias a nível gastrointestinal, nomeadamente doenças inflamatórias do intestino como a colite ulcerosa e a doença de Crohn, parecem ter uma maior tendência a desenvolver EAR (55, 57). Isto pode estar relacionado com a má absorção de nutrientes que é típica destas doenças, o que consequentemente leva a ocorrerem deficiências em certos nutrientes, como vitaminas e minerais. Como vimos anteriormente, o défice destes elementos é um dos fatores de risco para o aparecimento de aftas. Outra explicação proposta é o desequilíbrio imunológico de pacientes com estas patologias autoimunes, que facilita o desenvolvimento de EAR (57).

3.5. Stress

Maiores períodos de stress têm sido associados a um maior desenvolvimento de EAR por vários estudos na literatura. Este fator parece estar relacionado com o aparecimento de úlceras, mas não com a sua duração (57).

3.6. Fatores hormonais

No caso das mulheres, o desenvolvimento de úlceras poderá estar correlacionado com o ciclo menstrual (55). O aparecimento de EAR parece ser maior na fase lútea do ciclo menstrual e também durante a menopausa (57).

3.7. Traumatismos

A ocorrência de traumatismos mecânicos, como o uso de aparelhos ortodônticos, próteses dentárias mal colocadas ou até mordeduras no interior das bochechas, parece precipitar o aparecimento de EAR (54). No entanto, o mecanismo responsável por este aparecimento ainda é desconhecido (56).

O tabaco parece atuar como um fator protetor para o desenvolvimento de EAR. A menor incidência desta patologia em fumadores pode ser explicada devido a ocorrer uma queratinização da mucosa provocada pelo tabaco (55-57). Como as aftas se desenvolvem preferencialmente no tecido móvel não queratinizado, é menos propício o seu aparecimento em fumadores.

3.8. Fatores químicos

O lauril sulfato sódico é uma substância utilizada em algumas pastas dentífricas, tendo sido proposta como um precipitante do aparecimento de EAR (54, 55). Além disto, alguns fármacos também têm sido propostos como facilitadores do desenvolvimento de aftas, como os inibidores da bomba de prótons e a metformina (60).

3.9. Infecções da mucosa oral

Foi proposto que agentes infecciosos bacterianos ou virais poderiam facilitar o aparecimento de EAR, devido a provocarem um desequilíbrio imunológico. No entanto, os estudos realizados obtiveram conclusões divergentes (56).

4. Fisiopatologia

Os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da EAR ainda não estão completamente esclarecidos. No entanto, sabe-se que a imunidade mediada por células tem um papel importante neste processo (55), embora a imunidade humoral também possa estar envolvida (57).

Em pacientes com EAR verificou-se um maior número de células Th1 e, conseqüentemente, um aumento de citocinas pró-inflamatórias produzidas por estas células, como IL-2, INF- γ e TNF- α (57). O TNF- α é produzido em grandes quantidades pelas células mononucleares e vai ativar uma série de processos inflamatórios, como a adesão das células endoteliais e a quimiotaxia dos neutrófilos (55). Estes processos inflamatórios vão ter como consequência a ulceração característica da EAR. Além disto, constatou-se que as citocinas anti-inflamatórias estão diminuídas, como a IL-10, produzida pelas células Th2 (57).

Algumas doenças autoimunes, como a doença celíaca e a doença de Crohn, também possuem este perfil caracterizado por um aumento das células Th1 (57). Isto poderá estar relacionado com a maior incidência de EAR em doentes que sofram desta patologia.

Outra alteração tem a ver com as proteínas de choque térmico (HSP), que estão diminuídas nestes doentes (57). As HSP têm funções importantes no controlo de processos inflamatórios, como por exemplo, na inibição da expressão das citocinas pró-inflamatórias. Outras células importantes nesta inibição das citocinas são as células T reguladoras CD4+CD25+, no entanto estas também parecem ter uma eficácia diminuída nesta patologia (57). Isto pode ter como consequência uma intensificação da inflamação.

5. Tratamento

A EAR é na sua generalidade autolimitada, pelo que na maioria das vezes não é necessário qualquer tipo de tratamento. Podem ser aconselhadas algumas medidas não farmacológicas de forma a aliviar a dor e acelerar o processo de cicatrização, como por exemplo o reforço da higiene oral utilizando escovas com cerdas suaves e pastas dentífricas sem detergentes iónicos, como o lauril sulfato de sódio. Adicionalmente, bochechar com uma solução salina ajuda a acelerar o processo de cicatrização. Para o alívio da dor, poderá aplicar-se gelo nas lesões durante 10 minutos. É ainda necessário um maior cuidado na alimentação, evitando alimentos muito quentes, ácidos ou picantes, além de bebidas alcoólicas e carbonatadas (54).

Ainda que, como referido, as aftas sejam autolimitadas, pode ser necessário tratamento farmacológico para o alívio sintomático do paciente. No caso de EAR pouco severa, é recomendado tratamento tópico:

- Protetores tópicos orais: podem ser em forma de pasta, filme aderente, adesivo ou discos solúveis; tratam-se de substâncias inertes que formam uma barreira protetora e levam ao alívio da dor (54);
- Ácido hialurónico: pode ser usado isoladamente ou em combinação com outras substâncias; tem uma ação analgésica e propriedades protetores e cicatrizantes (54);
- Anestésicos locais: a aplicação local de benzocaína e lidocaína é útil no alívio da dor, existindo em várias formas farmacêuticas, como em gel e spray (54);
- Colutórios com antissépticos: têm um papel importante na prevenção de infeções; um exemplo é a clorhexidina, no entanto este antisséptico deve ser utilizado com precaução, pois o seu uso prolongado pode provocar manchas nos dentes e na língua (54).

No caso de uma EAR leve a moderada, poderá ainda ser necessário recorrer a corticosteroides de aplicação tópica, que atuam diminuindo a inflamação que acompanha as lesões. Além da terapêutica tópica, caso a dor seja muito intensa, pode recomendar-se a toma de um analgésico, como o paracetamol e o ibuprofeno (54).

Nos casos de EAR severa pode ser indicado um tratamento sistémico de corticosteroides, podendo ser ainda necessário a administração de antibióticos (54).

6. Vitamina B12

A vitamina B12, também conhecida como cobalamina, é uma vitamina hidrossolúvel com funções importantes a nível celular. Esta vitamina pode ser encontrada em alimentos de origem animal, por exemplo na carne, peixe, laticínios e ovos. Apesar das plantas não possuírem esta vitamina de forma natural, alguns produtos, como cereais de pequeno-almoço ou pão, são fortalecidos com vitamina B12 (61).

A vitamina B12 tem um papel importante na formação de glóbulos vermelhos e na mielinização dos neurónios, a nível do sistema nervoso central. É ainda importante na síntese de ácido desoxirribonucleico (61).

A absorção de vitamina B12 é um processo complexo e inicia-se na boca, quando a saliva liberta haptocorrina (ou proteína R) e esta se vai ligar à cobalamina. No estômago, o ácido clorídrico e a pepsina vão libertar mais vitamina B12 dos alimentos, que se vai ligar à haptocorrina. Esta proteína vai proteger a vitamina B12, impedindo a sua degradação pelo ambiente ácido do estômago, e garantindo assim que a cobalamina consegue atingir o duodeno. Ao chegar a esta zona, ocorre mudança de pH e degradação da haptocorrina, levando à libertação da cobalamina e à sua ligação ao fator intrínseco. Este fator é produzido pelas células parietais do estômago e a sua ligação forma um complexo que é captado por endocitose nos enterócitos do íleo distal. Posteriormente, a vitamina B12 vai ligar-se à transcobalamina, que é essencial para o transporte desta vitamina pelo organismo. Uma grande parte desta vitamina vai ser armazenada no fígado (61, 62).

A nível intracelular a vitamina B12 vai ser convertida nas suas duas formas ativas: na mitocôndria ocorre a conversão em adenosilcobalamina, e a nível do citoplasma forma-se a metilcobalamina. Estas formas ativas são cofatores de duas enzimas, a metilmalonil-CoA redutase e a metionina sintetase (62, 63). Estes mecanismos estão representados de uma forma esquemática na figura 2.

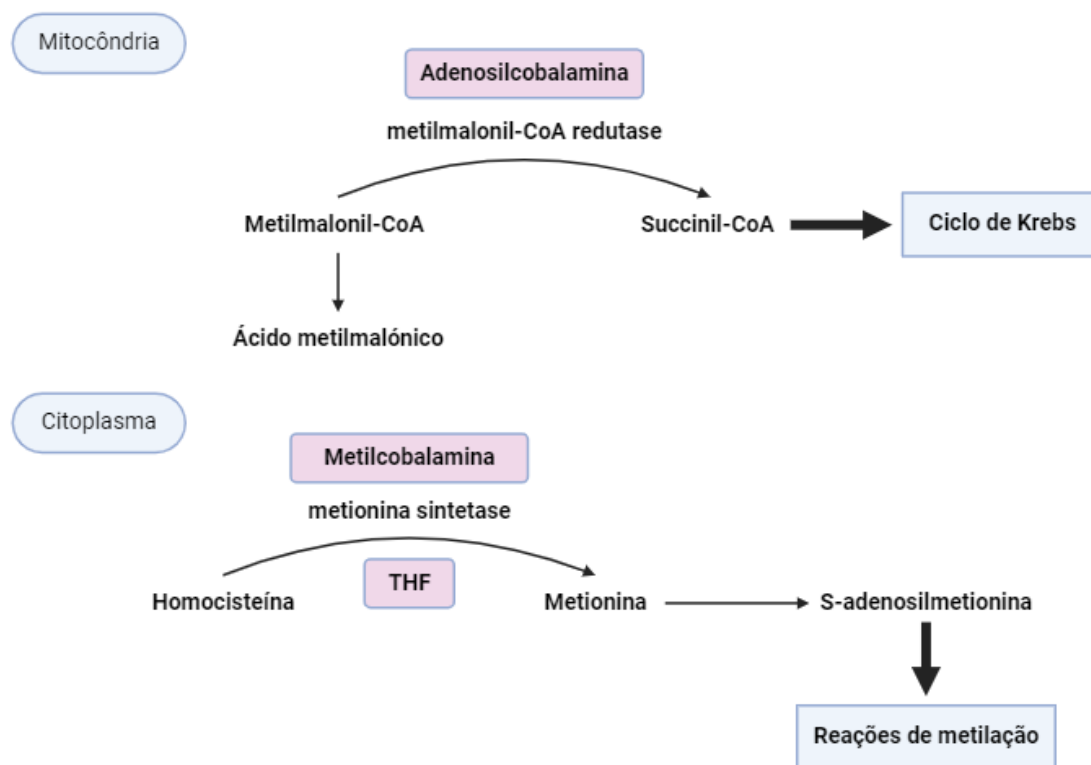


Figura 2. Reações de metabolismo em que intervém a vitamina B12, com recurso a (36)

A adenosilcobalamina vai atuar como cofator da metilmalonil-CoA redutase, que converte metilmalonil-CoA em succinil-CoA, que é um intermediário no ciclo de Krebs. Quando há deficiência em vitamina B12, este passo não ocorre, o que leva a que o metilmalonil-CoA seja convertido em ácido metilmalónico, que se acumula no organismo (62, 63).

A metilcobalamina é um cofator da enzima metionina sintetase, que converte homocisteína em metionina. Além da metilcobalamina, o folato também é essencial para esta reação, participando na sua forma ativa de tetraidrofolato (THF). Seguidamente, a metionina vai ser convertida em s-adenosilmetionina, que é um dador de grupos metilo importante em diversos substratos, como ácidos nucleicos, lípidos e proteínas (62, 63).

Os sintomas de deficiência de vitamina B12 incluem fadiga, irritabilidade, palpitações, perda de peso e até sintomas de depressão e ansiedade (61, 63). Estão em risco de desenvolver esta deficiência:

- Indivíduos com distúrbios gastrointestinais (como doença de Crohn): a absorção a nível intestinal está diminuída nestes indivíduos, o que conduz a um aporte insuficiente de vitamina B12 (61);

- Indivíduos com anemia perniciosa: esta doença autoimune resulta na destruição das células parietais no estômago, impedindo a formação do fator intrínseco, que é essencial para a absorção da vitamina B12 a nível intestinal (61);

- Indivíduos que sofreram uma cirurgia gastrointestinal: esta cirurgia pode ter como consequência a perda das células responsáveis pela libertação do fator intrínseco, o que leva a uma menor absorção da vitamina B12 fornecida pelos alimentos (61);

- Vegetarianos: pessoas que não consomem produtos de origem animal, em especial a carne, não vão ter o aporte necessário de vitamina B12 através da dieta; além disso, bebés de mulheres vegan que estejam exclusivamente a amamentar estão em risco de desenvolver uma deficiência desta vitamina (61).

7. Influência da vitamina B12 na estomatite aftosa recorrente

Foi realizado um estudo com o objetivo de comprovar se a toma de vitamina B12 era um tratamento eficaz a longo prazo no tratamento da EAR. Neste estudo foram incluídos pacientes que sofriam de EAR há pelo menos um ano e com manifestações da doença pelo menos uma vez a cada dois meses. Os pacientes foram instruídos para tomar um comprimido sublingual todos os dias ao deitar, durante seis meses. Ao grupo de tratamento foram entregues comprimidos com 1000 µg de vitamina B12, enquanto que os comprimidos do grupo de controlo continham todos os componentes, exceto a vitamina (64).

Durante o estudo foram avaliados 3 parâmetros: a duração das lesões, o número de lesões por mês e o nível de dor sentido pelo paciente. No grupo de controlo, não se conseguiu estabelecer uma diminuição destes parâmetros que fosse estatisticamente significativa. Pelo contrário, no grupo de tratamento verificou-se que ocorreu uma diminuição em todos os parâmetros, no entanto esta diminuição foi mais significativa a partir do quarto mês de tratamento. Foi proposto que o atraso da resposta ocorreu devido à baixa dosagem do tratamento (64).

A diferença de resultados foi bastante significativa, sendo que no final do estudo 74.1% dos doentes no grupo de tratamento estavam sem manifestações da EAR, contra 32% dos doentes do grupo de controlo (64). Assim, concluiu-se que a vitamina B12 poderá ser um tratamento eficaz a longo prazo da EAR, sendo que não são conhecidos efeitos adversos da sua toma.

O papel da vitamina B12 nas aftas ainda não está esclarecido, mas já foram encontradas algumas correlações entre a deficiência de vitamina B12 e o aparecimento de lesões ulcerosas, que estão representados na figura 3. O aumento da concentração de homocisteína provoca trombose nas arteríolas a nível da mucosa oral, tendo sido proposto que estes trombos estão na origem da formação das úlceras. Verificou-se ainda que as células gastrointestinais, incluindo da mucosa oral, têm alta sensibilidade às deficiências de alguns elementos, nomeadamente folato e vitamina B12. Quando estes micronutrientes estão em falta, a replicação das células de rápida divisão fica comprometida, tendo como consequência o aparecimento de lesões. Apesar destas descobertas, o mecanismo responsável pelo aparecimento EAR associado à deficiência em vitamina B12 ainda é desconhecido (63).

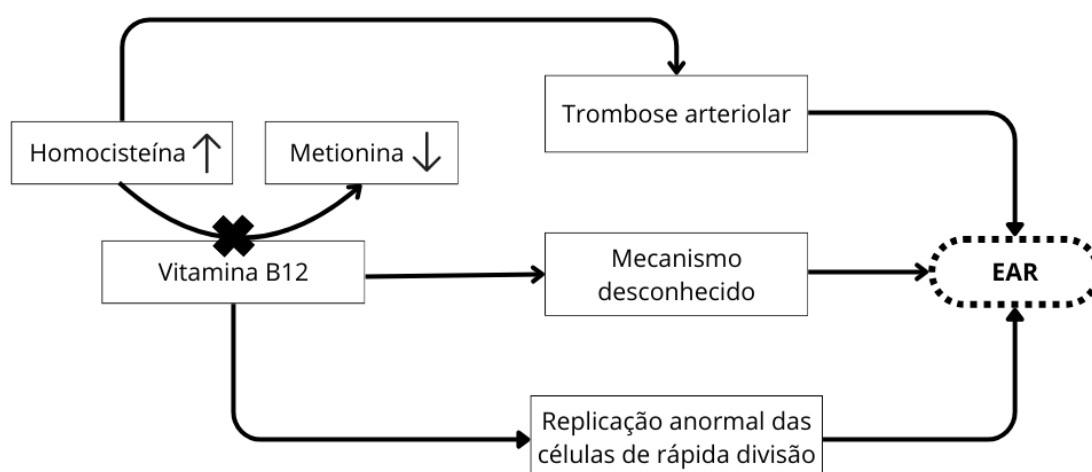


Figura 3. Correlações entre a vitamina B12 e EAR, com recurso a (36)

8. Conclusão

A estomatite aftosa recorrente afeta uma percentagem significativa da população, no entanto, apesar de numa maneira geral se tratar de uma patologia autolimitada, pode trazer desconforto e afetar negativamente as atividades diárias dos doentes. O tratamento atual é apenas para alívio da sintomatologia, não existindo nenhuma terapêutica para a prevenção desta patologia a longo prazo. Ainda que a causa seja desconhecida, foram apontados alguns fatores de risco que parecem estar associados ao desenvolvimento da EAR. A nível fisiopatológico, parece existir um desequilíbrio entre as citocinas pró-

inflamatórias e anti-inflamatórias, devido não só a uma predominância de células Th1 em relação às Th2, mas também a outras alterações na resposta imunológica.

A deficiência de vitamina B12 tem sido apontada como uma possível causa da recorrência desta doença, tendo sido alvo de vários estudos randomizados. Os resultados têm sido positivos, com uma redução significativa do aparecimento das lesões ulcerosas, assim como da sua duração e dor. Concluímos que a vitamina B12 poderá ser um tratamento simples e eficaz para os pacientes. Não são ainda conhecidos efeitos tóxicos, pelo que a sua toma é considerada segura.

Conclusão global

O estágio curricular permitiu-me contactar com duas das saídas profissionais do curso, a farmácia comunitária e a farmácia hospitalar. Durante estes seis meses pude aplicar os conhecimentos adquiridos durante os cinco anos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, e também adquirir novas competências que vão ser importantes para o meu futuro profissional.

O estágio em farmácia hospitalar permitiu-se compreender a importância do farmacêutico, não só na dispensação de fármacos em ambulatório, mas também na gestão e resolução dos problemas que surgiam diariamente. O facto de ter realizado este estágio no estrangeiro no âmbito do programa ERASMUS enriqueceu ainda mais a minha experiência, permitindo-me conhecer outros sistemas e procedimentos diferentes dos que existem em Portugal.

No estágio em farmácia comunitária verifiquei que o farmacêutico tem um papel importante no seguimento dos seus utentes, em especial doentes crónicos. Tive a oportunidade de participar em vários serviços disponibilizados pela farmácia, com o objetivo de realizar um acompanhamento personalizado dos utentes, o que contribuiu para ampliar os meus conhecimentos científicos e para me sensibilizar em relação aos desafios e dificuldades desta população em especial. Este estágio evidenciou ainda a necessidade dos farmacêuticos adquirirem novas competências e atualizarem os seus conhecimentos científicos, de maneira a prestarem o melhor aconselhamento aos utentes. Neste sentido, a partilha de conhecimentos com outros farmacêuticos e a participação em formações foram fundamentais para a evolução das minhas competências de aconselhamento.

Concluída esta etapa, termino o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas confiante de que possuo as competências necessárias para desempenhar a profissão, e ciente de que a educação contínua é fundamental para evoluir enquanto farmacêutica.

Bibliografia

1. Ospedale San Carlo - Chi siamo [Accessed 03 Mar 2024]. Available from: <https://www.ospedalesancarlo.it/chi-siamo>.
2. Ospedale San Carlo - Farmacia Ospedaliera [Accessed 03 Mar 2024]. [Available from: <https://www.ospedalesancarlo.it/chi-siamo/direzione-sanitaria/farmacia-ospedaliera>.
3. Linee di indirizzo sugli strumenti per concorrere a ridurre gli errori in terapia farmacologica nell'ambito dei servizi assistenziali erogati dalle Farmacie di comunità. In: nazionale Ddpedodss, editor.: Ministero della Salute; 2014. p. 32.
4. Legge 16 novembre 2001, 405 (2001).
5. AOR San Carlo - Ricetta dematerializzata [Accessed 10 Mar 2024]. [Available from: <https://www.ospedalesancarlo.it/sites/default/files/allegati/news/Presentazione%20RICETTA%20dematerializzata%20%281%29.pdf>.
6. Camera dei deputati: Classificazione dei farmaci e regime di rimborsabilità [Accessed 10 Mar 2024]. Available from: <https://temi.camera.it/leg18/post/pl18-classificazione-dei-farmaci-e-regime-di-rimborsabilit-.html>.
7. Ministero della Salute - Bollini dei farmaci a uso umano [Accessed 12 Mar 2024]. [Available from: <https://www.salute.gov.it/portale/tracciabilita/dettaglioContenutiTracciabilita.jsp?lingua=italiano&id=5098&area=tracciabilita%20farmaco&menu=confezioni>.
8. Anexo I - Resumo das Características do Medicamento: Venclyxto, European Medicines Agency [Accessed 20 Mar 2024]. [Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2021/20210519151903/anx_151903_pt.pdf
9. Off-label use: European Medicines Agency [Accessed 20 Mar 2024]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary-terms/label-use>.
10. World Health Organization. Failure to take prescribed medicine for chronic diseases is a massive, world-wide problem [Accessed 12 July 2024]. Available from: <https://www.who.int/news/item/01-07-2003-failure-to-take-prescribed-medicine-for-chronic-diseases-is-a-massive-world-wide-problem>.
11. Ordem dos Farmacêuticos. Serviço de primeira dispensa melhora adesão à terapêutica [Accessed 10 July 2024]. Available from: <https://ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/servico-de-primeira-dispensa-melhora-adesao-a-terapeutica/>.
12. JACHIMOWICZ JM. Making medications stick: improving medication adherence by highlighting the personal health costs of non-compliance. Cambridge University Press. 2019; Behavioural Public Policy.
13. NHS UK. Overview - Antidepressants [Accessed 15 July 2024]. Available from: <https://www.nhs.uk/mental-health/talking-therapies-medicine-treatments/medicines-and-psychiatry/antidepressants/overview/>.
14. World Health Organization. Diabetes - Fact sheets [Accessed 22 July 2024]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
15. World Health Organization. Diabetes [Accessed 22 July 2024]. Available from: https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1.
16. International Diabetes Federation. Type 2 diabetes [Accessed 22 July 2024]. Available from: <https://idf.org/about-diabetes/type-2-diabetes/>.
17. Krka Saúde. "Liga-te à Diabetes" by Krka: Sobre [Accessed 26 July 2024]. Available from: <https://www.krkasauade.pt/sobre>.
18. International Diabetes Federation. Diabetes complications -Cardiovascular Disease [Accessed 22 July 2024]. Available from: <https://idf.org/europe/life-with-diabetes/diabetes-related-complications/cvd/>.

19. American Diabetes Association. Diabetes complications - Cardiovascular Disease [Accessed 26 July 2024]. Available from: <https://diabetes.org/about-diabetes/complications/cardiovascular-disease>
20. World Health Organization. Tobacco - Fact sheets [Accessed 02 Aug 2024]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>.
21. World Health Organization. Tobacco [Accessed 02 Aug 2024]. Available from: https://www.who.int/health-topics/tobacco#tab=tab_1.
22. Giulietti F, Filipponi A, Rosettani G, Giordano P, Iacoacci C, Spannella F, et al. Pharmacological Approach to Smoking Cessation: An Updated Review for Daily Clinical Practice. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2020;27(5):349-62.
23. International Pharmaceutical Federation. Supporting tobacco cessation and the treatment of tobacco dependence: A handbook for pharmacists. 2023.
24. Ordem dos Farmacêuticos. Medicamentos para o tratamento da dependência do tabaco [Accessed 01 Aug 2024]. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/medicamentos-para-o-tratamento-da-dependencia-do-tabaco/>.
25. Resumo das Características do Medicamento: Xistab; Infomed [Accessed 05 Aug 2024]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml;jsessionid=2yzkiG7JHP35VuYIRu1TV7OZgtHAGxFea26XCPF1.fo1>.
26. Resumo das Características do Medicamento: Dextazin; Infomed [Accessed 05 Aug 2024]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml;jsessionid=H3kXvTHoxi0ubGSbVLQj4WYzyqBeKDe61VaJgrfO.fo1>.
27. INFARMED. RCM: Citisina [05/08/2024]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
28. Walker N, Howe C, Glover M, McRobbie H, Barnes J, Nosa V, et al. Cytisine versus nicotine for smoking cessation. N Engl J Med. 2014;371(25):2353-62.
29. Subedi B, Grossberg GT. Phantom limb pain: mechanisms and treatment approaches. Pain Res Treat. 2011;2011:864605.
30. Richardson C, Kulkarni J. A review of the management of phantom limb pain: challenges and solutions. J Pain Res. 2017;10:1861-70.
31. Erlenwein J, Diers M, Ernst J, Schulz F, Petzke F. Clinical updates on phantom limb pain. Pain Rep. 2021;6(1):e888.
32. Collins KL, Russell HG, Schumacher PJ, Robinson-Freeman KE, O'Connor EC, Gibney KD, et al. A review of current theories and treatments for phantom limb pain. J Clin Invest. 2018;128(6):2168-76.
33. Schone HR, Baker CI, Katz J, Nikolajsen L, Limakatso K, Flor H, et al. Making sense of phantom limb pain. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2022;93(8):833-43.
34. Culp CJ, Abdi S. Current Understanding of Phantom Pain and its Treatment. Pain Physician. 2022;25(7):E941-E57.
35. Flor H, Nikolajsen L, Staehelin Jensen T. Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? Nat Rev Neurosci. 2006;7(11):873-81.
36. BioRender. Scientific Image and Illustration Software [Accessed 02 Sep 2024]. [Available from: <https://www.biorender.com/>].
37. Drugs - Pregabalin: Drug Bank Online [Accessed 30 Aug 2024] [Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00230>].
38. Drugs - Gabapentin: Drug Bank Online [Accessed 30 Aug 2024] [Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00996>].
39. Bone M, Critchley P, Buggy DJ. Gabapentin in postamputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. Reg Anesth Pain Med. 2002;27(5):481-6.

40. Smith DG, Ehde DM, Hanley MA, Campbell KM, Jensen MP, Hoffman AJ, et al. Efficacy of gabapentin in treating chronic phantom limb and residual limb pain. *J Rehabil Res Dev*. 2005;42(5):645-54.
41. Nikolajsen L, Finnerup NB, Kramp S, Vimtrup AS, Keller J, Jensen TS. A randomized study of the effects of gabapentin on postamputation pain. *Anesthesiology*. 2006;105(5):1008-15.
42. Drugs - Amitriptyline: Drug Bank Online [Acessed 30 Aug 2024] [Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00321>].
43. Robinson LR, Czerniecki JM, Ehde DM, Edwards WT, Judish DA, Goldberg ML, et al. Trial of amitriptyline for relief of pain in amputees: results of a randomized controlled study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85(1):1-6.
44. Wu CL, Tella P, Staats PS, Vaslav R, Kazim DA, Wesselmann U, et al. Analgesic effects of intravenous lidocaine and morphine on postamputation pain: a randomized double-blind, active placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology*. 2002;96(4):841-8.
45. Huse E, Larbig W, Flor H, Birbaumer N. The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain*. 2001;90(1-2):47-55.
46. Maier C, Dertwinkel R, Mansourian N, Hosbach I, Schwenkreis P, Senne I, et al. Efficacy of the NMDA-receptor antagonist memantine in patients with chronic phantom limb pain--results of a randomized double-blinded, placebo-controlled trial. *Pain*. 2003;103(3):277-83.
47. Wiech K, Kiefer RT, Topfner S, Preissl H, Braun C, Unertl K, et al. A placebo-controlled randomized crossover trial of the N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist, memantine, in patients with chronic phantom limb pain. *Anesth Analg*. 2004;98(2):408-13.
48. Eichenberger U, Neff F, Sveticic G, Bjorgo S, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, et al. Chronic phantom limb pain: the effects of calcitonin, ketamine, and their combination on pain and sensory thresholds. *Anesth Analg*. 2008;106(4):1265-73, table of contents.
49. Nikolajsen L, Hansen CL, Nielsen J, Keller J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. *Pain*. 1996;67(1):69-77.
50. Hall N, Eldabe S. Phantom limb pain: a review of pharmacological management. *Br J Pain*. 2018;12(4):202-7.
51. Ben Abraham R, Marouani N, Kollender Y, Meller I, Weinbroum AA. Dextromethorphan for phantom pain attenuation in cancer amputees: a double-blind crossover trial involving three patients. *Clin J Pain*. 2002;18(5):282-5.
52. Gandhi DB, Sterba A, Khatter H, Pandian JD. Mirror Therapy in Stroke Rehabilitation: Current Perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:75-85.
53. Rajendram C, Ken-Dror G, Han T, Sharma P. Efficacy of mirror therapy and virtual reality therapy in alleviating phantom limb pain: a meta-analysis and systematic review. *BMJ Mil Health*. 2022;168(2):173-7.
54. Ordem dos Farmacêuticos: Estomatite aftosa recorrente [Acessed 20 Aug 2024]. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/e-publicacoes/estomatite-aftosa-recorrente/>.
55. Akintoye SO, Greenberg MS. Recurrent aphthous stomatitis. *Dent Clin North Am*. 2014;58(2):281-97.
56. Chiang CP, Yu-Fong Chang J, Wang YP, Wu YH, Wu YC, Sun A. Recurrent aphthous stomatitis - Etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, and management. *J Formos Med Assoc*. 2019;118(9):1279-89.
57. Slebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects: literature review. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2014;62(3):205-15.
58. Koybasi S, Parlak AH, Serin E, Yilmaz F, Serin D. Recurrent aphthous stomatitis: investigation of possible etiologic factors. *Am J Otolaryngol*. 2006;27(4):229-32.
59. Kozlak ST, Walsh SJ, Lalla RV. Reduced dietary intake of vitamin B12 and folate in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med*. 2010;39(5):420-3.

60. Ordem dos Farmacêuticos: Poderão os medicamentos causar depleção de vitamina B12? [Acessed 05 Sep 2024]. [Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/poderao-os-medicamentos-causar-deplecao-de-vitamina-b12/>].
61. National Institutes of Health. Fact Sheet for Health Professionals: Vitamin B12 [Acessed 03 Sep 2024]. [Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-HealthProfessional/>].
62. Green R, Allen LH, Bjorke-Monsen AL, Brito A, Gueant JL, Miller JW, et al. Vitamin B(12) deficiency. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17040.
63. Taleb R, Hafez B, El Kassir N, El Achkar H, Mourad M. Role of vitamin B12 in treating recurrent aphthous stomatitis: A review. Int J Vitam Nutr Res. 2022;92(5-6):423-30.
64. Volkov I, Rudoy I, Freud T, Sardal G, Naimer S, Peleg R, et al. Effectiveness of vitamin B12 in treating recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Board Fam Med. 2009;22(1):9-16.

Anexos

Anexo 1. Apresentação no âmbito de uma formação interna à equipa sobre a dor no membro fantasma.



Dor no membro fantasma

Leonor Santos | Estágio Curricular em Farmácia Comunitária

Referências bibliográficas

1. Subedi B, Grossberg GT. Phantom limb pain: mechanisms and treatment approaches. *Pain Res Treat*. 2011;2011:864605.
2. Richardson C, Kulkarni J. A review of the management of phantom limb pain: challenges and solutions. *J Pain Res*. 2017;10:1861-70.
3. Erlenwein J, Diers M, Ernst J, Schulz F, Petzke F. Clinical updates on phantom limb pain. *Pain Rep*. 2021;6(1):e888.
4. Collins KL, Russell HG, Schumacher PJ, Robinson-Freeman KE, O'Connor EC, Gibney KD, et al. A review of current theories and treatments for phantom limb pain. *J Clin Invest*. 2018;128(6):2168-76.
5. Schone HR, Baker CI, Katz J, Nikolajsen L, Limakatso K, Flor H, et al. Making sense of phantom limb pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93(8):833-43.
6. Culp CJ, Abdi S. Current Understanding of Phantom Pain and its Treatment. *Pain Physician*. 2022;25(7):E941-E57.
7. Flor H, Nikolajsen L, Staehelin Jensen T. Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(1):873-81.
8. Bone M, Critchley P, Buggy DJ. Gabapentin in postamputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Reg Anesth Pain Med*. 2002;27(5):481-6.
9. Smith DG, Ehde DM, Hanley MA, Campbell KM, Jensen MP, Hoffman AJ, et al. Efficacy of gabapentin in treating chronic phantom limb and residual limb pain. *J Rehabil Res Dev*. 2005;42(5):645-54.
10. Nikolajsen L, Finnerup NB, Kramp S, Vimmtrup AS, Keller J, Jensen TS. A randomized study of the effects of gabapentin on postamputation pain. *Anesthesiology*. 2006;105(5):1008-15.
11. Robinson LR, Czerniecki JM, Ehde DM, Edwards WT, Judith DA, Goldberg ML, et al. Trial of amitriptyline for relief of pain in amputees: results of a randomized controlled study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002;83(12):2277-83.
12. Huse E, Larbig W, Flor H, Birbaumer N. The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain*. 2001;90(1-2):47-55.
13. Maier C, Dertwinkel R, Mansourian N, Hosbach I, Schwenkreis P, Senne I, et al. Efficacy of the NMDA-receptor antagonist memantine in patients with chronic phantom limb pain--results of a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2003;103(3):277-83.
14. Wiech K, Kiefer RT, Topfner S, Preissl H, Braun C, Unertl K, et al. A placebo-controlled randomized crossover trial of the N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist, memantine, in patients with chronic phantom limb pain. *Anesth Analg*. 2004;98(2):408-13.

Referências bibliográficas

15. Wu CL, Tella P, Staats PS, Vaslav R, Kazim DA, Wesselmann U, et al. Analgesic effects of intravenous lidocaine and morphine on postamputation pain: a randomized double-blind, active placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology*. 2002;96(4):841-8.
16. Huse E, Larbig W, Flor H, Birbaumer N. The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain*. 2001;90(1-2):47-55.
17. Maier C, Dertwinkel R, Mansourian N, Hosbach I, Schwenkreis P, Senne I, et al. Efficacy of the NMDA-receptor antagonist memantine in patients with chronic phantom limb pain--results of a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2003;103(3):277-83.
18. Wiech K, Kiefer RT, Topfner S, Preissl H, Braun C, Unertl K, et al. A placebo-controlled randomized crossover trial of the N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist, memantine, in patients with chronic phantom limb pain. *Anesth Analg*. 2004;98(2):408-13.
19. Eichenberger U, Neff F, Syetdic G, Bjorgo S, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, et al. Chronic phantom limb pain: the effects of calcitonin, ketamine, and their combination on pain and sensory thresholds. *Anesth Analg*. 2008;106(4):1265-73, table of contents.
20. Nikolajsen L, Hansen CL, Nielsen J, Keller J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. *Pain*. 1996;67(1):69-77.
21. Hall N, Eidabe S. Phantom limb pain: a review of pharmacological management. *Br J Pain*. 2018;12(4):202-7.
22. Ben Abraham R, Marouani N, Kollender Y, Meller I, Weinbroum AA. Dextromethorphan for phantom pain attenuation in cancer amputees: a double-blind crossover trial involving three patients. *Clin J Pain*. 2002;18(5):282-5.
23. Gandhi DB, Sterba A, Khatter H, Pandian JD. Mirror Therapy in Stroke Rehabilitation: Current Perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:75-85.
24. Rajendram C, Ken-Dror G, Han T, Sharma P. Efficacy of mirror therapy and virtual reality therapy in alleviating phantom limb pain: a meta-analysis and systematic review. *BMJ Mil Health*. 2022;168(2):173-7.



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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