



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Fernando Ricardo Gonçalves Gomes

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Fernando Ricardo Gonçalves Gomes



Klinička Bolnica Dubrava



Farmácia Alves

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

Orientadoras: Professoras Doutoras Irene Jesus e Susana Casal

Monitora Farmácia Hospitalar: Dr^a. Ivana Marinović

Monitora Farmácia Comunitária: Dr^a. Maria Teresa Almeida

Novembro de 2024

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 13 de novembro de 2024

Fernando Ricardo Gonçalves Gomes

Resumo

A elaboração do Relatório de Estágio tem por objetivo e consequência a consolidação do conhecimento adquirido ao longo dos 6 meses de aprendizagem, na forma de um Estágio Curricular, onde se pretende também criar a ponte entre o conhecimento teórico e a sua futura aplicação num ambiente profissional.

Os conteúdos do presente documento ditam as atividades e temas desenvolvidos em Farmácia Hospitalar e Farmácia Comunitária, os quais fundamentam o contributo do estagiário para o respetivo meio de trabalho e a possível obtenção de grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Para este efeito, a matéria abordada estrutura-se em duas partes: Parte 1 – “Atividades Desenvolvidas no Âmbito do Estágio Curricular”, subdividida nas secções A (Farmácia Hospitalar, na Klinička Bolnica Dubrava) – nestas inserindo-se as atividades “*Pharmacotherapeutical Analysis of an Amiodarone-Ciprofloxacin Drug Interaction*”, “*Novel Cefepime-Taniborbactam Combination Antimicrobial Therapy*” e “*PCSK9 Inhibitors as an Alternative for Classic Antilipidemics*” – e B (Farmácia Comunitária, na Farmácia Alves) – nestas inserindo-se as atividades “*Aconselhamento Farmacêutico num Caso de Espasmo Esofágico Distal*”, “*Registo de Situações Clínicas Ligeiras*” e “*Rastreio da Osteoporose*”. A Parte 2 - “Temas de Desenvolvimento” inclui para o efeito o Tema 1 “*Biossensores de Proteína C-Reativa: Relevância e Perspetivas Futuras*” e o Tema 2 “*Farmacoterapia Interventiva na Mucosite Oral em Pacientes Oncológicos*”, ambos concretizados durante os meses de Estágio Curricular na Farmácia Alves, sendo o segundo alvo de apresentação aos seus colaboradores.

Agradecimentos

Refletindo sobre estes anos faculdade, apercebo-me que em cada cadeira de que me vi livre vejo uma série de rostos associados a cada nota positiva. Seja dos apontamentos partilhados, do arrastarem-me para a faculdade para estudar ou mesmo do não estudar, mas acompanhado. Estas caras foram as que me convenceram a não desistir, as que me garantiram que eu tinha as forças pra fazer o equivalente de um ano e meio num semestre, mesmo tendo uma realidade fora da faculdade em que parecia que tudo estava a cair por terra...

Uma especial palavra de apreço aos docentes da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, cada qual com a sua metodologia, mas nunca faltando a idoneidade na respetiva área e a vontade de cultivar a curiosidade nos seus alunos. Entre estes, destaco as minhas orientadoras, a Dr.^a Susana Casal e a Dr.^a Irene Jesus, pelo contributo imprescindível à concretização do Relatório de Estágio e por toda a disponibilidade.

Deixo um agradecimento muito especial e carinhoso à equipa da *Klinička Bolnica Dubrava*, que juntamente com o Afonso e o Lucas garantiram-me uma segunda casa em Zagreb, e também um agradecimento a toda a equipa da Farmácia Alves.

À minha mãe por ser o maior exemplo de força e resiliência que tenho e alguma vez terei nesta. Irónico ter dois filhos farmacêuticos e continuar a achar que sabe mais do que qualquer profissional de saúde, mas o que se há de fazer?

Ao meu pai pelas pistas que percorremos de bicicleta, por me ter treinado para que eu pudesse ser incluído nos jogos de futebol nos intervalos da escola e por, apesar das desgraças que nos possam abalar, prezar sempre o carinho enorme que a família sente por ele.

Aos meus irmãos por me complementarem na santa trindade da parvoíce, a brincar aos carrilax desde 2008. À minha irmã, que inspirou este caminho pela FFUP, para além de me inspirar a decência e o bom senso. Ao meu irmãozinho, por todas as rivalidades, videojogos, personagens e celebridades que imitávamos, birras, pancadas que levei nas ditas birras... Mas acima de tudo, por ser o meu parceiro no crime e alinhar nas minhas

histórias inventadas desde que me lembro.

À minha amorina, Mari, por garantir que eu não faleço por saltar o pequeno-almoço, comer a gordura do bacon, apanhar frio, apanhar calor, dermatite seborreica, lábios gretados, picadas de mosquitos/vespas asiáticas/escorpiões/aranhas, ou me esquecer do guarda-chuva... Te amo.

À CP por ter sido a única constante na faculdade desde o meu segundo ano e um grupo de pessoas excecionais cada um à sua maneira particular e estranha, que me acolheu e que eu tentei acolher em retribuição. Dei tudo e mais alguma coisa, mas aquilo que retirei será para sempre imensurável.

À Tuna de Farmácia do Porto por me ter ensinado a pedir palmas mesmo quando estamos a cometer as maiores barbaridades musicais imagináveis. Mantenho a esperança que um dia havemos de saber as vozes da Alma de Tunante, seguimos fortes.

Aos cães de loiça por me terem dado a unha que ainda hoje me esqueço de cortar por força do hábito.

Um especial agradecimento à Debs, ao Cris, ao Lucas, ao Laranjas, ao Gui, ao Luís, à Clara, que me acompanham desde a primeira semana (exceto o bifásico) e cuja amizade prevaleceu ano após ano, no meio de mudanças de curso, incompatibilidades de horários e fugas para o estrangeiro. Teremos sempre na memória o Wala, aquele rodízio da Pizza Hut, aqueles sustos com o senhorio do Lucas...

Por todas estas memórias, um sincero obrigado.

Índice Geral

Declaração de Integridade	iv
Resumo.....	v
Agradecimentos	vi
Índice de Tabelas.....	ix
Lista de Abreviaturas.....	x
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar	1
A.1. – Overall Context for the Curricular Internship	1
A.2. – Activities Timeline and Explanation	2
A.3. – Developed Activities.....	3
Activity 1: Pharmacotherapeutical Analysis of an Amiodarone-Ciprofloxacin Drug Interaction.....	3
Activity 2: Novel Cefepime-Taniborbactam Combination Antimicrobial Therapy.....	5
Activity 3: PCSK9 Inhibitors as an Alternative for Classic Antilipidemics	6
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária	9
B.1. – Contextualização do Estágio Curricular	9
B.2. – Cronograma e sua Explicação.....	10
B.3. – Atividades Desenvolvidas	11
Atividade 1: Aconselhamento Farmacêutico num Caso de Espasmo Esofágico Distal	11
Atividade 2: Registo de Situações Clínicas Ligeiras	13
Atividade 3: Rastreio da Osteoporose	14
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento	17
Tema 1 – Biossensores de Proteína C-Reativa: Relevância e Perspetivas Futuras	17
Introdução:.....	17
Biologia e Função da Proteína C-Reativa (CRP).....	17
Conceito de Biossensores de CRP	22
Avanços Recentes e Tendências Futuras	25
Desafios e Obstáculos	26
Conclusão	27
Tema 2 – Farmacoterapia Interventiva na Mucosite Oral em Pacientes Oncológicos	29
Introdução:.....	29
Mucosite Oral: Definição e Caracterização:	29
Farmacoterapia Interventiva e a Missão do Farmacêutico.....	31
Prevenção.....	36
Conclusão	37
Conclusão global	38

Bibliografia	39
Anexos	45

Índice de Tabelas

Table 1. <i>Timeline of the tasks done during the KBD internship</i>	2
Tabela 2. <i>Cronograma das atividades realizadas na FA</i>	10
Tabela 3. <i>Comparação entre as funções biológicas das isoformas de CRP</i>	18

Lista de Abreviaturas

CRP - *C-Reactive Protein*

cUTI - *Complicated Urinary Tract Infection*

DGS - Direção-Geral da Saúde

DMO - Densidade Mineral Óssea

FETs - Transistores de Efeito de Campo

IDCs - Capacitadores Interdigitados

IL - Interleucina

KBD - *Klinička Bolnica Dubrava*

LDL-C - *Low Density Lipoprotein Cholesterol*

LSPR - Ressonância Plasmónica de Superfície Localizada

mCRP - *Monomeric C-Reactive Protein*

MIPs - Polímeros Impressos Molecularmente (de *Molecular Imprinted Polymers*)

MO - Mucosite Oral

nCRP - *Native C-Reactive Protein*

NO - Óxido Nítrico

PCSK9 - *Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9*

QALYs - *Quality Adjusted Life-Years*

SERS - Espectroscopia Raman Amplificada por Superfície

SLC - Situações Clínicas Ligeiras

SPR - Ressonância Plasmónica de Superfície

TNF- α - Factor de Necrose Tumoral Alfa

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

A.1. – Overall Context for the Curricular Internship

On January 22nd of 2024, under the ERASMUS+ exchange programme, I began my 3 months of my curricular internship at the *Klinička Bolnica Dubrava*/Dubrava Clinical Hospital (KBD), the second largest hospital in Zagreb, providing care to 25000 admitted patients and around 400000 in ambulatory care per year.¹ This was a result of a partnership between the Faculty of Pharmacy of the University of Porto and the Faculty of Pharmacy and Biochemistry of the University of Zagreb.

KBD has a rich history, growing from a military hospital to one of the leading tertiary care centers in Croatia.¹ It boasts a dedicated hospital pharmacy (*Bolnička Ljekarna*) staffed by a team of 12 pharmacists, including the head of department Dr. Ivana Marinović, 6 of which are clinical pharmacy specialists and 1 is a specialist in control and medicine testing; 10 pharmacy technicians; 4 support staff and 1 administrative worker.²

Croatia, despite being a country still fresh out of challenges that include the *Croatian War of Independence* (1991-1995) – one information of note is the low number of physicians, dentists and pharmacists by the end of the year 1996, being that 641 professionals³ – the *COVID-19 Pandemic* and the *2020 Zagreb Earthquake*³ (that has resulted in structural damage to buildings like the Zagreb Cathedral and the Faculty of Pharmacy and Biochemistry) has maintained a universal healthcare system for decades³, that endured and grew more robust with tried and true healthcare workers, capable of withstanding any crisis. It's in this historical and social context that I got to experience the workings of the Croatian Healthcare System, its health professionals' *modus operandi* and the patients' complex necessities.

A.2. – Activities Timeline and Explanation

Whilst interning in KBD I got to operate on the depicted activities, according to the following timeline - [Table 1](#).

Table 1. Timeline of the tasks done during the KBD internship.

	Jan	Feb	Mar	Apr
Unit Dose Drug Distribution System	X	X	X	X
Clinical Pharmacy Intervention		X	X	X
Small Scale Drug Compounding		X	X	

The timeline showcases a well-structured and progressive internship experience at KBD, starting with foundational activities and culminating in more complex and autonomous clinical interventions. In the first few weeks, I was briefed on the various constituents of the Hospital Pharmacy and was introduced to several pharmacists that would offer me guidance through the workings of the Unit Dose Drug Distribution System⁴, essentially, a standardized work method made to optimize the distribution of the patients drug regimen. This methodology would entail the distribution of a patient's daily medicine, according to set time slices for the drug's usage. Each patient would have a defined section of a trolley, labelled for each department, mainly for pills and capsules. As for other formulations, such as sterile solutions and suspensions, they would be carried on top of the trolley or in unassigned drawers.

During this process, the pharmaceutical staff, my colleagues and I would always certify that the regimens were safe and fitting for the patient's needs. Pointing out dangerous drug interactions was very commonplace, from induction or inhibition of a certain metabolic pathway, to additive effects of drugs with similar pharmacological classification, or even an inadequate overtaxing of the compromised liver function in some patients. In our downtime, our focus was to break open medicine boxes and package the drugs in single-use cartridges, to restock the shelves for the next day/week. This systematic routine has been proven to reduce accidental overdosage, improve the patient's adherence to treatment and education of proper drug use.⁴

In the following months, we started to venture in small scale drug compounding, a very on-demand practice in the hospital pharmacy. A standout moment was when we got to oversee a locally prepared sterile eyedrop procedure in a laminar flux chamber,

where the chamber itself was sterile, as well as the containers and material used. We wore disposable garments, shoe and head covers, and double checked each step of the preparation process.

By the end of February, we began what would be our most intricate routine work in the Clinical Pharmacy – pharmaceutical intervention in antimicrobial regimens. We were handed documents detailing a patient’s prescribed drug therapy and followed the available clinical analysis data on the hospital’s information system (*Bolnički Informacijski Sustav*) to check glomerular filtration rate and calculate the creatinine clearance.

We used these values and our knowledge/research of possible drug interactions or contraindications to evaluate and certify the proposed regimen. Here, we got to experience the full extent to which a clinical pharmacist can be imperative in the safeguarding of a patient’s well-being and recovery, whilst minimizing any oversights.

A.3. – Developed Activities

Activity 1: Pharmacotherapeutical Analysis of an Amiodarone-Ciprofloxacin Drug Interaction

Context:

At KBD, pharmacists play a crucial role in reviewing and optimizing pharmacotherapy for individual patients. This includes identifying potential drug interactions and making recommendations for dosage adjustments or alternative therapies based on the patient's clinical condition and medication profile. During my first days, I had the opportunity, along with other supervising pharmacists, to analyze a case involving a potential drug interaction between amiodarone and ciprofloxacin, two medications commonly used in hospital settings. As *Pai et al. (2006)*⁵ highlight, "the prescribing of safe and effective drug therapy is becoming increasingly complex," and the potential for drug interactions increases with the number of medications taken by a patient.

Development:

The patient in question was admitted to the Cardiac Surgery department and was prescribed amiodarone (*Amiokordin*) 200 mg three times daily and ciprofloxacin 400 mg/200ml twice daily. The concurrent use of these medications raised concerns about a potential drug interaction. Amiodarone and ciprofloxacin are known to prolong the QT interval, a measure of the heart's electrical recharging time.^{5,6} QT prolongation increases the risk of *torsades de pointes*, a rare but serious ventricular arrhythmia that can be fatal.^{6,7}

The mechanism of this interaction is likely multifactorial. Amiodarone is a potent inhibitor of CYP3A4, the primary enzyme responsible for ciprofloxacin metabolism.⁵ This inhibition can lead to elevated ciprofloxacin concentrations, further increasing the risk of QT prolongation. Additionally, both drugs can independently block potassium channels in the heart, contributing to the additive effect on QT interval.⁵

Recognizing the potential for a serious drug interaction, the clinical pharmacist reviewed the patient's medication profile. The final intervention was to recommend close electrocardiographic monitoring of the patient's QT interval and suggesting considering alternative antibiotics with a lower risk of QT prolongation, if clinically appropriate.

Conclusion:

This case underscores the crucial role of clinical pharmacists in identifying and managing potential drug interactions. The pharmacist's expertise in pharmacotherapy and knowledge of drug interactions enabled the early detection and prevention of a potentially life-threatening adverse event. This case also emphasizes the importance of ongoing education and training of healthcare professionals on drug interactions and the value of interprofessional collaboration to ensure patient safety.

Activity 2: Novel Cefepime-Taniborbactam Combination Antimicrobial Therapy

Context:

The emergence of multidrug-resistant Gram-negative bacteria, particularly carbapenem-resistant *Enterobacterales* and *Pseudomonas aeruginosa*, poses a significant challenge to the effective treatment of infections, especially in hospital settings.^{8,10} The Clinical Pharmacy Intervention department at KBD is vital in managing these challenges by optimizing antimicrobial therapy and ensuring the judicious use of antibiotics. In this context, the development of novel antimicrobial agents with activity against multidrug-resistant pathogens is of paramount importance. Cefepime-taniborbactam, a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination, has shown potent *in vitro* activity against a wide range of Gram-negative bacteria^{8,9,10,11}, making it an enticing therapeutic option.

Development:

Cefepime, a fourth-generation cephalosporin, exerts its bactericidal activity by binding to penicillin-binding proteins, known as essential enzymes involved in bacterial cell wall synthesis^{8,9,10,11}. Taniborbactam protects cefepime from hydrolysis by β -lactamases, both serine- (Ambler classes A, C, and D) and metallo- β -lactamases (Ambler class B), including KPC, OXA-48-like, NDM, and VIM.¹¹

The pharmacokinetics of cefepime-taniborbactam are similar to those of isolated cefepime use. Both cefepime and taniborbactam are primarily cleared by the kidneys, and their clearance is reduced in cases of renal impairment, making it the pharmacist's concern to oversee the dose adjustment accordingly. Pharmacodynamic studies have shown that cefepime-taniborbactam has bactericidal activity against various β -lactamase-producing Gram-negative bacilli that are not susceptible to cefepime alone.^{8,9,10,11}

A phase III clinical trial (CERTAIN-1)¹¹ demonstrated the clinical efficacy and safety of cefepime-taniborbactam for the treatment of complicated Urinary Tract Infection (cUTI), compared with meropenem. This combination was superior in treating cUTI, encompassing acute pyelonephritis as well, while maintaining a similar safety profile.¹¹ This was evaluated in several clinical trials, showing that the aforementioned

was well-tolerated in both the control and target patients. Headache and gastrointestinal upset are the most common drug-related adverse effects associated with cefepime-taniborbactam use.^{9,11}

Conclusion:

Cefepime-taniborbactam is a valuable addition to the antimicrobial armamentarium, offering a new therapeutic option for multidrug-resistance drawbacks. Its broad-spectrum activity, including against metallo β -lactamases-producing isolates, distinguishes it from other recently marketed similar combinations. The drug is currently being reviewed for the treatment of cUTI, and further studies are underway to evaluate its efficacy in other infections, such as hospital-acquired or ventilation-associated bacterial pneumonias.¹¹

Activity 3: PCSK9 Inhibitors as an Alternative for Classic Antilipidemics

Context:

KBD, as a major tertiary care center, frequently encounters patients with complex medical conditions, including those at high risk for or with established cardiovascular disease. The management of these patients often involves the use of lipid-lowering therapies, such as statins, to reduce Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) and prevent cardiovascular events. However, a considerable proportion of patients do not achieve adequate LDL-C reductions despite intensive statin therapy or are unable to tolerate statins due to side effects. In such cases, Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9) inhibitors have emerged as a valuable therapeutic option to further reduce LDL-C and cardiovascular risk.

Development:

PCSK9 inhibitors are a fairly recent pharmacological class, that include monoclonal antibodies (the oldest and most widely used), small interference RNA, macrocyclic peptides, small molecules and even vaccines.^{12,13,14,15,31} These impede the activity of PCSK9, a protein that by interfering with LDL-C receptors' capacity to execute the endocytic recycling pathway, causes an increase in cholesterolemia.^{12,13,31} By

inhibiting PCSK9, these drugs free these receptors on the surface of liver cells from lysosomal degradation, leading to increased clearance of LDL-C from the bloodstream and a significant reduction in LDL-C levels .

There is evidence demonstrating that concomitant PCSK9 inhibitor and statin therapy can further reduce LDL-C levels by 54-74% compared to placebo; for contrast, statin therapy plus ezetimibe was shown to have only a 15-20% reduction effect.¹³ Moreover, PCSK9 inhibitors have shown significant clinical benefits in reducing major adverse cardiovascular events, including cardiovascular death, myocardial infarction, and stroke, in patients with high or very high cardiovascular risk.^{13,31}

Currently, three PCSK9 inhibitors are EMA approved for clinical use with several other candidates in clinical trials^{31.32.33.34}: Alirocumab: a fully human monoclonal antibody administered subcutaneously every 2 weeks or monthly; Evolocumab: another fully human monoclonal antibody administered subcutaneously every 2 weeks or monthly; and Inclisiran: A small interfering RNA that is administered subcutaneously twice a year after the initial two doses.

Pharmacists are integral to the effective management of patients receiving PCSK9 inhibitors. They provide comprehensive patient education, explaining the mechanism of action, administration techniques, potential side effects, and the importance of adherence to therapy. Pharmacists also play a key role in monitoring patients for both efficacy, assessed through LDL-C reduction, and safety, which includes vigilance for injection site reactions, liver enzyme elevations, and other potential adverse effects. Furthermore, pharmacists assess for potential drug interactions and make appropriate recommendations to optimize patient outcomes.

Conclusion:

PCSK9 inhibitors represent a significant advancement in lipid-lowering therapy, offering a new avenue for managing patients unable to achieve optimal LDL-C reduction with statins alone or those who experience statin intolerance. By effectively reducing LDL-C and the risk of major adverse cardiovascular events, these agents contribute significantly to improving cardiovascular outcomes. As accessible and knowledgeable healthcare professionals, pharmacists are well-positioned to educate patients, monitor for efficacy and safety, and ensure the responsible and effective use of PCSK9 inhibitors.

Through active participation in the management of these therapies, pharmacists contribute to a collaborative approach to patient care, upgrading treatment strategies, and ultimately improving patient outcomes in the realm of cardiovascular disease management.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

B.1. – Contextualização do Estágio Curricular

Dei início ao meu estágio na Farmácia Alves no dia 14 de maio de 2024, prolongado durante 3 meses contínuos.

A Farmácia Alves é uma farmácia centenária, sob a direção técnica da Dr.^a Maria Teresa Almeida (também ela proprietária), situada na Praça do Exército Libertador nº 62, na zona do Carvalhido. Aqui, recebe utentes habituais, pontuais, turistas e imigrantes, com uma predominância de polimedicados, com condições crónicas e na faixa etária dos 55 aos 85 anos.

A equipa consiste de quatro farmacêuticos (incluindo a Diretora Técnica), duas técnicas de farmácia, uma técnica auxiliar de farmácia e uma auxiliar de limpeza. Os horários dos colaboradores são variáveis e complementares, com o fim de cobrir as horas de serviço, tentando-se distribuir igualmente as horas de fecho, os sábados e as folgas. Desta forma, a Farmácia Alves mantém-se aberta das 9h às 20h, de segunda ao sábado, encerrando ao domingo.

Em relação às instalações, são compostas por 9 zonas, cada uma com o seu propósito: zona de atendimento ao público, onde também estão expostos produtos de venda livre, medicamentos não sujeitos a receita médica, produtos cosméticos, dispositivos médicos, entre outros cujo fácil acesso seja pertinente e adequado; zona de medição de pressão arterial e de parâmetros bioquímicos, nomeadamente a glicemia, hemoglobina, hemoglobina glicada, triglicerídeos; o *backoffice*, destinado à receção de encomendas e ao armazenamento de medicamentos sujeitos a receita médica; o laboratório, onde se encontra o material necessário para a produção de medicamentos manipulados e o frigorífico para o aprovisionamento de produtos termossensíveis; zona de atendimento personalizado, adaptada para a administração de injetáveis, perfuração de orelhas, consultas de nutrição e podologia (as consultas são facultadas por profissionais externos); o armazém, sobretudo para excedentes; os cacifos dos colaboradores; a casa de banho; e o gabinete da Diretora Técnica, onde também se encontra o armário dos psicotrópicos.

Recorre-se principalmente ao Novo Módulo de Atendimento do SIFARMA® como Sistema Informático (SI), se bem que algumas funcionalidades estão reservadas para o

uso do *SIFARMA2000*[®], ambos desenvolvidos pela *Glinntt*[®] (Global Intelligent Technologies), a qual também oferece um serviço de consultoria.

B.2. – Cronograma e sua Explicação

No decorrer do meu estágio na Farmácia Alves, concretizei as atividades detalhadas a seguir, de acordo com a linha cronológica evidente na **Tabela 2**.

Tabela 2. Cronograma das atividades realizadas na Farmácia Alves.

	Maio	Junho	Julho	Agosto
Receção, conferência e devolução de encomendas	X	X	X	X
Armazenamento, gestão de <i>stock</i> e prazos de validade	X	X	X	X
Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos	X	X	X	X
Formações	X	X	X	
Gestão do <i>website</i>		X	X	X
Observação do fecho da faturação		X	X	X
Assistência de atendimentos		X	X	
Atendimento com supervisão		X	X	X
Atividade «Aconselhamento Farmacêutico num Caso de Espasmo Esofágico Distal»			X	
Atividade «Registo de Situações Clínicas Ligeiras»			X	
Atividade «Rastreio da Osteoporose»			X	X

Primeiramente, a receção e conferência de encomendas serviu como uma base para me familiarizar com o sistema informático, com a variedade extensa de produtos que integravam o *stock* da farmácia e com o esquema de organização dos mesmos. A supervisão era feita por uma Técnica Auxiliar de Farmácia, que me esclarecia todas as dúvidas relativas às funções da parte do *backoffice* como, por exemplo, a revisão de preços de venda ao público. Paralelamente a isto, rapidamente me acostumei à reposição de *stock* e à disposição dos artigos a serem armazenados, sendo que grande parte desta gestão era feita por mim, assim como o controlo dos prazos de validade e correção de erros de *stock*. Desde a primeira semana que me foi reforçada a importância dos serviços farmacêuticos, daí ter tido a possibilidade de fazer medições de parâmetros

bioquímicos (como a medição da hemoglobina glicada) e fisiológicos (como a medição da pressão arterial).

Em adição, de referir que durante este período pude presenciar formações internas sobre gamas de produtos e linhas cosméticas de marcas variadas. Isto era uma prática que se estendeu durante a maior parte do estágio. No dia 29 de maio, tive a oportunidade de frequentar uma formação externa sobre o tópico de Sensibilidade Dentária, na qual nos passaram conhecimentos sobre vários tipos de escovas, pastas, géis, colutórios, fitas e fios dentários, cada qual com a sua aplicação específica, assim como casos práticos de regimes de higiene oral para vários perfis de utentes.

No mês de junho, houve um acresço significativo de responsabilidades. No início do mês, observei pela primeira vez o fecho da faturação com a farmacêutica adjunta, contactando com os vários planos de comparticipação e o processamento das receitas e faturas. Nesta altura, obtive as credenciais de acesso ao *website* da Farmácia Alves, para participar na sua atualização. Isto foi conseguido através da verificação dos CNP's dos produtos, das suas imagens, categorias e marcas. Simultaneamente, iniciei a assistência a atendimentos efetuados pelos colaboradores, nos quais fui desenvolvendo competências associadas ao manuseamento mais completo do sistema informático, de comunicação com os utentes e de indicação farmacêutica.

Entre os meses de junho e julho, comecei o atendimento com supervisão, onde pude aplicar os ensinamentos prévios numa interação direta com o utente, permitindo encarar novos casos em primeira mão, sempre com rigor profissional, científico e foco na saúde do indivíduo.

B.3. – Atividades Desenvolvidas

Atividade 1: Aconselhamento Farmacêutico num Caso de Espasmo Esofágico Distal

Contextualização:

Um utente, jovem adulto do sexo masculino, com histórico de refluxo gastroesofágico e um episódio prévio de espasmo esofágico distal que motivou uma ida às urgências, dirigiu-se à Farmácia Alves queixando-se de dor retrosternal intensa, disfagia (dificuldade em engolir), odinofagia (dor ao engolir) e insónia. O utente relatou

que a dor piorava ao deitar e que a comida parecia "ficar presa" no esôfago. O paciente solicitou um medicamento para alívio imediato dos sintomas.

Desenvolvimento/Intervenção:

Considerando o histórico do utente e os sintomas apresentados, foi colocada novamente a hipótese de Espasmo Esofágico Distal, um distúrbio de motilidade caracterizado por contrações anormais e dolorosas do esôfago.¹⁶ Este distúrbio pode causar dor torácica intensa, disfagia e regurgitação, mimetizando sintomas de outras condições, como a Doença do Refluxo Gastroesofágico.¹⁶ A etiologia do Espasmo Esofágico Distal permanece incerta, mas acredita-se que envolva um desequilíbrio entre as vias inibitórias nitrogénicas e excitatórias colinérgicas da musculatura lisa esofágica, possivelmente associado a fatores como refluxo ácido, uso de opioides e distúrbios psiquiátricos¹⁶, porém, neste caso, parecia ser de origem idiopática.

Após uma breve entrevista para confirmar a ausência de sinais alarmantes (e.g. perda de peso inexplicada, vômitos persistentes, sangramento gastrointestinal, histórico familiar de cancro gastrointestinal) e excluir a possibilidade de condições mais graves, como o Enfarte Agudo do Miocárdio, foi recomendado ao utente que procurasse um médico para uma avaliação mais aprofundada e um diagnóstico preciso, possivelmente através de exames como a manometria de alta resolução ou esofagogastroduodenoscopia (endoscopia digestiva alta).¹⁸

Enquanto aguardava a consulta médica, e para alívio sintomático, foi recomendado o uso de óleo de hortelã-pimenta sob a forma de gotas orais. O óleo de hortelã-pimenta possui propriedades antiespasmódicas e relaxantes musculares, que podem auxiliar no alívio da dor e da disfagia associadas ao Espasmo Esofágico Distal.^{17,19} O seu principal componente ativo, o mentol, atua como um antagonista dos canais de cálcio, levando ao relaxamento da musculatura lisa do trato gastrointestinal, incluindo o esôfago.¹⁷ A apresentação em gotas orais permite uma absorção e atuação gastroesofágica célere.

A importância de procurar o médico para investigação e tratamento adequados da causa subjacente dos sintomas foi reforçada, uma vez que o óleo de hortelã-pimenta oferece apenas alívio sintomático e não trata a causa da patologia.¹⁸

Conclusão:

O aconselhamento farmacêutico neste caso de suspeita de Espasmo Esofágico Distal permitiu não apenas oferecer um alívio sintomático ao utente enquanto aguardava a consulta médica, mas também reforçar a importância do diagnóstico e tratamento apropriados. A escolha do óleo de hortelã-pimenta como opção terapêutica, embasada em evidências científicas, demonstra a importância do conhecimento sobre medicamentos fitoterápicos e as suas aplicações clínicas na prática farmacêutica. Adicionalmente, a atividade ressalta o papel crucial do farmacêutico na identificação de possíveis condições clínicas, na orientação sobre o uso seguro e eficaz de medicamentos, e na promoção da saúde e do bem-estar dos utentes.

Atividade 2: Registo de Situações Clínicas Ligeiras**Contextualização:**

Numa realidade de sobrecarga dos centros de saúde ou serviço hospitalar de urgência²⁰, surge uma necessidade de aumentar o contributo do farmacêutico comunitário para abrandar este fluxo exigente de indivíduos para as restantes instituições de saúde. Existem problemas de saúde de carácter não grave, autolimitados, de curta duração e sem relação com manifestações clínicas de comorbilidades - as Situações Clínicas Ligeiras (SLC)²¹ - cuja resolução se encontra ao alcance das competências da profissão farmacêutica. Como tal, o registo de intervenções farmacêuticas nas SLC seria relevante, para suportar e fundamentar a capacidade de alívio dos demais cuidados de saúde e reduzir as filas e listas de espera.

Desenvolvimento/Intervenção:

Em 2023, a equipa técnica da FA recebeu formações sobre a intervenção nas SLC, sendo que, enquanto estagiário, assisti a uma formação da *Glintt*[®] sobre o registo destas no SI. O registo sistemático das SLC é fundamental para garantir a continuidade dos cuidados, a monitorização da evolução dos sintomas e a comunicação eficaz com outros profissionais de saúde. Esta conduta permite uma categorização clara, o que condiciona o farmacêutico a reconhecer as diferentes SLC e a abordagem adequada para cada uma.

A participação ativa no registo de SLC nos atendimentos que se seguiram proporcionou uma familiarização com as mesmas, a maioria coincidentes com situações passíveis de automedicação, que incluem onicomicose, herpes labial, cefaleias ligeiras, diarreia aguda, otalgia, hipossecreção ocular, entre outras²².

O incentivo ao registo das SLC partia de uma comunicação com os colaboradores e de um esforço autónomo de garantir esta parametrização. Isto trazia uma vantagem significativa no conhecimento da evolução dos sintomas, dos dias de tratamento, possíveis reações adversas e sugestão de diferentes abordagens terapêuticas.

No Reino Unido, tem-se que uma porção de 8% das visitas às urgências hospitalares se podem identificar como SLC, correspondendo a um dispêndio de 136 milhões de libras por ano^{21,23}. Em Portugal, *Félix et al.*²⁴ referem a possibilidade de a integração com os cuidados primários poder vir a trazer benefícios na qualidade de vida em 4%, com um ganho de 23116 QALYs (Quality Adjusted Life-Years), assim como, já em termos económicos, um valor acrescido de 110,2 milhões de euros em consultas médicas, visitas às urgências e hospitalizações evitadas. Além do mais, o contributo do registo sistemático das SLC na FA, para uma base de dados mais robusta a nível nacional, pode fundamentar ainda mais os argumentos para um maior foco na triagem e resolução nas próprias farmácias destas condições.

Conclusão:

A atividade em questão evidenciou o potencial impacto positivo da intervenção farmacêutica em SCL, tanto na melhoria da qualidade de vida dos utentes como na otimização dos recursos do sistema de saúde. A expansão e o reconhecimento desta valência do farmacêutico, com o suporte de um registo sistemático e parametrizado, podem trazer benefícios significativos para a saúde pública e para a sustentabilidade do sistema de saúde em Portugal.

Atividade 3: Rastreio da Osteoporose

Contextualização:

A osteoporose, uma condição esquelética sistémica “silenciosa” caracterizada por valores de massa óssea baixos e deterioração da microarquitetura óssea, resultando

em fragilidade e aumento do risco de fraturas²⁵, representa um desafio significativo para a saúde pública, especialmente em mulheres na pós-menopausa e em idosos. Em Portugal, estima-se uma população afetada de mais de meio milhão de pessoas, sendo que as fraturas osteoporóticas, particularmente as do quadril, coluna vertebral e extremidade distal do rádio, estão associadas a morbilidade, mortalidade e custos elevados para o sistema de saúde e para a sociedade.²⁶ O rastreio da osteoporose é vital na identificação precoce de indivíduos em risco, permitindo intervenções oportunas para prevenir fraturas e suas complicações.

A *Norma da Direção-Geral da Saúde (DGS) 001/2010* fornece diretrizes para a prescrição de osteodensitometria, destacando a importância da avaliação de fatores de risco e da utilização da densitometria óssea como ferramenta diagnóstica. Alinhada as estas recomendações, a FA realizou uma iniciativa de rastreio de osteoporose, com o objetivo de identificar indivíduos em risco e fornecer aconselhamento personalizado para a prevenção e gestão da doença.

Desenvolvimento/Intervenção:

No dia 2 de agosto, a Farmácia Alves conduziu um rastreio gratuito da osteoporose, com consultas individuais de 30 minutos na área de atendimento personalizado da farmácia. O rastreio seguiu um protocolo estruturado, abrangendo uma entrevista clínica que visava avaliar os fatores de risco de osteoporose em cada paciente, em concordância com as recomendações da DGS^{26,27} os fatores de risco descritos. Estes incluem a idade, sexo, histórico de fraturas por fragilidade óssea, medicação (especialmente corticosteroides), estilo de vida (tabagismo, consumo de álcool, atividade física) e a presença de condições médicas associadas à osteoporose secundária. Na *UK Clinical Guideline for the prevention and treatment of osteoporosis (2022)*, salienta-se o método *Dual Energy X-ray Absorptiometry* aplicado no pescoço femoral como o *gold standard* para o melhor valor preditivo de fratura; no entanto, para um meio da escala da FA, recorreu-se à osteodensitometria por ultrassom quantitativa, por ser um método de menor custo e maior portabilidade.

De seguida, efetuava-se a medição da densidade mineral óssea (DMO) e o cálculo do *T-score*^{28,29,30}, um parâmetro que expressa o número de desvios padrão da DMO de um indivíduo face à média de referência (indivíduo saudável). Um valor de -1 ou superior

aceita-se como normal, já um valor compreendido entre -1 e -2,5 indica osteopenia (baixa massa óssea) e um valor igual ou inferior a -2,5 implica osteoporose. Cada diminuição de um desvio padrão está associada aproximadamente a um aumento em duas vezes do risco de fratura.

Quando necessário, os pacientes receberam aconselhamento sobre os potenciais benefícios e riscos da suplementação de cálcio e vitamina D ou de medicamentos prescritos para a prevenção ou tratamento da osteoporose. A escolha foi individualizada, considerando fatores como idade, risco de fratura, comorbidades e possíveis interações medicamentosas.^{27,28,29,30} Além disso, informações sobre a importância do acompanhamento médico farmacoterapêutico nos casos osteopénicos foram ressaltadas, de forma a prevenir o agravamento e evolução para a osteoporose propriamente dita.

Conclusão:

O rastreio da osteoporose conduzido facilitou a identificação de indivíduos da comunidade em risco de fraturas osteoporóticas e a oferta de aconselhamento personalizado. A iniciativa contribuiu para aumentar a consciencialização sobre os fatores de risco da osteoporose, além de destacar o lugar do farmacêutico na promoção da saúde óssea e na prevenção de fraturas. Ademais, evidenciou-se o potencial da farmácia como um local acessível para a realização de atividades de promoção da saúde e prevenção de doenças, complementando ainda mais as restantes partes do Sistema Nacional de Saúde.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Biossensores de Proteína C-Reativa: Relevância e Perspetivas Futuras

Introdução:

No âmbito da farmácia comunitária, o acompanhamento de utentes com patologias crónicas constitui um desafio constante para o farmacêutico, particularmente na gestão das condições inflamatórias. O grau de processos inflamatórios e a resposta destes à farmacoterapia são por vezes de difícil perceção, impondo a questão: haverá um dispositivo médico (no mercado ou a ser estudado) capaz de indicar níveis de inflamação?

Partindo disto, sabe-se que as condições inflamatórias são possíveis de rastrear e monitorizar através de biomarcadores de resposta biológica, indicadores mensuráveis da severidade de uma doença, envolvidos na defesa reacionária do organismo.³¹ Entre os vários biomarcadores moleculares da resposta inflamatória, a Proteína C-Reativa (CRP, do inglês *C-Reactive Protein*) tem vindo a ganhar algum destaque tanto pela ampla gama de problemas de saúde em que pode ser requisitada, como pela evidência do seu mérito clínico.³⁵

Biologia e Função da Proteína C-Reativa (CRP)

A CRP é uma proteína de fase aguda, pertencente à família das proteínas pentraxinas, com 5 subunidades idênticas (homopentâmeros) dispostas, nos humanos, num formato circular planar ou discoide e com um peso molecular de 120 kDa.^{44,46,47} Esta molécula é sintetizada, principalmente, pelos hepatócitos como uma molécula homopentamérica denominada por Proteína C-reativa nativa, (nCRP), mas também por miócitos, macrófagos, endoteliócitos e adipócitos.⁴⁷ A CRP é inicialmente sintetizada na forma de monómeros, que posteriormente se agrupam num pentâmero a ser retido no retículo endoplasmático da célula de origem.

Nos hepatócitos, esta proteína mantém-se ligada a duas carboxilesterases, gp60a e gp50b, sendo libertada lentamente, em estado de repouso (não

inflamatório).^{42,49} No entanto, em resposta a citocinas pró-inflamatórias, principalmente a Interleucina-6 e, em menor grau, a Interleucina-1 Beta e o Fator de Necrose Tumoral Alfa, a ligação às carboxilesterases é reduzida e a secreção de nCRP é aumentada até um fator de 1000 vezes nos locais de infecção e inflamação.^{38,42,43}

Embora tradicionalmente seja utilizada como marcador de infecção e de eventos cardiovasculares, o papel ativo na resposta imune tem ganho relevância.³⁸ A CRP tem a capacidade de contribuir nos processos de apoptose induzida, fagocitose, expelção de óxido nítrico (NO), a via do complemento e a produção de citocinas.⁴⁹ Nos últimos anos, tem-se explorado em maior detalhe a distinção entre as isoformas da CRP, as suas funções específicas que as diferenciam e as potenciais aplicações clínicas.

Isoformas da CRP: nCRP e mCRP

É crucial reconhecer que a CRP existe em duas isoformas com propriedades biológicas distintas: a nCRP, que é a forma pentamérica encontrada na circulação (nativa), e a CRP monomérica (mCRP) proveniente da dissociação irreversível de uma molécula de nCRP nos locais de inflamação, em cada um dos seus 5 monómeros.⁴⁹ Na **Tabela 3** evidencia-se o contraste entre os efeitos de cada isoforma de CRP em vários processos biológicos.⁴²

Tabela 3. Comparação entre as funções biológicas das isoformas de CRP.

nCRP	mCRP
Ativa a via clássica do complemento	Promove a quimiotaxia e o recrutamento de leucócitos
Induz a fagocitose	Aumenta a produção de interleucina-8 e da proteína quimiotática de monócitos-1
Promove a apoptose	Pode atrasar a apoptose
Inibe a produção de NO	Induz a produção de NO

A nCRP pode ser vista como um agente com propensões pró-resolução: a ativação do complemento pela ligação ao C1q leva à eventual formação do complexo de ataque à membrana, que pode contribuir para a eliminação de detritos celulares; esta

molécula atua como uma opsonina, ligando-se a células apoptóticas e promovendo a sua fagocitose por macrófagos; a indução de apoptose de células inflamatórias como os neutrófilos limita a sua sobrevivência e, por consequência, a perpetuação da inflamação; a inibição do NO em células endoteliais impede que a sua produção excessiva resulte em danos tecidulares.^{36,48,49} Em contraposição, a forma dissociada (mCRP) possui um perfil pró-inflamatório mais pronunciado, atuando no recrutamento de leucócitos e na promoção de fatores pró-inflamatórios – como a interleucina-8, capaz de induzir a quimiotaxia nas células alvo (principalmente neutrófilos) – pelo que esta dissociação em mCRP contribui para a amplificação da resposta inflamatória.³⁸

Aplicações Clínicas: Infecções Bacterianas

A medição da CRP tem sido cada vez mais adotada na prática clínica, com uma lista crescente de aplicações clínicas.³⁶

No diagnóstico e monitorização de infecções bacterianas, esta revela-se uma ferramenta útil, uma vez que os seus níveis aumentam significativamente com a carga bacteriana e diminuem à medida que a infeção é tratada. A acrescentar a isto, como as infeções bacterianas geralmente provocam um aumento mais significativo nos níveis de CRP do que as infeções virais, a CRP pode ajudar a diferenciar entre as duas e informar as decisões de tratamento.^{42,47,49} Esta aplicação é especialmente relevante em infeções do trato respiratório, onde a distinção entre etiologias bacterianas e virais pode ser clinicamente desafiadora.

Vários estudos demonstraram que a utilização da CRP para orientar a prescrição de antibióticos em cuidados primários pode reduzir significativamente o uso desnecessário de antibióticos. Por exemplo, um estudo descobriu que a utilização de testes de CRP, no local de cuidados, em doentes com infeções agudas do trato respiratório, reduziu a prescrição de antibióticos de 516 para 397 em 1 000 participantes.³⁶ Esta redução na prescrição de antibióticos é crucial para combater a resistência antimicrobiana, um problema crescente de saúde pública.

Aplicações Clínicas: Doenças Cardiovasculares

Estudos epidemiológicos prospetivos, com períodos de acompanhamento entre 3 e 20 anos, demonstraram que uma única medição de *high-sensitivity C-Reactive*

Protein (hs-CRP) pode ser um forte preditor de eventos como enfarte do miocárdio, morte por doença cardíaca coronária, insuficiência cardíaca congestiva/sistólica, fibrilação auricular e morte súbita cardíaca, mesmo em indivíduos sem histórico prévio de doença cardiovascular. Isto deve-se à forte ligação deste biomarcador com a inflamação sistémica, a qual contribui para a formação, crescimento e eventual rutura das placas ateroscleróticas – causa principal deste tipo de eventos.^{41,42}

Ao mesmo tempo, estudos demonstraram que a CRP não só atua como um marcador, mas também pode ter um papel direto na patogénese da aterosclerose.⁴⁵ A CRP pode ligar-se à fosfocolina da lipoproteína de baixa densidade oxidada, aumentar a expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais, aumentar a captação do colesterol em macrófagos, inibir a expressão da sintase de NO em endoteliócitos da aorta e aumentar a expressão e atividade do inibidor-1 do ativador do plasminogénio. Estas ações somam para a disfunção endotelial, a formação de células espumosas e a instabilidade da placa.

Apesar da sua utilidade, a especificidade da CRP é relativamente baixa, logo a sua utilização como método de rastreio cardíaco permanece controversa.⁴² Adicionalmente, a CRP pode estar elevada em diversas outras condições, o que reforça a necessidade de uma interpretação cuidadosa dos seus níveis, considerando sempre o contexto clínico individual do paciente.^{36,40,42}

Aplicações Clínicas: Doenças Inflamatórias Crónicas

A CRP é amplamente usada como um biomarcador de doenças inflamatórias crónicas, permitindo monitorizar a atividade destas e a resposta ao tratamento. Destaca-se a utilidade em condições como a espondilite anquilosante, artrite juvenil crónica, doença de Still do adulto (sobretudo a forma monomérica), bronquiectasia, fibrose cística, doença inflamatória intestinal e a artrite reumatoide – na qual esta monitorização é particularmente útil, pois níveis elevados estão correlacionados com inflamação articular, dor e rigidez.^{47,48}

Estudos demonstram que a CRP pode ser utilizada para acompanhar a resposta ao tratamento com fármacos antirreumáticos modificadores da doença, incluindo os inibidores do recetor da IL-6, que demonstraram reduzir significativamente os níveis de CRP e melhorar os resultados clínicos em pacientes com artrite reumatoide.

Aplicações Clínicas: Outras patologias

Níveis elevados de CRP, tanto sérica como no líquido cefalorraquidiano, podem estar associados a prognósticos piores em várias condições neurológicas desde a hemorragia subaracnoide aneurismática, em que níveis elevados de CRP, após duas semanas (> 100 mg/L), podem prever resultados clínicos piores, incluindo vasoespasma cerebral secundário; à Doença de Parkinson, Doença de Alzheimer ou até epilepsia (especialmente em pacientes pediátricos).^{39,42}

Num contexto de doenças autoimunes, podemos observar potencial clínico da CRP na miocardite autoimune de Chagas, avaliando a progressão, disfunção cardíaca e remodelação. Na *diabetes mellitus* tipo 1, há uma possível relação com a obesidade subjacente com valores mais elevados de CRP e na púrpura de Henoch-Schönlein a CRP pode atuar como um biomarcador potencial para o envolvimento gastrointestinal.⁴²

Além de infeções bacterianas, nas quais a associação a CRP é mais frequente, está descrita na literatura a sua utilidade em algumas infeções virais, fúngicas e parasitárias, como a hepatite C, aspergilose invasiva e malária.⁴²

Níveis elevados de CRP podem também estar associados a um prognóstico mais preocupante em vários tipos de cancro.^{39,42} Um dos principais desafios na interpretação da CRP no cancro reside na existência de diferentes isoformas da proteína.^{42,45} Atualmente, a maioria dos testes laboratoriais mede apenas a nCRP, que é a forma predominante no soro. A mCRP, por outro lado, concretiza um papel mais direto e localizado na inflamação. A falta de testes comercialmente disponíveis para a mCRP limita a nossa compreensão da sua função no cancro. Estudos sugerem que a mCRP pode desempenhar um papel tanto na promoção, como na resolução da inflamação no microambiente tumoral, dependendo do contexto.^{39,45} Um objetivo para investigação futura será o desenvolvimento de testes que permitam distinguir e quantificar as diferentes isoformas da CRP, para compreender melhor o seu contributo na progressão do cancro.

Medição da CRP

Tendo em mente a gama de patologias para as quais o risco pode ser inferido através da medição de CRP, surge uma necessidade de métodos de deteção *point-of-*

care superiores, devido às limitações dos métodos atuais e às nuances na interpretação dos resultados.⁴⁷ Os testes *point-of-care* atuais, ou seja, métodos que nos permitam obter rapidamente resultados fora do laboratório tradicional, como a imunoturbidimetria e os testes de fluxo lateral, têm limites de detecção relativamente altos, em torno de 2 mg/L e 2,5 mg/L, respetivamente. Estes limites estão acima do limiar de 1 mg/L, que é considerado um indicador de risco. Isso significa que estes testes podem não detetar níveis reduzidos de CRP que já representam um risco para o paciente.⁴⁷

Conceito de Biossensores de CRP

Os biossensores de CRP representam uma área em rápido desenvolvimento, com o potencial de revolucionar o diagnóstico e monitorização de várias condições inflamatórias. Este texto explora o conceito de biossensores de CRP, destacando a sua importância, os princípios de funcionamento e as tecnologias emergentes.^{37,50} De momento, os ensaios laboratoriais padrão, como o ensaio imunoenzimático (ELISA) e os ensaios de imunoturbidimetria, são utilizados para medir os níveis de CRP. No entanto, estes métodos requerem frequentemente equipamentos de laboratório especializados e pessoal treinado, limitando a sua aplicabilidade em ambientes de cuidados de saúde descentralizados.

Define-se biossensores como dispositivos analíticos que combinam um elemento de biorreconhecimento com um transdutor físico-químico, para detetar e quantificar analitos específicos, em amostras biológicas.⁵⁰ A sua capacidade de fornecer detecção rápida, precisa e no local de cuidados, como no caso da CRP, tem potencial para melhorar os resultados dos pacientes, otimizar as estratégias de tratamento e reduzir os custos globais dos cuidados de saúde.^{37,50} À semelhança de outros sensores de parâmetros bioquímicos, como os da glicose, a vantagem principal é a conveniência de assegurar rapidamente a indicação de um estado patológico.

Principais Componentes³⁷:

- Elemento de Biorreconhecimento: Esta parte do biossensor é responsável pela ligação seletiva ao analito alvo. Pode ser um anticorpo, aptâmero, enzima, ácido nucleico, ou outra biomolécula com alta afinidade para o analito de interesse.

- Transdutor: O transdutor converte o evento de ligação biológica num sinal mensurável, como uma mudança na corrente elétrica, potencial, impedância, absorvância, fluorescência, ou ressonância de plasmão superficial.
- Processador de Sinal: O processador de sinal amplifica, processa e exibe o sinal do transdutor, fornecendo uma leitura quantitativa ou qualitativa da concentração do analito.

Quando a amostra contendo CRP entra em contacto com o biossensor, a CRP liga-se ao elemento de biorreconhecimento, desencadeando uma alteração mensurável num sinal físico ou químico.^{37,50} Esta alteração de sinal é então processada e convertida numa leitura da concentração de CRP.

Classes de Biossensores de CRP: Elétricos e Eletroquímicos

Diversos mecanismos de transdução podem ser utilizados em biossensores elétricos como os Transístores de Efeito de Campo (FETs), os Capacitadores Interdigitados (IDCs) e a Impedância Eletroquímica.

O princípio de funcionamento dos biossensores FET para deteção de CRP baseia-se na alteração das propriedades elétricas do transistor quando a CRP se liga ao biorreceptor imobilizado na sua superfície. Essa ligação pode modular a corrente elétrica que flui através do transistor ou o potencial de superfície do dispositivo, gerando um sinal que é proporcional à concentração de CRP na amostra.⁵⁰ *Noh et al. (2021)*⁴³ destacam que os biossensores FET podem detetar concentrações muito baixas de CRP, na ordem de picogramas por mililitro.

Os IDCs são dispositivos microeletrónicos que consistem em dois conjuntos de eléctrodos interligados, formando uma estrutura que se assemelha a um pente. A capacitância do dispositivo é influenciada pelas propriedades dielétricas do material entre os eléctrodos.⁵⁰ Nos biossensores de CRP baseados em IDCs, a superfície dos eléctrodos é modificada com um biorreceptor específico para a CRP, como um anticorpo ou aptâmero. A ligação da CRP ao biorreceptor altera as propriedades dielétricas do meio entre os eléctrodos, resultando numa mudança mensurável na capacitância do

dispositivo.⁴³ A grande área superficial dos IDCs aumenta a sensibilidade do sensor para detectar pequenas variações nas propriedades dielétricas, permitindo a detecção de baixas concentrações de CRP.⁴⁰ Os IDCs podem ser fabricados em microescala, tornando-os ideais para a construção de dispositivos miniaturizados e portáteis para uso em *point-of-care*.⁴³ A integração de IDCs em sistemas microfluídicos permite a automatização do processo de detecção e a análise de pequenas quantidades de amostra.³⁷

A impedância elétrica é a resistência que um circuito oferece à passagem de corrente alternada. Nos biossensores de impedância elétrica, a interação da CRP com o biorrecetor imobilizado no sensor altera a impedância do sistema. Essa alteração pode ser medida e correlacionada com a concentração de CRP na amostra.⁴⁷ A Espectroscopia de Impedância Eletroquímica (EIS) é uma técnica frequentemente utilizada em biossensores de impedância elétrica. A EIS mede a impedância do sistema em função da frequência, fornecendo informações sobre as propriedades elétricas da interface eletrodo/solução. A ligação da CRP ao biorrecetor altera a impedância, obtendo-se um espectro característico.⁴⁷ A EIS fornece informações detalhadas sobre as propriedades elétricas da interface eletrodo/solução, auxiliando na compreensão dos mecanismos de interação entre a CRP e o biorrecetor.⁴⁷

Classes de Biossensores de CRP: Óticos

Estes dispositivos aproveitam as propriedades óticas da interação entre a CRP e um biorreceptor, convertendo essa ligação num sinal ótico mensurável, segundo vários princípios de detecção.

A Ressonância Plasmônica de Superfície (SPR) é uma técnica sensível que mede as mudanças do índice de refração na superfície de um sensor metálico, quando a CRP se liga ao biorrecetor imobilizado. A ligação da CRP altera o ângulo de ressonância da luz polarizada, que é proporcional à concentração da proteína na amostra.⁴³

Embora similar à SPR, a Ressonância Plasmônica de Superfície Localizada (LSPR) utiliza nanopartículas metálicas para amplificar o sinal ótico. A ligação da CRP às nanopartículas induz uma mudança na cor ou na intensidade da luz dispersa, que pode ser detetada e correlacionada com a concentração da CRP.⁴³

Na Espectroscopia Raman Amplificada por Superfície (SERS), a técnica é espectroscópica e amplifica-se também o sinal Raman de moléculas adsorvidas na superfície de nanopartículas metálicas. A ligação da CRP às nanopartículas modifica o espectro Raman, permitindo a sua detecção e quantificação.⁴³

Os biossensores de fluorescência utilizam moléculas fluorescentes que emitem luz quando excitadas por uma fonte de luz. A ligação da CRP ao biorrecetor pode alterar a intensidade da fluorescência, permitindo a sua detecção.⁴⁰ Já os biossensores colorimétricos baseiam-se na mudança de cor de uma solução ou material em resposta à ligação da CRP. Essa mudança de cor pode ser detetada visualmente ou por meio de um espectrofotómetro.³⁷

Avanços Recentes e Tendências Futuras

Este campo está a testemunhar uma rápida evolução, impulsionada pelos avanços na nanotecnologia, ciência dos materiais e bioengenharia, destacando-se uma visão promissora das oportunidades que se avizinham. As tendências recentes e perspectivas futuras apontam para um diagnóstico mais preciso e acessível de condições inflamatórias, com impacto positivo na saúde pública e na qualidade de vida dos pacientes. Nesta secção, iremos examinar estas tendências futuras em detalhe, trazendo o foco para o potencial transformador dos biossensores de CRP.

Nas secções anteriores já se fez referência aos aptâmeros, partes integrantes dos aptassensores, contudo há que complementar o que foi aludido, de modo a rematar a sua relevância na evolução desta tecnologia. O uso de aptâmeros oferece várias vantagens em comparação com os anticorpos, os elementos de biorreconhecimento tradicionais.⁵⁰ Os aptâmeros são oligonucleótidos de cadeia simples (ADN ou ARN) que se ligam com alta afinidade e especificidade a determinados alvos moleculares, incluindo proteínas como a CRP.⁵⁰ Isto permite uma baixa resistência estérica e a capacidade de se ligarem a epítomos na CRP, inacessíveis a anticorpos maiores. Os aptâmeros podem ser facilmente modificados quimicamente para introduzir vários grupos funcionais para imobilização, rotulagem ou conjugação com outros materiais.⁵⁰ Esta versatilidade torna-os altamente adequados para a incorporação em diferentes plataformas de biossensores.

Um fator que tem sido chave na miniaturização destes dispositivos é o recurso a nanomateriais.^{37,40,50} Características como o rácio elevado de área de superfície em relação ao volume, condutividade aprimorada e a capacidade de interagir com biomoléculas à escala nanométrica, tornam-nos alvos de bastante investimento científico. As suas pequenas dimensões tornam-nos adequados para a integração em plataformas microfluídicas e dispositivos *lab-on-a-chip*.⁵⁰ Isto é especialmente vantajoso para o desenvolvimento de biossensores de CRP *point-of-care*, que podem fornecer resultados rápidos e precisos em ambientes com poucos recursos.

Os nanomateriais podem aumentar significativamente a sensibilidade dos biossensores de CRP, ao fornecer uma maior área de superfície para imobilização de biomoléculas, como anticorpos ou aptâmeros. Isto leva a um aumento do número de locais de ligação disponíveis para a CRP, resultando num sinal mais forte.⁵⁰ Por exemplo, os nanocompósitos de nanofibras de carbono e quitosana foram utilizados para modificar elétrodos impressos em tela em aptassensores eletroquímicos para CRP.⁴⁰ A incorporação destes nanocompósitos aumentou a cobertura superficial de aptâmeros em 5,9 vezes, levando a uma maior sensibilidade. A transdução do sinal também pode ser melhorada, como no caso das nanopartículas de ouro, que têm sido copiosamente utilizadas em SPR para melhorar a sensibilidade de deteção. Estas exibem propriedades óticas particulares que aumentam o sinal de SPR após a ligação da CRP à superfície do sensor.^{37,40,50}

Alguns exemplos específicos da aplicação de nanomateriais em biossensores de CRP incluem a utilização de Polímeros Impressos Molecularmente (MIPs) com nanopartículas metálicas bimetálicas (ouro-platina);⁴⁰ os pontos quânticos de grafeno, com propriedades fluorescentes, sendo utilizados como sondas de sinalização, oferecendo alta sensibilidade e capacidades multiplexadas;⁴⁰ e o uso de nanopartículas de ouro e prata em biossensores de espalhamento Raman amplificado pela superfície.

Desafios e Obstáculos

Os biossensores são uma tecnologia *cutting edge* para a deteção de CRP, oferecendo vantagens como facilidade de uso, resultados rápidos e requisitos mínimos de volume de amostra. Todavia, o desenvolvimento de biossensores de CRP ainda está

numa fase inicial e enfrenta várias barreiras, sejam estas económicas, tecnológicas ou logísticas.

Custos elevados de fabrico: O custo de produção dos biossensores de CRP ainda é um fator limitante para a sua disseminação. O desenvolvimento de biossensores, particularmente aqueles que empregam nanotecnologia, pode ser dispendioso, limitando a sua acessibilidade, especialmente em países em desenvolvimento. Os investigadores continuam a explorar o uso de materiais e técnicas de fabrico mais rentáveis para reduzir os custos de produção.^{37,40}

Estabilidade a longo prazo: Elementos de biorreconhecimento, como anticorpos e aptâmeros, podem ser suscetíveis à degradação ao longo do tempo, afetando a estabilidade e precisão do biossensor. Por exemplo, os aptâmeros de DNA podem degradar-se a temperaturas e pressões elevadas e não são estáveis à temperatura ambiente. Estão a ser desenvolvidos novos elementos de biorreconhecimento, tais como MIPs (Molecularly Imprinted Polymers), que oferecem maior estabilidade e durabilidade em comparação com anticorpos e aptâmeros. Os MIPs podem ser armazenados à temperatura ambiente e a sua atividade não se degrada a temperaturas e pressões elevadas, tornando-os uma alternativa promissora para biossensores de CRP.^{37,50}

Miniaturização e portabilidade: A miniaturização e portabilidade dos biossensores de CRP são essenciais para a sua utilização em *point-of-care*, como consultórios médicos e farmácias comunitárias. No entanto, a redução do tamanho dos dispositivos pode representar desafios em termos de sensibilidade e integração com outros sistemas eletrónicos. A microfluídica e a integração em microchips são abordagens promissoras para a miniaturização de biossensores de CRP.⁵⁰

Aprovação regulatória: O processo de aprovação pode ser complexo e oneroso, o que pode dificultar a entrada destes dispositivos no mercado. A colaboração entre pesquisadores, a indústria e agências reguladoras é essencial para agilizar o processo de aprovação e garantir a segurança e eficácia dos biossensores de CRP.⁴⁷

Conclusão

Os biossensores de CRP demonstram um potencial notável para revolucionar o diagnóstico e monitorização da inflamação. Com vantagens como a alta sensibilidade,

rapidez e portabilidade, esses dispositivos poderão facilitar a detecção precoce e o acompanhamento da CRP em diversos cenários clínicos. Avanços na nanotecnologia, na ciência dos materiais e em biologia sintética impulsionam a criação de biossensores mais práticos e convenientes, utilizando nanomateriais para aumentar a sensibilidade e especificidade, e miniaturização para uso em locais *point-of-care*. A pesquisa com aptâmeros como biorrecetores e a integração com tecnologias digitais prometem aprimorar ainda mais esses dispositivos.

Apesar dos desafios ainda existentes, é inegável o potencial para impactar positivamente a qualidade de vida dos pacientes. A sua eventual aplicação nas farmácias comunitárias poderá fortalecer o envolvimento do farmacêutico no acompanhamento de pacientes com doenças inflamatórias crônicas, contudo é uma realidade para a qual ainda há muito caminho a trilhar.

Tema 2 – Farmacoterapia Interventiva na Mucosite Oral em Pacientes Oncológicos

Introdução:

No mais recente Registo Oncológico Nacional⁵¹ (até ao mês de outubro de 2024), que “reflete a incidência e mortalidade por cancro, em Portugal, no ano de 2020”, verificaram-se a nível nacional 52 723 novos casos de tumores cancerígenos (qualquer topografia), sendo que desse total, 9 943 são habitantes do Porto. A FA, inserida num contexto comunitário, acompanha regularmente utentes oncológicos, os quais se deparam diariamente com complicações frequentes e debilitantes da terapia, sendo imprescindível o aconselhamento do farmacêutico para assegurar a qualidade de vida do utente.

Com o objetivo de contribuir para o conhecimento da equipa da FA sobre esta realidade e o leque de possíveis estratégias farmacoterapêuticas, realizei uma formação interna abordando a fisiopatologia, os fatores de risco, as manifestações clínicas e as opções de tratamento da Mucosite Oral (MO). Esta iniciativa visou capacitar a equipa para uma intervenção farmacêutica mais informada e eficaz no seguimento da população oncológica.

Mucosite Oral: Definição e Caracterização:

A MO é uma condição inflamatória que afeta as membranas mucosas da cavidade oral, caracterizada por eritema, edema, ulceração e dor. Esta complicação é frequentemente observada em pacientes submetidos à quimioterapia, radioterapia de cabeça e pescoço ou transplante de células hematopoiéticas.^{56,57,62} A fisiopatologia da MO envolve uma cascata enzimática complexa, iniciada pela ação citotóxica dos agentes antineoplásicos, nas células epiteliais da mucosa oral.^{56,58,62} Este processo induz a libertação de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α e a IL-1 β , que promovem os sintomas dolorosos associados à inflamação. Esta dor intensa acrescenta à dificuldade na alimentação e fala, havendo também um aumento do risco de infeções e o comprometimento da qualidade de vida dos pacientes.^{56,57}

A MO apresenta-se inicialmente como eritema da mucosa oral, progredindo para atrofia e ulceração, muitas vezes com formações pseudomembranosas.⁵⁷ As úlceras são caracterizadas por uma forma irregular e eritema periférico⁵⁷, e as mucosas não queratinizadas da mucosa bucal e labial, língua lateral e ventral, palato mole e pavimento da boca são as mais frequentemente afetadas.⁵⁷ Na MO induzida por radioterapia, as áreas afetadas correlacionam-se com o campo de radiação.⁵⁷

A patogênese da MO foi inicialmente descrita como uma lesão tecidual normal da mucosa, sendo unicamente consequência dos efeitos indiscriminados da radio- ou quimioterapia, nas células de rápida divisão dos tecidos em reposição – como a mucosa gastrointestinal. No entanto, estudos indicam que a lesão celular direta (quebras de dupla cadeia de DNA) só pode ser responsável por cerca de um terço da lesão observada.

Consequentemente, a complexidade da patogênese da lesão tecidual associada à terapia foi reconhecida e resumida num modelo que divide a sequência biológica em 5 grandes fases⁵⁷:

1. Iniciação: A radiação e/ou quimioterapia induzem danos celulares, o que promove a formação de espécies reativas de oxigênio dentro do epitélio basal e das células submucosas.
2. Aumento e ativação da regulação (resposta primária a danos): A ativação de fatores de transcrição leva à regulação positiva de citocinas pró-inflamatórias, moduladores de citocinas, moléculas de adesão e metaloproteinases de matriz. Isto leva ao desbaste do epitélio e à destruição da mucosa oral causada por lesão tecidual e morte celular.
3. Amplificação do sinal: Algumas das moléculas presentes nas fases anteriores têm a capacidade de potenciar a lesão tecidual.
4. Ulceração: A ulceração é a fase mais significativa da mucosite, pois é altamente sintomática para o doente. As úlceras são colonizadas por bactérias gram-positivas e gram-negativas presentes na cavidade oral. Os produtos do metabolismo bacteriano podem exagerar os danos na mucosa oral e estimular a libertação adicional de citocinas pró-inflamatórias.
5. Cicatrização: A cicatrização das lesões ulcerosas na mucosite oral é espontânea e requer uma série de processos biológicos que ocorrem na camada submucosa.

Os fatores de risco para a MO podem ser classificados como fatores relacionados com o paciente, relacionados com o tumor e relacionados com o tratamento. Entre os fatores relacionados com o paciente, constam-se: o sexo biológico, uma vez que o feminino está ligado a um risco superior de MO, possivelmente devido a parâmetros dosimétricos^{56,57,63}; a variabilidade genética, sobretudo nas vias de metabolização de fármacos, sinalização imunitária e mecanismos de reparação do DNA que podem influenciar o risco de MO⁶³; o estado de desempenho basal, ou seja, o nível de fraqueza ou estado de saúde geral do paciente, possuindo maior ou menor capacidade de resposta à terapia sem patologias subjacentes⁵⁷; e fatores como a idade, a higiene oral, o tabagismo e o índice de massa corporal, que têm evidências por vezes inconsistentes da influência na MO.⁵⁷ Entre os fatores relacionados com o tumor, destacam-se as hematologias malignas e os tumores germinais (neuroblastoma, nefroblastomas e retinoblastomas); e os protocolos com altas doses de metotrexato, daunorrubicina, doxorubicina, vimblastina, etopósido, bussulfano e citarabina, particularmente em doentes pediátricos.⁵³ Entre os fatores relacionados com o tratamento, englobam-se a dose, frequência e duração do tratamento, devido à exposição cumulativa da mucosa oral aos agentes nocivos.^{53,56,63}

Farmacoterapia Interventiva e a Missão do Farmacêutico

O farmacêutico, com o seu conhecimento diferenciado em farmacologia e farmacoterapia, reúne as condições para ter em conta a individualização do tratamento, a seleção dos agentes mais adequados para minimizar os sintomas, com o mínimo de efeitos prejudiciais, e a monitorização da efetividade e segurança da terapêutica.

As *guidelines* do MASCC/ISOO (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology*), NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) e ESMO (*European Society for Medical Oncology*) fornecem recomendações, baseadas na evidência, para a prevenção e tratamento da mucosite oral.^{57,58,62} O farmacêutico, ao ter domínio destas *guidelines*, pode ser vital na tomada de decisão clínica, garantindo que o tratamento seja otimizado para cada caso.

A intervenção farmacêutica na MO é crucial e abrange diversas vertentes. Pode-se orientar os pacientes sobre medidas preventivas, como a higiene oral adequada, a utilização de crioterapia e a hidratação adequada.^{53,55} Para o controlo e alívio dos

sintomas, o farmacêutico pode recomendar o uso de fármacos como analgésicos, anti-inflamatórios, antimicrobianos e agentes mucoprotetores.^{52,53,54,55} A educação do paciente também é essencial e o farmacêutico pode comunicar sobre o conceito da MO, os seus sintomas, as opções de tratamento e os possíveis efeitos colaterais, promovendo a adesão à terapêutica e o autocuidado. Por fim, deve-se realizar um acompanhamento que garanta a efetividade e a segurança do tratamento, identificando potenciais reações adversas e interações medicamentosas, e comunicando estas observações ao respetivo médico.⁵⁵

Agentes Farmacoterapêuticos

Anti-inflamatórios

Embora o dano lesivo seja desencadeado por ataques diretos ao DNA das células basais do epitélio, a inflamação desempenha um papel crítico na perpetuação e agravamento da MO. Tendo isto em mente, existem várias opções de fármacos anti-inflamatórios, com atividades específicas para diferentes etapas da cascata de sinalização.^{54,57}

Para a inibição de citocinas pró-inflamatórias, temos o exemplo da benzydameda, um anti-inflamatório não esteroide com ação anestésica e analgésica, capaz de inibir a produção de TNF- α e IL-1 β . A benzydamina está disponível em formulações tópicas, como enxaguantes bucais e *sprays*, e os regimes de dosagem variam de acordo com a formulação e a gravidade da mucosite. Os efeitos adversos são geralmente leves e transitórios, incluindo uma sensação de queimadura ou dormência na boca.⁵⁵ Na neutralização destas citocinas, também existem anticorpos monoclonais direcionados a alvos como o TNF- α , no entanto a sua utilização é limitada por preocupações de segurança.

Uma estratégia semelhante é a dos corticosteroides, como a dexametasona, que para além de inibir a expressão de citocinas pró-inflamatórias, atua a outros níveis da cascata, incluindo a inibição da fosfolipase A2, uma enzima que catalisa a hidrólise de fosfolípidos, originando o ácido araquidónico (um precursor de prostaglandinas e leucotrienos). São agentes potentes que podem ser administrados por via tópica, oral ou sistémica, dependendo da gravidade da mucosite. Os regimes de dosagem variam de

acordo com o corticosteroide específico e a gravidade da mucosite. Os potenciais efeitos adversos incluem candidíase oral, disgeusia, imunossupressão e alterações glicémicas.⁵³

Outros anti-inflamatórios não esteroides, como o ibuprofeno, o naproxeno e o diclofenac, inibem a produção de cicloxigenases, reduzindo a síntese de prostaglandinas, e consequentemente a inflamação e dor na MO.⁵³ Podem ser administrados por via oral ou tópica, em formulações como soluções orais ou géis. Os regimes de dosagem variam de acordo com o anti-inflamatório específico e a gravidade da mucosite. Os potenciais efeitos adversos incluem irritação gástrica, úlceras pépticas e disfunção renal.⁵³

Diversos estudos clínicos têm avaliado a eficácia e segurança de agentes anti-inflamatórios na MO. Por exemplo, *Colella et al. (2023)*⁵⁵ reportaram que a benzidamina, na forma de colutório, proporcionou alívio da dor e redução da necessidade de analgesia em pacientes com MO induzida por quimioterapia.

Antimicrobianos

O controlo da colonização microbiana na MO é prioritário, especialmente em pacientes imunocomprometidos, pois a mucosa oral danificada torna-se mais suscetível à invasão por microrganismos oportunistas. A proliferação bacteriana e fúngica pode agravar a inflamação, prolongar o tempo de cicatrização e aumentar o risco de infeções secundárias, como a candidíase oral e infeções bacterianas mais graves.^{54,59,61,64}

Em pacientes imunocomprometidos, a capacidade de combater infeções está condicionada, tornando-os mais vulneráveis a complicações infecciosas. A MO, por si só, já causa desconforto e dor, e a presença de infeções secundárias pode agravar significativamente o quadro clínico, levando à necessidade de internamento, uso de antibióticos sistémicos ou, em casos mais graves, pode até comprometer a continuidade do tratamento oncológico.

Este controlo pode ser alcançado através de medidas de higiene oral rigorosas, incluindo a escovagem frequente dos dentes com escovas de cerdas macias, o uso de fio ou fita dentária não cortante e a utilização de colutórios antissépticos, como a clorexidina.^{53,55} Esta, por sua vez, é eficaz contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, bem como contra alguns fungos. Atua pela interferência na osmorregulação da célula bacteriana e na produção metabólica de energia, aproveitando-se da atração

entre esta molécula positivamente carregada e a superfície celular negativamente carregada. Em concentrações mais elevadas, ocorre uma desintegração da membrana, resultando na lise celular do patógeno. Os efeitos adversos mais comuns incluem alteração do paladar, descoloração dentária e, raramente, reações alérgicas.^{53,55}

A nistatina é um antifúngico poliénico que atua ligando-se ao ergosterol na membrana celular dos fungos, aumentando a sua permeabilidade e levando à sua morte. É particularmente eficaz contra *Candida albicans*, o agente causador mais comum da candidíase oral. A nistatina está disponível em formulações tópicas, como suspensões orais e pastilhas, e os regimes de dosagem variam de acordo com a formulação e a gravidade da infeção. Os efeitos adversos são geralmente leves e incluem náuseas, vômitos e diarreia.⁵⁵

Outro antifúngico polénico é a anfotericina B, com amplo espectro de ação, eficaz contra *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* e outros fungos. É utilizada em casos de MO com infeção fúngica grave ou quando a nistatina não é eficaz. A anfotericina B pode ser administrada por via tópica, em formulações como suspensões orais e pastilhas, ou por via sistémica, em casos mais graves. Os efeitos adversos da anfotericina B sistémica podem ser significativos, incluindo nefrotoxicidade, febre, calafrios e reações alérgicas.⁵⁵ *Colella et al. (2023)*⁵⁵ relatam que a clorexidina em colutório reduziu a colonização microbiana e a gravidade da mucosite em pacientes submetidos a quimioterapia.

Analgésicos e Anestésicos

A dor intensa característica da MO pode levar à desnutrição, desidratação e comprometimento do estado geral do paciente, podendo inclusive interromper o tratamento antineoplásico. Para o controlo da dor, diferentes classes de analgésicos e anestésicos podem ser utilizadas, com abordagens que variam de acordo com a intensidade da dor e as necessidades individuais do paciente.

Os analgésicos tópicos, como a lidocaína e a benzidamina (já referida nos anti-inflamatórios), proporcionam alívio da dor local através do bloqueio dos canais de sódio e da inibição da síntese de prostaglandinas, respetivamente.^{53,55} Estes fármacos estão disponíveis em formulações como enxaguantes bucais, géis e sprays, e podem ser

aplicados diretamente nas lesões da mucosa oral. Os efeitos adversos são geralmente leves e incluem sensação de queimadura ou dormência na boca.

Os opioides, como a morfina, atuam ligando-se aos recetores opioides no sistema nervoso central, inibindo a transmissão da dor. Podem ser administrados por via oral, intravenosa ou subcutânea, e os regimes de dosagem devem ser individualizados de acordo com a intensidade da dor e a resposta do paciente. Os efeitos adversos mais comuns incluem náuseas, vômitos, obstipação e sonolência. Em casos de dor grave ou refratária aos analgésicos tópicos e anti-inflamatórios não esteroides, os opioides podem ser uma opção terapêutica importante.^{53,57}

Todavia, em Portugal o uso de opioides exige atenção e responsabilidade por parte do farmacêutico, dada a sua potência e potencial para dependência e abuso. Tratam-se de substâncias controladas e sujeitas à legislação específica, nomeadamente o Decreto-Lei n.º 15/93, que regula a sua prescrição, dispensa e uso. O farmacêutico deve estar familiarizado com as regras de prescrição, incluindo as doses máximas permitidas, a duração do tratamento e as exigências para receitas médicas.⁶⁵

Mucoprotetores

Os agentes mucoprotetores são substâncias que formam uma barreira protetora sobre a mucosa oral, reduzindo a irritação e promovendo a cicatrização em casos de MO.⁵⁵ Eles atuam como uma camada física que protege a mucosa danificada do contato com agentes irritantes, como alimentos ácidos ou condimentados, e da ação de enzimas digestivas presentes na saliva. Além disso, os agentes mucoprotetores podem estimular a regeneração tecidual e acelerar o processo de cicatrização.

Entre os principais utilizados na MO, destacam-se o sucralfato, o gel de ácido hialurónico e compostos à base de plantas.^{55,58}

O sucralfato é um sal de alumínio, derivado da sacarose sulfatada, que forma um complexo adesivo com as proteínas da mucosa oral, criando uma barreira protetora, reduzindo a dor. É administrado por via tópica, na forma de suspensão oral ou pastilhas. Os efeitos adversos são geralmente leves, incluindo constipação e náuseas.

O gel de ácido hialurónico é um polissacarídeo natural que atua como um lubrificante e hidratante da mucosa oral, que é aplicado topicamente nas lesões da mucosa oral. Os efeitos adversos são raros, com possibilidade de reação alérgica.

Compostos à base de plantas, como o extrato de camomila e o gel de aloe vera, têm sido utilizados na MO pelas suas propriedades anti-inflamatórias, cicatrizantes e analgésicas. Estes compostos podem ser aplicados topicamente nas lesões da mucosa oral, em formulações como soluções orais, géis ou comprimidos. Os efeitos adversos são geralmente leves e incluem reações alérgicas. A evidência clínica para o uso de camomila e gel de aloe vera no tratamento da MO induzida por quimioterapia é promissora, mas ainda limitada. A camomila, rica em compostos bioativos como flavonóides e terpenos, possui propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes que podem auxiliar na redução da inflamação e na proteção da mucosa oral contra os danos causados pelos agentes antineoplásicos.⁵⁵ Estudos têm demonstrado que a camomila pode reduzir a incidência e a gravidade da MO, especialmente quando utilizada em combinação com a crioterapia.⁵⁵

O gel de aloe vera, obtido a partir das folhas da planta *Aloe vera*, contém diversos compostos bioativos, como polissacarídeos, aminoácidos e vitaminas, que conferem propriedades anti-inflamatórias, cicatrizantes e imunomoduladoras.⁵⁵ Estudos têm sugerido que o gel de aloe vera pode acelerar a cicatrização da mucosa oral, reduzir a dor e a inflamação e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com MO.⁵⁵

Apesar das evidências promissoras, é importante ressaltar que nem todos os estudos renderam correlações indicativas de efeito terapêutico, e que mais estudos clínicos com maior número de participantes são necessários para confirmar a eficácia da camomila e do gel de aloe vera no tratamento da MO.⁵⁵ O farmacêutico deve manter-se atualizado sobre as evidências científicas disponíveis e avaliar criticamente a utilização destes agentes no contexto individual de cada paciente.

Prevenção

Há uma base científica que suporta a implementação de medidas preventivas, de modo a reduzir apreciavelmente a incidência e gravidade da MO. A higiene oral adequada, com escovação frequente dos dentes com escovas de cerdas macias, uso de fio dentário e colutórios sem álcool, é fundamental para remover placa bacteriana e restos alimentares, reduzindo o risco de infecções.⁵⁷ A crioterapia, que consiste na aplicação de gelo ou água gelada na cavidade oral antes, durante e após a quimioterapia,

pode provocar vasoconstrição local e reduzir a concentração do fármaco na mucosa oral, minimizando os danos teciduais.^{52,55,57}

O aconselhamento sobre hábitos alimentares e estilo de vida saudáveis, como a ingestão de alimentos ricos em vitaminas e minerais, a hidratação adequada e a abstinência de tabaco e álcool, também contribui para a prevenção da mucosite oral.^{53,55,57}

O microbioma, tanto oral como intestinal, aparenta ter uma influência sobre o tratamento da MO. Diversos estudos pré-clínicos e clínicos demonstram os benefícios dos probióticos na MO.⁵⁴ Um estudo clínico com pacientes submetidos a um transplante alogénico de células hematopoiéticas revelou que a abundância relativa de *Lactobacillus*, na fase inicial da MO, estava associada a uma menor duração da ulceração.^{54,55} Uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados controlados concluiu que os probióticos, particularmente os baseados em *Lactobacillus*, reduzem significativamente a incidência e a gravidade da MO induzida pelo tratamento do cancro.⁶⁰ Os probióticos são geralmente considerados seguros e bem tolerados, tornando-os uma opção terapêutica atrativa para a MO.

Partindo disto, podemos considerar a utilização de probióticos profilaticamente, iniciando a administração de probióticos, preferencialmente estirpes de *Lactobacillus spp.* antes do início do tratamento oncológico pode ajudar a modular a microbiota e prevenir a MO. Os probióticos podem ser administrados oralmente na forma de suplementos ou através do consumo de alimentos ricos em probióticos.

Conclusão

A MO continua a ser uma complicação debilitante do tratamento do cancro, por vezes, interferindo com o curso da terapia oncológica. O conteúdo explorado enfatiza a natureza multifacetada da MO e destaca o papel crucial da farmacoterapia interventiva na sua gestão. Na Farmácia Alves, a exposição deste tema aos colaboradores permitiu uma maior segurança em futuros aconselhamentos de utentes oncológicos, construindo precedentes para que um indivíduo possa confiar no farmacêutico, para ter uma influência positiva na sua saúde e qualidade de vida.

Conclusão global

No final destes meses de formação prática, no campo, em que estive exposto a cenários imprevisíveis aos quais somente as *soft skills* e o conhecimento adquiridos neste percurso académico me prepararam, verifico verdadeiramente que só encarando o desafio diário da profissão e, com muitos erros à mistura, é que se evolui. A vontade de aprender vem “de mão dada” com a humildade de errar e admitir que ainda temos muito que andar, porém sempre disposto a fazer esse caminho. Retirei de cada detalhe relatado um momento de aprendizagem, seja essa no estrangeiro a testar a minha adaptabilidade e autonomia, fazendo crescer ao mesmo tempo o meu sentido de cultura e a ganhar termos de comparação para valorizar não só realidades diferentes, mas também a nossa própria portuguesa e portuense.

As atividades e temas abordados (e não abordados) foram momentos de pesquisa profunda, da qual retirei muita informação que carrego para o meu futuro enquanto farmacêutico, e que servirão de base para fazer evoluir e aplicar esse conhecimento para o benefício da comunidade.

A Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto será sempre o meio onde entrei como criança e me vinguei como adulto e, por isso, será sempre uma parte formadora e inseparável da minha identidade, assim como todas as pessoas que me acompanharam e deram vida a esta instituição.

Bibliografija

1. Klinička Bolnica Dubrava (n.d.) – *Povijest i Razvoj* – Retrieved from September 9, 2024, available from [<https://www.kbd.hr/o-nama/povijest-i-razvoj/>].
2. Klinička Bolnica Dubrava (n.d.) – *Bolnicka Ljekarna, Djelatnici* – Retrieved from September 9, 2024, available from [<https://www.kbd.hr/odjeli-zavodi-klinike/bolnicka-ljekarna/djelatnici/>].
3. Tokalić R, Viđak M, Kaknjo MM, Marušić A. Antifragility of healthcare systems in Croatia and Bosnia and Herzegovina: Learning from man-made and natural crises. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;9:100216.
4. Klinička Bolnica Dubrava (n.d.) – *Klinička farmacija* – Retrieved from September 9, 2024, available from [<https://www.kbd.hr/odjeli-zavodi-klinike/bolnicka-ljekarna/djelatnosti-centralne-bolnicke-ljekarne/klinicka-farmacija/>].
5. Pai MP, Momary KM, Rodvold KA. Antibiotic Drug Interactions. *Medical Clinics of North America*. 2006;90(6):1223-55.
6. Mar PL, Horbal P, Chung MK, Dukes JW, Ezekowitz M, Lakkireddy D, et al. Drug Interactions Affecting Antiarrhythmic Drug Use. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022;15(5):e007955.
7. Cubeddu LX. QT prolongation and fatal arrhythmias: a review of clinical implications and effects of drugs. *Am J Ther*. 2003;10(6):452-7.
8. Karvouniaris M, Almyroudi MP, Abdul-Aziz MH, Blot S, Paramythiotou E, Tsigou E, et al. Novel Antimicrobial Agents for Gram-Negative Pathogens. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(4).
9. Principe L, Lupia T, Andriani L, Campanile F, Carcione D, Corcione S, et al. Microbiological, Clinical, and PK/PD Features of the New Anti-Gram-Negative Antibiotics: β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitors in Combination and Cefiderocol-An All-Inclusive Guide for Clinicians. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(4).
10. Yahav D, Giske CG, Grāmatniece A, Abodakpi H, Tam VH, Leibovici L. New β -Lactam- β -Lactamase Inhibitor Combinations. *Clin Microbiol Rev*. 2020;34(1).
11. Zhanel GG, Mansour C, Mikolayanko S, Lawrence CK, Zelenitsky S, Ramirez D, et al. Cefepime–Taniborbactam: A Novel Cephalosporin/ β -Lactamase Inhibitor Combination. *Drugs*. 2024.
12. Agarwala A, Asim R, Ballantyne CM. Oral PCSK9 Inhibitors. *Curr Atheroscler Rep*. 2024;26(5):147-52.

13. Coppinger C, Movahed MR, Azemawah V, Peyton L, Gregory J, Hashemzadeh M. A Comprehensive Review of PCSK9 Inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2022;27:10742484221100107.
14. Péč MJ, Benko J, Jurica J, Péčová M, Samec M, Hurtová T, et al. The Anti-Thrombotic Effects of PCSK9 Inhibitors. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023;16(9).
15. Wang X, Wen D, Chen Y, Ma L, You C. PCSK9 inhibitors for secondary prevention in patients with cardiovascular diseases: a bayesian network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):107.
16. Zaher EA, Patel P, Atia G, Sigdel S. Distal Esophageal Spasm: An Updated Review. *Cureus.* 2023;15(7):e41504.
17. Scarpellini E, Broeders B, Schol J, Santori P, Addarii M, Boccuto L, et al. The Use of Peppermint Oil in Gastroenterology. *Curr Pharm Des.* 2023;29(8):576-83.
18. Patel DA, Yadlapati R, Vaezi MF. Esophageal Motility Disorders: Current Approach to Diagnostics and Therapeutics. *Gastroenterology.* 2022;162(6):1617-34.
19. Kim YS, Kim JW, Ha NY, Kim J, Ryu HS. Herbal Therapies in Functional Gastrointestinal Disorders: A Narrative Review and Clinical Implication. *Front Psychiatry.* 2020;11:601.
20. Observatório Português dos Sistemas de Saúde (Ana Escoval *et. al*) – *Relatório de Primavera 2022* – Retrieved from September 16, 2024, available from [<https://www.opssaude.pt/relatorios/relatorio-de-primavera-2022/>].
21. Associação Nacional das Farmácias (n.d.) – *Livro Branco das Farmácias Portuguesas* – Retrieved from September 16, 2024, available from [<https://www.livrobrancodasfarmaciasportuguesas.pt/o-livro-branco/>].
22. INFARMED (n.d.) – *Situações Passíveis de Automedicação* – Retrieved from September 16, 2024, available from [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Lista_de_situacoes.pdf/5b4d00e7-1496-4a9c-841f-0c53d7464adb].
23. Pharmacy Research UK (n.d.) – *Community Pharmacy Management of Minor Illness* – Retrieved from September 16, 2024, available from [<http://pharmacyresearchuk.org/our-research/our-projects/the-minor-ailment-study-mina/>].
24. Félix J, Ferreira D, Afonso-Silva M, et al. Social and economic value of Portuguese community pharmacies in health care. *BMC Health Serv Res.* 2017;17(1):606. Published 2017 Aug 29. doi:10.1186/s12913-017-2525-4

25. Johnston CB, Dagar M. Osteoporosis in Older Adults. *Med Clin North Am.* 2020;104(5):873-84.
26. DGS. Norma nº 001/2010 (n.d.) – *Prescrição da Osteodensitometria na Osteoporose do Adulto.* 2010 – Retrieved from September 18, 2024, available from [\[https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/prescricao-da-osteodensitometria-na-osteoporose-do-adulto.pdf\]](https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/prescricao-da-osteodensitometria-na-osteoporose-do-adulto.pdf).
27. DGS. Norma nº 027/2011 - *Tratamento Farmacológico da Osteoporose Pós-menopáusica.* 2011 – Retrieved from September 18, 2024, available from [\[https://normas.dgs.min-saude.pt/2011/09/29/tratamento-farmacologico-da-osteoporose-pos-menopausica/\]](https://normas.dgs.min-saude.pt/2011/09/29/tratamento-farmacologico-da-osteoporose-pos-menopausica/).
28. Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, Cooper C, Edwards J, Gittoes NJL, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Archives of Osteoporosis.* 2022;17(1):58.
29. Arceo-Mendoza RM, Camacho PM. Postmenopausal Osteoporosis: Latest Guidelines. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50(2):167-78.
30. Aibar-Almazán A, Voltes-Martínez A, Castellote-Caballero Y, Afanador-Restrepo DF, Carcelén-Fraile MDC, López-Ruiz E. Current Status of the Diagnosis and Management of Osteoporosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(16).
31. Fontes-Carvalho R, Marques Silva P, Rodrigues E, Araújo F, Gavina C, Ferreira J, et al. Practical guide for the use of PCSK9 inhibitors in Portugal. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English edition).* 2019;38(6):391-405.
32. European Medicines Agency (n.d.) – *Praluent Overview* – Retrieved from September 13, 2024, available from [\[https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/praluent\]](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/praluent).
33. European Medicines Agency (n.d.) – *Repatha Overview* – Retrieved from September 13, 2024, available from [\[https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/repatha\]](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/repatha).
34. European Medicines Agency (n.d.) – *Leqvio Overview* – Retrieved from September 13, 2024, available from [\[https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/leqvio\]](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/leqvio).
35. National Cancer Institute (n.d.) – *Dictionary of Cancer Terms* – Retrieved from September 27, 2024, available from [\[https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/biomarker\]](https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/biomarker).

36. Plebani M. Why C-reactive protein is one of the most requested tests in clinical laboratories? *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2023;61(9):1540-5.
37. Balayan S, Chauhan N, Rosario W, Jain U. Biosensor development for C-reactive protein detection: A review. *Applied Surface Science Advances*. 2022;12:100343.
38. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein *. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(47):48487-90.
39. Hart PC, Rajab IM, Alebraheem M, Potempa LA. C-Reactive Protein and Cancer-Diagnostic and Therapeutic Insights. *Front Immunol*. 2020;11:595835.
40. Khanmiri HH, Yazdanfar F, Mobed A, Rezamohammadi F, Rahmani M, Haghgouei T. Biosensors; noninvasive method in detection of C-reactive protein (CRP). *Biomed Microdevices*. 2023;25(3):27.
41. Melnikov I, Kozlov S, Saburova O, Avtaeva Y, Guria K, Gabbasov Z. Monomeric C-Reactive Protein in Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Advances and Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3).
42. Mouliou DS. C-Reactive Protein: Pathophysiology, Diagnosis, False Test Results and a Novel Diagnostic Algorithm for Clinicians. *Diseases*. 2023;11(4).
43. Noh S, Kim J, Kim G, Park C, Jang H, Lee M, et al. Recent Advances in CRP Biosensor Based on Electrical, Electrochemical and Optical Methods. *Sensors (Basel)*. 2021;21(9).
44. Organization VaMNISGWH. C-reactive protein concentrations as a marker of inflammation or infection for interpreting biomarkers of micronutrient status 2014.
45. Pastorello Y, Carare RO, Banescu C, Potempa L, Di Napoli M, Slevin M. Monomeric C-reactive protein: A novel biomarker predicting neurodegenerative disease and vascular dysfunction. *Brain Pathol*. 2023;33(6):e13164.
46. Patel SMNAGBC. C Reactive Protein StatPearls: StatPearls Publishing; 2023; Retrieved from September 27, 2024, available from [\[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441843/\]](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441843/).
47. Pohanka M. Diagnoses Based on C-Reactive Protein Point-of-Care Tests. *Biosensors (Basel)*. 2022;12(5).
48. Pope JE, Choy EH. C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(1):219-29.
49. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Frontiers in Immunology*. 2018;9.
50. Tang MQ, Xie J, Rao LM, Kan YJ, Luo P, Qing LS. Advances in aptamer-based sensing assays for C-reactive protein. *Anal Bioanal Chem*. 2022;414(2):867-84.

51. RON. Registo Oncológico Nacional de Todos os Tumores na População Residente em Portugal, em 2020. Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil - EPE, ed. Porto, 2023. Retrieved from October 12, 2024, available from [<https://ron.min-saude.pt/pt/biblioteca/publicacoes-ron/ron-2020/>]
52. Al-Rudayni AHM, Gopinath D, Maharajan MK, Veettil SK, Menon RK. Efficacy of Oral Cryotherapy in the Prevention of Oral Mucositis Associated with Cancer Chemotherapy: Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Curr Oncol*. 2021;28(4):2852-67.
53. Brown TJ, Gupta A. Management of Cancer Therapy-Associated Oral Mucositis. *JCO Oncol Pract*. 2020;16(3):103-9.
54. Bruno JS, Al-Qadami GH, Laheij A, Bossi P, Fregnani ER, Wardill HR. From Pathogenesis to Intervention: The Importance of the Microbiome in Oral Mucositis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9).
55. Colella G, Boschetti CE, Vitagliano R, Colella C, Jiao L, King-Smith N, et al. Interventions for the Prevention of Oral Mucositis in Patients Receiving Cancer Treatment: Evidence from Randomised Controlled Trials. *Curr Oncol*. 2023;30(1):967-80.
56. Cronshaw M, Parker S, Anagnostaki E, Mylona V, Lynch E, Grootveld M. Photobiomodulation and Oral Mucositis: A Systematic Review. *Dent J (Basel)*. 2020;8(3).
57. Elad S, Yarom N, Zadik Y, Kuten-Shorrer M, Sonis ST. The broadening scope of oral mucositis and oral ulcerative mucosal toxicities of anticancer therapies. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):57-77.
58. Kusiak A, Jereczek-Fossa BA, Cichońska D, Alterio D. Oncological-Therapy Related Oral Mucositis as an Interdisciplinary Problem-Literature Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(7).
59. Lee CT, Galloway TJ. Pathogenesis and Amelioration of Radiation-Induced Oral Mucositis. *Curr Treat Options Oncol*. 2022;23(3):311-24.
60. Liu YC, Wu CR, Huang TW. Preventive Effect of Probiotics on Oral Mucositis Induced by Cancer Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21).
61. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clinical Nutrition*. 2021;40(5):2898-913.
62. Pai MP, Momary KM, Rodvold KA. Antibiotic Drug Interactions. *Medical Clinics of North America*. 2006;90(6):1223-55.
63. Patel P, Robinson PD, Baggott C, Gibson P, Ljungman G, Massey N, et al. Clinical practice guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in pediatric cancer and

hematopoietic stem cell transplant patients: 2021 update. Eur J Cancer. 2021;154:92-101.

64. Singh V, Singh AK. Oral mucositis. Natl J Maxillofac Surg. 2020;11(2):159-68.

65. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, *“Define o regime jurídico aplicável ao tráfico e consumo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas e revê a legislação de combate à droga.”* Diário da República, 1.ª Série-A, n.º 18, de 22-01-1993.

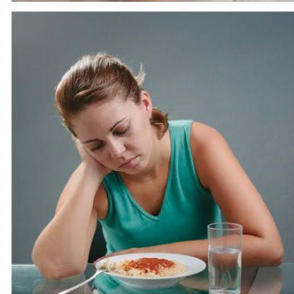
Anexos

Anexo 1. Apresentação “Farmacoterapia Interventiva na Mucosite Oral em Pacientes Oncológicos”.



Sintomatologia

Causa dor, dificuldade na alimentação, fala e deglutição, comprometendo a qualidade de vida e a adesão ao tratamento oncológico.^{2,4}



O nosso papel

O farmacêutico comunitário tem um papel importante na prevenção e manejo da mucosite oral, orientando os pacientes e recomendando tratamentos adequados.

A incidência varia de acordo com o tipo de tratamento e fatores de risco do paciente, podendo chegar a 90% em alguns cânceres específicos.^{4,6}

Fisiopatologia

- A mucosite oral é desencadeada pela ação citotóxica dos agentes antineoplásicos nas células da mucosa oral.⁸
- O processo inflamatório envolve a liberação de citocinas e mediadores inflamatórios, levando à ulceração e dor.^{7,8}
- A gravidade da mucosite depende da intensidade do tratamento, do estado geral do paciente e de fatores individuais.



5

Farmacoterapia

Anti-inflamatórios

- Ibuprofeno
- Naproxeno
- Diclofenac
- Inibem a produção de ciclooxigenases, reduzindo a síntese de prostaglandinas, e consequentemente a inflamação e dor^{4,6}

Anestésicos Tópicos⁶

- Benzidamida
- Lidocaína
- Proporcionam alívio da dor local através do bloqueio dos canais de sódio e da inibição da síntese de prostaglandinas, respetivamente. Estes fármacos estão disponíveis em formulações como colutórios, géis e sprays, e podem ser aplicados diretamente nas lesões da mucosa oral^{4,6}

Antimicrobianos⁶

- A presença de infeções secundárias pode agravar significativamente o quadro clínico, levando à necessidade de internamento, uso de antibióticos locais e sistémicos
- Clorexidina
- Nistatina
- Anfotericina B^{4,6}

6

Farmacoterapia

Mucoprotetores

- Sucralfato
- Ácido hialurônico
- Remédios naturais como extratos de camomila e géis de aloe vera^{2,4,5}

Probióticos

- Uso profilático com estirpes de *Lactobacillus* spp. antes do tratamento oncológico^{3,9}
- Suplementos ou alimentos ricos em probióticos



7

Medidas Não Farmacológicas

Reforçar a importância da higiene oral, com escovação com cerdas macias, fio dentário não cortante e colutório sem álcool.

A crioterapia ou aplicação de gelo/água gelada antes, durante e após o tratamento provoca vasoconstrição local. Isto reduz a concentração dos fármacos na cavidade oral, diminuindo dano tecidual.¹

Ingerir alimentos suaves, cozidos ou empapados com reforços nutritivos. Não esquecer a hidratação adequada e abstinência de álcool e tabaco.^{2,10}

8



Resumo

- **Educação:** Informar os pacientes sobre a mucosite oral, os seus sintomas e as opções de tratamento.
- **Prevenção:** Reforçar a importância da higiene oral, da crioterapia e de hábitos alimentares saudáveis.
- **Recomendação:** Sugerir medicamentos e produtos não medicamentosos para o alívio dos sintomas.
- **Monitorização:** Acompanhar a evolução da mucosite, identificar efeitos adversos e interagir com a equipa médica.

9

Bibliografia

1. Al-Rudayni AHM, Gopinath D, Mahajan MK, Veetil SK, Menon RK. Efficacy of Oral Cryotherapy in the Prevention of Oral Mucositis Associated with Cancer Chemotherapy: Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Curr Oncol*. 2021;28(4):2852-67.
2. Brown TJ, Gupta A. Management of Cancer Therapy-Associated Oral Mucositis. *JCO Oncol Pract*. 2020;16(3):103-9.
3. Bruno JS, Al-Qadami GH, Lahelji A, Bossi P, Fregnani ER, Wardill HR. From Pathogenesis to Intervention: The Importance of the Microbiome in Oral Mucositis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9).
4. Colella G, Boschetti CE, Vitagliano R, Colella C, Jiao L, King-Smith N, et al. Interventions for the Prevention of Oral Mucositis in Patients Receiving Cancer Treatment: Evidence from Randomised Controlled Trials. *Curr Oncol*. 2023;30(1):967-80.
5. Cronshaw M, Parker S, Anagnostaki E, Mylona V, Lynch E, Grootveld M. Photobiomodulation and Oral Mucositis: A Systematic Review. *Dent J (Basel)*. 2020;8(3).
6. Elad S, Yarom N, Zadik Y, Kuten-Shorrer M, Sonis ST. The broadening scope of oral mucositis and oral ulcerative-mucosal toxicities of anticancer therapies. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):57-77.
7. Kusiak A, Jereczek-Fossa BA, Cichońska D, Alterio D. Oncological-Therapy Related Oral Mucositis as an Interdisciplinary Problem-Literature Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(7).
8. Lee CT, Galloway TJ. Pathogenesis and Amelioration of Radiation-Induced Oral Mucositis. *Curr Treat Options Oncol*. 2022;23(3):311-24.
9. Liu YC, Wu CR, Huang TW. Preventive Effect of Probiotics on Oral Mucositis Induced by Cancer Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21).
10. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelmy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clinical Nutrition*. 2021;40(5):2898-913.



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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