U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

David Rafael Cordeiro Ferreira

M

2023-2024

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Relatório de Estágio Curricular

David Rafael Cordeiro Ferreira

Národný Ústav Detských Chorôb
Janeiro a abril de 2024

Farmácia Moreno
Maio a Agosto de 2024

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

Orientador: Professora Doutora Manuela Morato
Monitor Farmácia Hospitalar: PharmDr. Katarina Šumská
Monitor Farmácia Comunitária: Doutor João Almeida

Outubro de 2024

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 24 de Outubro de 2024

David Rafael Cordeiro Ferreira

Resumo

De modo a completar o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, os estudantes têm a oportunidade de contactar de perto com a realidade da profissão farmacêutica e aplicar no seu estágio curricular os conhecimentos obtidos ao longo dos cinco anos. Deste modo, o presente relatório foi elaborado tendo em conta a experiência do meu estágio, que decorreu de janeiro a agosto de 2024, tendo sido dividido em duas áreas da profissão farmacêutica: de janeiro a abril (3 meses), realizei o meu estágio em Farmácia Hospitalar num hospital pediátrico, o Národný ústav detských chorôb em Bratislava, na Eslováquia, no âmbito do programa Erasmus+; de maio a agosto (3 meses) ingressei na Farmácia Moreno, no Porto, onde realizei o meu estágio em Farmácia Comunitária.

No decorrer do estágio em Farmácia Hospitalar, tive oportunidade de ser parte ativa em diversas atividades de interesse como a dispensação e validação de prescrições para os diferentes departamentos do hospital, a preparação de medicamentos manipulados, auxílio na preparação de soluções estéreis, nutrição parentérica total e ainda auxílio na preparação de citostáticos. Deste estágio, destaco 3 atividades em particular: A1 – Preparation of a methadone oral solution for a newborn with Neonatal Abstinence Syndrome, A2 – Pharmaceutical Intervention during the preparation of Total Parenteral Nutrition for a newborn with perinatal asphyxia, A3 – Preparation of Methotrexate for a child diagnosed with B-precursor acute lymphoblastic leukemia.

Relativamente ao estágio em Farmácia Comunitária, contactei de perto com as responsabilidades e competências de um farmacêutico comunitário, prestando um aconselhamento farmacêutico personalizado e adequado às necessidades de cada utente, garantindo o exercício da farmacovigilância e gerindo tarefas de backoffice da farmácia. Deste estágio, destaco também 3 das atividades desenvolvidas: A4 – Prescrição de tansulosina para uma utente idosa do sexo feminino, A5 – Dispensação de prescrições transfronteiriças, A6 – Sessão de Informação sobre a Importância da Toma Correta da Medicação.

Para além disto, tive a oportunidade de desenvolver 2 temas que requereram uma pesquisa científica mais aprofundada e robusta. O primeiro tema inside sobre a metformina e a possibilidade de reorientação terapêutica para terapêutica adjuvante em oncologia; o segundo diz respeito à linaclotida e a sua administração em casos de indivíduos com síndrome do colon irritável.

Agradecimentos

Dois horizontes fecham nossa vida:

Um horizonte, — a saudade
Do que não há de voltar;
Outro horizonte, — a esperança
Dos tempos que hão de chegar;
No presente, — sempre escuro,—
Vive a alma ambiciosa
Na ilusão voluptuosa
Do passado e do futuro.

Machado de Assis, in 'Crisálidas'

Finda o meu percurso na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, onde vivi os 5 anos mais intensos da minha vida, repletos de memórias e desmemórias, repletos de laços, de lições e aprendizagens, de crescimento pessoal e profissional, repletos de alegrias e tristezas. Surge em mim um sentimento agridoce, onde se entrelaçam um sentimento de dever cumprido e um saudosismo extremo que me faria dar tudo para viver estes anos novamente pela última vez…

Em primeiro lugar, deixo uma palavra de agradecimento aos professores da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, que trabalham todos os dias para formar profissionais de saúde de excelência e transmitem todo o seu conhecimento para que os futuros farmacêuticos possam enaltecer cada vez mais esta nobre profissão.

Deixo, em especial, o meu agradecimento à minha orientadora, Profª. Doutora Manuela Morato por todo o auxílio prestado, pela disponibilidade, humanidade, acessibilidade e simpatia durante todo este processo.

Ao NÚDCH e às minhas orientadoras Katarína Šumská e Beata Babjaková e a toda a restante equipa: Vlasta, Ingrid, Katka, Dominika, Gabika, Nikola, Miroslava, Janka, Mária. O mais sincero agradecimento por terem sido uma família e uma casa na Europa Central a quase 3000km de casa e por ter tido a oportunidade tão especial de trabalhar num hospital pediátrico e aprender com pessoas tão capacitadas e humanas.

À Farmácia Moreno e ao Dr. João Almeida. Ao Dr. José Santos, Dra. Cátia Martins e Dra. Rita Silva por serem um exemplo perfeito do que deve ser um farmacêutico comunitário, por realizarem o seu trabalho com seriedade, boa disposição, gosto e um rigor absoluto que os caracteriza, bem como ao trabalho da Farmácia Moreno. À Bia, à Dulce e à Sandra, por terem sido exemplos, pela constante boa disposição e por me auxiliarem e

desafiarem a ser um melhor estagiário e futuro farmacêutico. À Sofia pelos ensinamentos, experiência e por me fazer sorrir e gargalhar todos os dias e ao Diogo por ser um companheiro e partilhar conhecimento comigo. Grande parte do que sei hoje se deve a todos eles.

À praxe de Farmácia, por me ter feito viver tanto em tão pouco tempo, e por me ter transmitido ensinamentos triviais e simples, mas que me fizeram melhorar tanto em tão pouco tempo. Por me ter feito crescer, saber ouvir e apoiar quem mais precisa. Por me ter ensinado que o que um indivíduo tem de mais valioso é o caráter e a palavra.

Ao Grupo de Fados da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, ao o qual me faltam palavras para dirigir, por conta da quantidade delas que teria para escrever. Aprendi o que nunca esperei aprender, ensinei quem nunca esperou ser ensinado, cresci, enquanto estudante, enquanto pessoa e enquanto fadista. Tenho hoje uma enormidade de grandes amigos de gerações diferentes, desde aqueles que deram o Primeiro Passo, aos que moveram as peças e trabalharam para que eu fosse melhor, até àqueles que ficam e continuarão a elevar o bom nome deste grupo. É muito por conta do GFFFUP que levo comigo memórias, laços, notas e acordes bem e mal tocados, risos e choros. É muito por conta deste grupo que sou hoje capaz de olhar sobre o Muro, mesmo que por vezes o Horizonte não seja fácil de vislumbrar.

A todos os meus amigos que me moldaram e fizeram de mim uma pessoa mais completa e limada, tornando estes 5 anos ainda mais especiais. Ao Cruz e ao Henrique, ao Bernardo e ao Gabriel, ao Afonso e ao Xico, por todos os momentos partilhados, as gargalhadas, o companheirismo e por aprendermos a ganhar e perder juntos. À Joana, à Mari, à Magui e à Leo por terem partilhado um Erasmus difícil mas tão enriquecedor, e por todos os jogos de cartas, viagens, compras e partilhas que duraram quase 4 meses, 24 horas por dia, 7 dias por semana.

À minha família, a todos eles, e em especial aos meus Pais, por nunca terem permitido que me faltasse nada, quer fossem oportunidades, bens, serviços ou amor e carinho, mesmo que por vezes envolvesse da parte de todos eles, sacrifícios inimagináveis e a privação de tantas outras cosias. Espero conseguir um dia retribuir em dobro tudo o que fizeram e continuam a fazer por mim.

Termina hoje uma etapa, mas o ciclo não finda. Deixo de ser aprendiz nesta casa, passo a sê-lo noutras. Deixo de ajudar e ensinar quem aqui chega, passo a fazê-lo de outra forma. É este o ciclo em que todos nos encontramos. Acima de tudo termino de pé, em cima do Muro e de olhos postos no horizonte, com apenas uma palavra na mente: Obrigado.

Índice geral

Declaração de Integridade iii

Resumo iv

Agradecimentos v

Índice de Anexos viii

Índice de Figuras viii

Índice de Tabelas viii

Lista de abreviaturas ix

PARTE I - Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular 1

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar 1

1. Contextualization of the internship 1
2. Schedule of activities and explanation 1
3. Activities developed during the internship 4

Activity 1 - Preparation of a methadone oral solution for a newborn with Neonatal Abstinence Syndrome 4

Activity 2 - Pharmaceutical Intervention during the preparation of Total Parenteral Nutrition for a newborn with perinatal asphyxia 6

Activity 3 - Preparation of Methotrexate for a child diagnosed with B-precursor acute lymphoblastic leukemia 8

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária 10

1. Contextualização do estágio curricular 10
2. Cronograma e sua explicação 11
3. Exemplo de atividades desenvolvidas 13

Atividade 1 - Prescrição de tansulosina para uma utente idosa do sexo feminino 13

Atividade 2 - Dispensação de prescrições transfronteiriças 15

Atividade 3 - Sessão de Informação: ‘’Importância da Toma Correta da Medicação’’ 17

PARTE II – Temas de desenvolvimento 19

Tema 1 – Potencial terapêutico da metformina em doenças oncológicas 19

Tema 2 – Linaclotida: um fármaco diferente no tratamento da Síndrome do Cólon Irritável 29

Conclusão global 37

Bibliografia 38

Anexos 45

Índice de Anexos

Anexo 1 - Medicamentos manipulados preparados durante o estágio em Farmácia Hospitalar 45
Anexo 2 - Medicamentos manipulados preparados durante o estágio em Farmácia Hospitalar 46
Anexo 3 - Apresentação PowerPoint relativa à sessão de Informação: ''Importância da Toma Correta da Medicação'' na Cruz Vermelha do Porto 47
Anexo 4 - Formação interna realizada na Farmácia Moreno 58

Índice de Figuras

Figura 1 - Visualização estrutural da Metformina 21
Figura 2 – Visualização estrutural da Linaclotida 31

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Activities developed in Hospital Pharmacy..... 2
Tabela 2 – Atividades desenvolvidas em Farmácia Comunitária 11

Lista de abreviaturas

ADP – Adenosina difosfato

AMP - Adenosina monofosfato

AMPc - Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico

AMPK - Proteína quinase ativada por adenosina monofosfato

ATP – Adenosina trifosfato

CAFs/TAFs – Células fibroblásticas associadas ao tumor

CFTR - *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*

CNPEM – Código nacional de prescrição eletrónica de medicamentos

CTLA-4 - *Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4*

CTLs - *Cytotoxic T lymphocytes*

CXCL1 - *Chemokine (C-X-C motif) ligand 1*

DACH1 - *Dachshund family transcription factor 1*

DMT2 – Diabetes mellitus tipo 2

DNA – Ácido desoxirribonucleico

EMA – Agência Europeia do Medicamento

eP/eD – *ePrescription/eDispensation*

ER+ - Recetor de estrogénio positivo

FDA – *Food and Drugs Administration*

FM – Farmácia Moreno

FODMAP - *Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols*

GLP-1 - *Glucagon-like Peptide-1*

GMPc - Monofosfato cíclico de guanosina

GTP – Guanosina trifosfato

HER-2 - *Human Epidermal growth factor Receptor-type 2*

HIF-1α - Fator induzido por hipoxia 1-alfa

IV – Intravenoso(a)

LUTS - Sintomas do trato urinário inferior

mTOR - Alvo da rapamicina em mamíferos

MTX - Metotrexato

NAS – *Neonatal Abstinence Syndrome*

NF-KB - Fator de transcrição nuclear kappa B

NÚDCH - *Národný ústav detských chorôb*

OCT1 - Transportador de catiões orgânicos 1

PD-1 - Proteína de morte celular programada 1

PDE4B – Fosfodiesterase 4 B

PDF - *Portable Document Format*

PEN2 - *Presilin enhancer* 2

PKG II - Proteína cinase II dependente do GMPc

RCM – Resumo das características do medicamento

RNA – Ácido ribonucleico

ROS – Espécies reativas de oxigénio

SCI – Síndrome do cólon irritável

SPA - *Severe perinatal asphyxia*

TPN – *Total parenteral nutrition*

UE – União Europeia

VEGF - Fator de crescimento endotelial vascular

PARTE I - Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1. Contextualization of the internship

The Erasmus+ programme gave me the opportunity to have my internship at Národný ústav detských chorôb (NÚDCH), in Slovakia. This hospital is located in the district of Kramáre, in Bratislava, and is considered to be the largest and most specialised paediatric hospital in Slovakia, providing healthcare services for children from birth to 18 years and 364 days. It also has a strong educational component, as it serves as an educational base for healthcare students both at Comenius University and Slovak Medical University.

NÚDCH receives children with all kinds of illnesses, varying in severity, so the human, financial and material resources have to be of the highest quality. Various organisations, both public and private, help the hospital with donations so that the children are treated in the best possible way.

The hospital pharmacy team is made up of pharmacists, pharmacy technicians and sanitary workers, who work as part of multidisciplinary teams and thus manage to provide personalised, excellent healthcare to their patients. The team is divided into six different departments. On floor -1 is the Medical Devices and Disinfection Department, where all the medical devices used in the hospital are stored; on the ground floor are the Public Pharmacy, the Clinical Pharmacy Department, the Cytostatic Preparation Department and the Individual Preparation of Drugs Department; upstairs, on the floor 1 is located the Preparation of Sterile drugs, Control of drugs and Diagnostic medical devices Department.

Throughout my internship, I had the privilege of experiencing the day-to-day tasks of each of these departments, always accompanied by the pharmacist in charge. This allowed me to visualise, assist and carry out different tasks with precision, rigour and responsibility, especially given the patients' ages.

The opportunity to work for three months in such a large paediatric hospital was very rewarding and allowed me to see how different the healthcare system is in Portugal, to develop a lot as a person and even more as a future pharmacist, as I came into contact with a wide variety of healthcare professionals and carried out extremely important and responsible tasks, contributing to the well-functioning of NÚDCH and high-quality treatment for the children who attend it.

2. Schedule of activities and explanation

During the my three months of internship at NÚDCH, I had the oportunity to work in all the different departments and help and execute the tasks presented in table 1.

Tabela 1 – Activities developed in Hospital Pharmacy

Activities	January	February	March	April
Dispensation of medical prescriptions				
Individual preparation of drugs				
TPN preparation				
Preparation of sterile solutions				
Assistance in cytostatic drugs preparation				
Public pharmacy laboratory				
Analytics control laboratory				

The Clinical Pharmacy Department is the heart of the hospital pharmacy in NÚDCH and ensures that every other department functions properly. Some of the department's main tasks are validating and dispensing prescriptions, managing stocks and organising medicines by expiry dates. The department is responsible for dispensing medication to all the hospital's departments, and every time a prescription arrived, my job was to gather the requested boxes of medication into a small cart. After that, one of the pharmacists scanned all the boxes with an electronic device and once they had all been validated, the prescription was ready to be dispensed to the respective department. It was in this department that a prescription came in for an oral methadone solution for a newborn, which needed to be prepared in the laboratory, and in which I had the opportunity to assist the head pharmacist in the validation and preparation process.

In the Preparation of Sterile drugs, Control of drugs and Diagnostic medical devices department, I was able to take part in the preparation of manipulated medicines for patients at NÚDCH, which are listed in Anexo 1 and 2. These were prepared in various pharmaceutical forms such as capsules, syrups, creams, ointments, suppositories, among others. Rigour and excellence in this process was imperative, as we were preparing medicines for very young children. Interestingly, the colour of the labels differentiates the form of administration of the drug: the red label refers to topical use and the white label to oral use.

In the Sterile and Diagnostic Solutions Preparation Department I had the opportunity to take part in three main tasks. I was able to assist in the preparation of TPN, which was prepared for inpatients and outpatients either manually or semi-automatically (using the

Medimix Multi MF 4120S compounder); I took part in the quality control of the substances received by the hospital, which had to go through this process before being supplied to other departments; I observed and assisted in the sterile preparation of solutions such as infusio natri chlorati 10% and infusio trometamoli 0.3M. It was in this department that I was able to carry out one of the most interesting activities of the internship, where I helped prepare TPN for a prematurely born baby with perinatal asphyxia and was an active part of a pharmaceutical intervention.

The weeks I spent in the Cytostatic Preparation Department were both rewarding and a reality check, as there conventional cytostatic drugs and non-cytostatic drugs (such as monoclonal antibodies) are prepared to treat mostly oncological patients aged between just a few days and 18 years old. I was able to work alongside the department's pharmacists throughout the process, from receiving prescriptions monitoring therapeutic doses and patients' body response. I learnt how the preparation process was conducted and why it was done that way, and inside the preparation room I helped the pharmacist prepare the tubing, filling it with saline solution in order to hydrate the patients before administering the drug. The safety protocols associated with this preparation were very demanding and rigorous, as it was required to work in a sterile environment, laminar flow chamber, use protection (such as chemo transfer spikes, cap, gloves, surgical gown), FFP2 mask (or FFP3 when preparing oral therapy). All these precautions are necessary in order not to contaminate the preparation and not to threaten the pharmacist's health, as these drugs have teratogenic, carcinogenic and mutagenic properties. It was in this department that I had the opportunity to assist in the preparation of methotrexate for a child diagnosed with B-precursor acute lymphoblastic leukemia, which was one of the most interesting things I have ever done and learnt about.

I also spent some time in the Public Pharmacy Department, mostly in the laboratory, where I had the chance to prepare numerous manipulated medicines also listed in table X. I was also able to help with stock management, confirming orders and restocking the pharmacy according to expiry dates. In this case, the language constituted a barrier, as it wasn't possible to accompany the patient service and carry out pharmaceutical counselling, so the internship turned more towards a back-office componente.

The work experience at NÚDCH was an amazing opportunity and, above all, it taught me a lot for my future career as a pharmacist.

3. Activities developed during the internship

Activity 1 - Preparation of a methadone oral solution for a newborn with Neonatal Abstinence Syndrome

NÚDCH receives and houses children with the most varied types of illnesses, ranging from simple conditions to more serious and rare ones. During my time at the Individualized Medication Preparation Department, we received a prescription for the dispensation of a manipulated oral solution of methadone 0,001 mg/mL destined for a newborn diagnosed with Neonatal Abstinence Syndrome (NAS), which is due to the fact that this infant was born to a drug-addicted mother. This activity focuses on investigating, exploring and addressing the administration of a powerful opioid such as methadone to a newborn in order to overcome the symptoms caused by NAS.

Over the last decades, opioid use has been on a dramatic rise, more recently because of the abuse of heroin and fentanyl [1]. This growth affects many populations, where pregnant women and infants are included, resulting in cases of NAS. NAS consists of a withdrawal syndrome that manifests itself shortly after birth in babies born to mothers who were, for example, abusers of opioids such as heroin or were undergoing methadone or buprenorphine treatments. The severity of the condition can vary depending on the length of exposure to opioids during pregnancy, the amounts taken, maternal stress associated with opioid consumption and the lack of medical care. [1] Studies have demonstrated that these processes are different in adults and newborns, mainly due to the influence of age on receptor expression and signaling, opioid metabolism, the immaturity of the central nervous system and differences in neuronal circuits. [2] The chronic use of opioids results in greater tolerance to them due to the desensitization of the receptors, as well as the positive regulation of the Cyclic Adenosine Monophosphate (cAMP) pathway. In newborns chronically stimulated by opioids, sudden cessation will translate into an increase of noradrenaline (NA) levels through a process of positive regulation, where levels of adenylate cyclase, an enzyme that metabolizes ATP into cAMP, increase the release of cAMP and result in the activation of signaling cascades that release neurotransmitters such as NA, which is mostly produced in the locus coeruleus, a brain structure that controls the response to stress, excitability and autonomic function. [2],[3] G-protein coupled opioid receptors (μ, k, Δ) are found throughout the nervous system, in the gastrointestinal and respiratory systems, so symptoms are predominantly manifested in these locations. [X2] There are, however, other neurotransmitters that are increased in opioid withdrawal situations, such as acetylcholine, causing cholinergic symptoms; corticotropin, which by activating the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis causes stress and hyperphagia. On the other hand, dopamine levels decrease, causing hyperirritability, as well as serotonin

levels, which can result in sleep disturbances. [4] Although non-pharmacological treatment remains the first line of therapy, approximately 50 to 75% of children exposed to opioids require pharmacological treatment to overcome withdrawal symptoms. This therapeutic approach is indicated in more severe cases of NAS and its aim is to achieve a short-term improvement in the signs of withdrawal, but this improvement can result in a worsening of the results in the medium term, such as an increase in hospitalization time. [5],[6],[7]

Methadone is a long-acting synthetic opioid and its use in the treatment of opioid dependency has been growing. It is considered a good therapeutic option since it has a low risk of neuropsychiatric toxicity, as it does not generate many active metabolites, there is a low accumulation of the drug in patients with renal insufficiency and has a good bioavailability. When compared to other opioids (i.e. morphine), it has a lower cost, longer duration of action and longer half-life, with the advantage of being dosed fewer times a day, while maintaining the desired effect, although that also limits the dosage frequent titration. [9] On the other hand, it is extensively metabolized by cytochrome P450 enzymes and interacts with multiple drugs, so great caution and care should be taken, especially when administered concomitantly with phenobarbital or antivirals. It is administered in very low dosages, which according to the therapeutic guidelines of the American Academy of Pediatrics, start at 0.05 mg/kg every 6 hours and can be increased up to 0.1 mg/kg every 6 hours. [8] In comparison to morphine, methadone showed a small reduction in the length of stay. Morphine is considered the first-line agent in the majority of cases of NAS and is an opioid with a short half-life, commonly administered every 3 or 4 hours, often coinciding with nourishment of the babies, disturbing the newborn more frequently. However, this also means that the dose can be adjusted more frequently. [3] Despite the extensive literature, there is no unanimous consensus on which medication or combination is best for treating babies with NAS, although opioids are the most widely used agents, either on their own or in combination with other classes of drugs. Methadone is being used more frequently and recent studies have reported shorter hospitalization periods for newborns treated with methadone compared to those treated with morphine. [7]

Working in this department allowed me to develop skills in the preparation of manipulated medicines, where adjusting the dosages and pharmaceutical forms according to each children's needs is essential so we can address individual health conditions in a more efficient way. This experience was particularly impactful because these medications were intended for very young and debilitated children, and the responsibility required for these tasks was significantly higher, especially when dealing with opioid drugs for newborns, as the accuracy and precision needed are critical to ensure the safety and well-being of these vulnerable patients.

Activity 2 - Pharmaceutical Intervention during the preparation of Total Parenteral Nutrition for a newborn with perinatal asphyxia

Parenteral nutrition is a form of nutrition used in patients in whom oral or enteral nutrition is either not possible (due to pathologies affecting the GI tract) or insufficient (when oral or enteral nutrition does not meet the patient's energetic needs) [10]. It must be administered centrally due to its hypertonicity to prevent problems such as phlebitis, vein irritation and inflammation. There are different forms of parenteral nutrition, but at NUDCH the most common is Total Parenteral Nutrition (TPN) in an All In One System, which consists of a single infusion bag in which all the components considered essential for the patient's correct nutrition are mixed.

During my internship, the hospital received a prescription of 2 TPN bags destined for a 4-day old newborn patient who suffered from severe perinatal asphyxia (SPA). This is one of the main causes of neonatal mortality, totaling an estimated 900 000 deaths per year (15 to 20% of the cases), [11] while 25% survive with permanent neurologic consequences [12]. Birth asphyxia happens when there is insufficient oxygenation of the baby's brain and organs, and it can happen before, during or after the birth. Babies who suffer from SPA may need TPN so their bowel can have time to recover from the trauma. [13] Although it can meet the nutritional needs of the newborn, there is a possibility of enterocyte atrophy and consequently a loss of function due to lack of stimuli, so approximately 5% of nutrition should be administered orally in order to stimulate them and prevent more damage. The prescription is always checked to see if it is either a new formula or for a new patient, as it must be confirmed that the components are properly prescribed, as well as their quantities. After the calculations have been made and it has been ensured that the stability limits are not being exceeded, the formula is considered safe. In this case, it consisted of 130mL of 40% glucose, 80mL of 10% Amiped® (amino acids), 40mL of 20% Lipoplus (lipids), 13mL of 10% NaCl, 5mL of 7.45% KCl, 3mL of 13.6% KH2PO4, 1mL of 10% MgSO4 and 6mL of 10% calcium gluconate. I started by calculating the total volume of the preparation, which was 278 mL for each bag**.** After that, I calculated the limits of monovalent (Na+, K+) and bivalent ions (Mg2+, Ca2+), as well as phosphates. After completing the calculations, I realized that the bivalent ions limits had been crossed. Therefore, it was necessary not to approve the prescription and to contact the prescribing doctor in order to inform him of the mistake and reach an agreement on how to proceed. The doctor consented to the volume of the excess component being reduced by the pharmacist in charge, so the amount of calcium gluconate was reduced from 6mL to 5,5mL, the calculations were repeated and confirmed that the prescription was now safe and appropriate for the patient.

In the Sterile Drug Preparation Department, in order to access the sterile preparation room, we had to follow strict rules like using surgical gown, head cover, gloves, mask and sterile footwear, disinfect our hands and minimize the contact with surfaces. These procedures are essential because we are preparing intravenous solutions for very small children, most of them having a depleted immune system, so the risk of infection is really high. The preparation of the TPN can be made manually, inside a laminar box or through an automatic compounding processor - Medimix Multi MF 4120S. Despite being a more expensive way of preparing TPN bags, this process also allows the preparation to be more precise, quicker and efficient with minimal to no losses. It has a multiple syringe filling system and a high filling speed, being able to fill up to 200mL per minute per each channel, which allows the preparation to be more accurate and rapid throughout the whole process. [14] This device is used to prepare TPN when they are rentable, that is in much larger amounts and higher volumes. We started the process by inserting the patient data on the MediMix Infosoft Software, followed by the prescription information. The computer is connected to the compounding machine inside the sterile room and keeps record of every patient and prescription that is prepared with the compounding machine. Once the prescription data is inserted, the compounder is programmed to fill the infusion bag with the exact amounts of each component. The machine starts by filling the bags with the components in higher volumes, such as glucose, normally, being followed by amino acids, with the lipid solutions always coming last. After the bag is filled with the components in higher volumes, the remaining ones, such as ions, minerals and vitamins, if present, have to be added manually by the pharmacist. These are added with syringes inside the laminar box and in a specific order so they don't react with each other. The pharmacist adds them with the help of the pharmacy technician, who supervises all the steps and ensures that everything is being made correctly. After every component was added to the infusion bag, it was weighted on the compounder scale to check if the expected and the real weight match. The system provides an error margin that has to be under 3% in order for the preparation to be valid. When the bag is prepared and correctly weighted, it is placed on a table where it is labeled and made ready to be sent to the department where the patient is. During the transportation and storage, the TPN solutions must be protected from light to avoid photodegradation of nutrients like lipids and micronutrients. This process can produce toxic components that may lead to adverse effects. [11]

In this situation, there was a clear pharmaceutical intervention that emphasized the importance of the hospital pharmacist, since if the appropriate quantities for the patient were exceeded, there could have been serious consequences for the newborn's health, especially since he was already very vulnerable.

Activity 3 - Preparation of Methotrexate for a child diagnosed with B-precursor acute lymphoblastic leukemia

NÚDCH receives patients with the most diverse types of illnesses, and oncological patients are no exception. During my time in the Cytotoxic Preparation Department, we received a prescription for 2 bags of methotrexate (MTX) for a 2-year-old child diagnosed with B-cell acute lymphoblastic leukemia. Leukaemias, in general, constitute a large proportion of NÚDCH's oncological diagnosis. B-cell acute lymphoblastic leukemia originates in the lymphoid line, i.e. immature B lymphocytes begin to proliferate uncontrollably in the bone marrow, filling it up and preventing other healthy cells from being produced. This rapid multiplication of leukemia cells in the bone marrow and bloodstream can cause them to infiltrate other parts of the body (lymph nodes, liver, spleen, CNS), making the disease more aggressive and treatment more complicated. Symptoms can appear quickly and include anemia, recurrent infections (due to a lack of healthy leukocytes) and haemorrhages (due to a decrease in platelets). [15],[16]

MTX is a folic acid antagonist drug that is indicated for the treatment of neoplastic diseases such as acute lymphoblastic leukemia. Its mechanism of action involves inhibiting dihydrofolate reductase (preventing the conversion of dihydrofolate into tetrahydrofolate). Inhibiting the formation of tetrahydrofolate, which is essential for the synthesis of purines and thymidylate, interferes with the production of DNA and RNA, as these components are essential for their synthesis. This stops the rapid cell proliferation of cancer cells. MTX also has immunosuppressive activity resulting from the inhibition of lymphocyte multiplication, which explains its use in autoimmune diseases. [17]

The prescription included 2 preparations: the first one consists of a bolus administration of 350 mg of MTX in 50 mL of Sodium Chloride (NaCl) at a rate of 100 (30 min, since we have 50 mL to administer, and the infusion rate is 100 mL/h) and with the aim of increasing its plasmatic concentration [18]; the bolus administration is followed by the administration of a high dose preparation of 3150 mg of MTX in 240 mL of NaCl with a rate of 11 mL/h for 21 hours and 49 minutes, being administered at a slower rate and intended to keep the drug's plasmatic levels constant. After receiving the prescription and before starting the preparation, there is a need to confirm the compatibility and volumes of the prescribed drugs, as well as calculating the patient's body surface area. This is a necessary step to ensure that the prescribed drugs are compatible and safe for the patient, for coadministration with other ongoing therapies or other solutions with which they can be mixed and diluted. In addition, it is critical to calculate and check the quantities prescribed in order to ensure the patient's safety and the effectiveness and

accuracy of the treatment. In this case, the patient was 95 cm and 17.5 kg, so his BSA was 0.68 m2.

NÚDCH uses MTX Sandoz 5000 [19],[20] for intravenous preparations. Thus, to calculate the dose established in the therapeutic guidelines (5 g/m2), we multiply the BSA (0.68 m2) by the dosage (5000 mg), obtaining a value of 3400 mg of MTX. The prescribed MTX high dose value is 3150 mg, which is within the maximum acceptable limit for a child with this BSA and we could therefore proceed with the preparation. Preparation is carried out under very strict and controlled safety conditions. Before entering the room, sterile footwear must be worn (avoiding potential contamination of the room by external agents or of the pharmacy by the cytostatic agents), nitrile gloves are worn to protect the pharmacist and sterile gloves on top so that there is no microbiological contamination of the preparation. A surgical gown, cap and FFP2 mask are also worn to protect the preparation. The room also has very special conditions such as positive air pressure and filtered air input. The room is painted with an antibacterial paint, equipped with ultraviolet lights (for disinfecting surfaces) which are always on before and after any preparation and a different, specialized hygiene regime is followed. When material enters the room, or when preparations or waste leave it, they pass through a special window that also has ultraviolet lights to guarantee the sterilization of materials. During the actual preparation process, greater care is taken, working inside a laminar flow chamber where the air circulates, is filtered and an air wall is formed that protects both the preparation from external contamination and the pharmacist from harmful spills and aerosols. Throughout the preparation, safety devices are used to keep the system closed. This is done through the use of small valves to access the drug vials, connectors for syringes, chemo spikes for bottles or bags and compatible IV sets. After each preparation shift, any possible cytotoxic residues are deactivated by oxidizing agents (1% hydrogen peroxide or quarter ammonia salts) and the station is cleaned with benzylalcohol and antibacterial wipes. The final preparation is then transferred to the oncology department within a container to safeguard from possible spillages and prevent the environment from contamination by cytotoxics.

Being part of the process of preparing cytotoxics for the treatment of children with oncological diseases was an incredibly demanding experience, yet it was also deeply meaningful and rewarding. The role of the hospital pharmacist in this process is crucial, as it involves meticulous attention to detail but also a profound responsibility to make sure that each dose is prepared safely and precisely. By carefully managing the risks associated with these potent medications, the pharmacist plays a vital role in enhancing the effectiveness of treatment and safeguarding the well-being of young patients, which makes the work very fulfilling.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1. Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular em Farmácia Comunitária decorreu na Farmácia Moreno (FM), situada no Largo de São Domingos 44, em pleno coração da baixa do Porto. O mesmo teve a duração de três meses, decorrendo desde 13 de maio até 13 de agosto de 2024 sob a orientação do Dr. João Almeida e do Dr. José Santos. A FM é a segunda farmácia mais antiga do Porto, tendo no presente ano, completado 220 anos de história, o que, aliado à sua elegante fachada e localização estratégica, fazem com que seja um ponto de elevado interesse e movimento. Além disto, foi pioneira na produção de medicamentos que se mantêm comercializados até aos dias de hoje, como o Doce Alívio® e o Calicida Moreno®. [21]

A FM encontra-se de serviço todos os dias entre as 9 e as 21 horas, incluindo fins de semana e feriados e a sua equipa é composta pelo diretor técnico, sete farmacêuticos, uma técnica de farmácia, um técnico auxiliar de farmácia e duas auxiliares de limpeza. A equipa é jovem, dinâmica e acolhedora, o que assegura um ótimo funcionamento e proporciona aos utentes um enorme sentido de proximidade e acolhimento, tendo sempre as suas necessidades como foco principal, bem como a prestação do melhor serviço e aconselhamento farmacêutico possível.

Entre os serviços disponibilizados pela FM encontram-se a dispensação clínica de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde, mas também a determinação e avaliação de parâmetros bioquímicos (como a pressão arterial, glicémia capilar, colesterol total) e ainda a preparação individualizada da medicação. Para além disto, a farmácia dispõe ainda de consultas de podologia e osteopatia, realizadas em colaboração com outros profissionais de saúde [21]. A FM utiliza o sistema informático Sifarma no sentido de garantir a gestão da farmácia, encomendas, controlo de stocks e dispensa de medicação.

Muito por conta do contexto em que se insere, o perfil de utentes que frequenta a FM apresenta uma grande heterogeneidade socioeconómica, podendo estratificá-los em 3 categorias: os residentes da baixa do porto, na sua grande maioria idosos com poucas possibilidades financeiras, reformados e polimedicados, para quem a farmácia constitui um ponto essencial de cuidados de saúde e uma companhia; os trabalhadores e colaboradores dos comércios da zona, que recorrem à FM no sentido de resolver problemas de saúde pontuais; os turistas que visitam o Porto e consequentemente a farmácia por, numa grande maioria, sintomas de fácil resolução ou uma vertente mais cosmetológica, constituindo uma grande parte dos atendimendos da FM.

2. Cronograma e sua explicação

Ao longo do estágio curricular na Farmácia Moreno, tive oportunidade de participar nas diferentes atividades enunciadas na Tabela 2.

Tabela 2 – Atividades desenvolvidas em Farmácia Comunitária

Atividades	Maio	Junho	Julho	Agosto
Receção e conferência de encomendas				
Armazenamento de produtos e reposição de stock				
Controlo de stocks e validades				
Medição de parâmetros bioquímicos				
Atendimento supervisionado				
Atendimento autónomo				
Aconselhamento farmacêutico				
Preparação de pedidos de terapêutica para lar de idosos				
Atividade 4				
Atividade 5				
Atividade 6				
Formação interna				

Durante o mês de maio, e contrariando um pouco a tendência, o meu papel na farmácia não se remeteu ao backoffice, visto que a mesma tinha sido alvo de obras recentemente e foi introduzido um robô, o que fez com que houvesse necessidade de readaptação da equipa e reatribuição de tarefas, e foi necessário que eu efetuasse outras tarefas, como o armazenamento de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde e garantir a reposição do stock da farmácia. Para além disso, pude observar muitos atendimentos, o que se revelou enriquecedor devido à variedade de classes socioeconómicas dos utentes e ao diferente caráter e objetivo de cada atendimento. Isto permitiu-me adquirir um conhecimento mais alargado dos medicamentos disponíveis na farmácia, as suas substâncias ativas, indicações terapêuticas, nomes comerciais e condições de armazenamento. Foi também neste período que comecei a acompanhar alguns utentes habituais na medição dos seus parâmetros bioquímicos como a pressão

arterial e o colesterol total, de modo a monitorizar a eficácia da sua terapêutica e prevenir episódios mais graves de doença.

No mês de junho, e já mais inteirado do funcionamento e dinâmica de trabalho da FM, pude desempenhar tarefas diferentes. No back-office, aprendi todos os aspetos relativos à receção de encomendas, gestão de stocks e apetos técnicos da gestão do robot. Esta é uma fase essencial da boa gestão de uma farmácia, sendo realizada com brevidade e responsabilidade, garantindo que o stock, reservas e reposição de produtos da farmácia era feito da melhor forma. Durante este processo, é imperativo ter atenção ao número de produtos, datas de validade, integridade das embalagens e localização do produto na farmácia. Com a introdução de robô, os medicamentos e boa parte dos produtos de saúde (desde que a embalagem fosse cúbica ou um prisma retangular) eram mantidos dentro do mesmo, facilitando o processo de armazenamento. Nota especial para os psicotrópicos, que devem ser os primeiros a ser armazenados dentro do robô, bem como os produtos de frio no frigorífico, de modo a garantir as suas condições de segurança.

Comecei, também, a transitar aos poucos para o atendimento, onde tive a oportunidade de contactar com os diferentes tipos de receitas (eletrónicas materializadas, desmaterializadas e manuais) e os diferentes planos de comparticipação. Para além disso, foi-me atribuída a tarefa de preparar pedidos de terapêutica para a Associação Social e Cultural de São Nicolau, um lar de idosos próximo, para o qual a FM dispensa medicação. Esta tarefa foi de extrema importância, já que me permitiu contactar com medicamentos diferentes aos do dia a dia da FM, planos de comparticipação distintos e aumentar os meus conhecimentos como futuro farmacêutico. Foi no seguimento desta tarefa que surge a minha Atividade 4, ao deparar-me com uma prescrição de Tansulosina para uma utente idosa.

Já em julho, transitei aos poucos para o atendimento autónomo, (sempre com auxílio dos colegas quando necessário) onde pude exercer a minha ação enquanto farmacêutico, dispensando clinicamente medicamentos sujeitos a receita médica e medicamentos não sujeitos a receita médica, bem como outros produtos de saúde. Isto permitiu-me acompanhar os utentes idosos habituais e monitorizar a sua terapêutica, evolução do estado de saúde e resolvendo episódios de doença pontuais. Além disso, e devido ao contexto da farmácia, pude desenvolver uma forte componente de aconselhamento farmacêutico por conta da grande afluência de turistas na farmácia, o que também me permitiu dispensar prescrições transfronteiriças e realizar a minha Atividade 5.

Durante o estágio, pude realizar uma sessão de informação sobre a importância da toma correta da medicação para utentes séniores da Cruz Vermelha do Porto (Atividade 6) e dar uma formação interna à equipa da FM sobre um dos meus temas científicos: a possível reorientação terapêutica da metformina para a vertente oncológica.

3. Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1 - Prescrição de tansulosina para uma utente idosa do sexo feminino

Um dos serviços prestados pela Farmácia Moreno à comunidade é a preparação e separação de medicação para a Associação Social e Cultural de São Nicolau, que alberga utentes idosos que necessitam de uma vasta terapêutica medicamentosa. Durante a preparação de um pedido de terapêutica, deparei-me com uma prescrição de Tansulosina 0,4 mg destinada a uma doente do sexo feminino. A tansulosina é um fármaco antagonista que se liga seletiva e competitivamente aos recetores adrenérgicos alfa-1 pós sinápticos, principalmente aos subtipos alfa-1A e alfa-1D, e é usado para o tratamento de sintomas do trato urinário inferior (LUTS) associados à hiperplasia benigna da próstata (HBP). Estes recetores são mais comuns na próstata e na bexiga, pelo que é nesses locais onde o efeito mais se faz sentir. Este antagonismo provoca um relaxamento do músculo liso da próstata e dos músculos detrusores da bexiga, e desta forma garante um fluxo urinário melhorado. [22],[23]. Tendo em conta que o mecanismo de ação de tansulosina está intrinsecamente associado ao músculo liso prostático, seria de esperar que a sua administração em mulheres não fosse vantajosa e/ou recomendada, já que as utentes não têm próstata. Ao consultar o resumo das características do medicamento, este descreve que o fármaco ‘’não é indicado para utilização em mulheres’’, pelo que é necessário perceber por que motivo estava a ser prescrita tansulosina para uma utente do sexo feminino.

Através de um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e duplo cego controlado por placebo, avaliou-se a eficácia e a segurança de administração de tansulosina para facilitação de passagem de cálculos uretrais. Foram incluídos pacientes adultos (homens e mulheres) com cálculos uretrais iguais ou inferiores a 10 mm. No subgrupo de pacientes com cálculos menores (0-5 mm) ocorreu a passagem do cálculo em 87% dos que receberam tansulosina, enquanto que no grupo placebo apenas se verificou o mesmo desfecho em 81,9% dos pacientes. No entanto, no subgrupo de indivíduos com cálculos maiores (5-10 mm), esta diferença intensificou-se, onde 83,3% dos pacientes tratados com tansulosina mostraram passagem espontânea do cálculo, enquanto que no grupo placebo apenas se verificou em 61% dos pacientes. Conclui-se que a tansulosina não demonstrou um benefício significativo em comparação ao placebo quando os cálculos renais tinham diâmetro compreendido entre 0 e 5 mm; no entanto, em indivíduos com cálculos entre 5 a 10 mm, foi comprovado que com a administração de tansulosina, a taxa de passagem foi substancialmente maior. Isto demonstra que a tansulosina pode ser considerada uma opção terapêutica para facilitar a expulsão de cálculos de grandes dimensões, permitindo reduzir a necessidade de intervenções urológicas e facilitando o processo de passagem, reduzindo o sofrimento do paciente no processo de expulsão do cálculo. [24]

Visto que a tansulosina tem vindo a ser usada para o tratamento off label de LUTS em mulheres, foram realizados ensaios para avaliar a sua eficácia e segurança. Uma revisão sistemática e meta análise publicada em 2017 reuniu 6 estudos para avaliar as evidências relativas à tansulosina, sendo que 4 destes usaram como termo de comparação o placebo, 1 usou a prazosina e o último comparou a tansulosina em monoterapia com a tansulosina associada a tolterodina. Através da análise dos resultados concluiu-se que parâmetros urodinâmicos (como a taxa de fluxo urinário médio, o volume residual pós miccional e o score de bexiga hiperativa) melhoraram com a administração de tansulosina, quando comparado com o grupo placebo. Assim, é possível inferir que o tratamento com tansulosina é eficaz nos LUTS. Apesar do surgimento de alguns efeitos adversos frequentes como boca seca, obstipação, náusea, dores abdominais, dispepsia, dores de cabeça, hipotensão ortostática, astenia e tonturas, considera-se que a tansulosina foi bem tolerada. Chegou-se à conclusão de que a tansulosina apresenta um perfil relativamente seguro para o tratamento de sintomas LUTS em mulheres, no entanto são necessários mais estudos de modo a garantir totalmente a sua segurança. [25]

Numa outra revisão sistemática, foi também averiguada a validade da tansulosina para o tratamento de LUTS em mulheres. Estes estudos demonstraram benefícios significativos nos sintomas aquando da administração de tansulosina, melhorando o score de IPSS, qualidade do sono e de vida em geral e verificou-se uma redução significativa de infeções urinárias recorrentes. Os resultados demonstrados foram positivos, mas particularmente positivos para mulheres com disfunção miccional, nas quais se verificaram melhorias dos LUTS e parâmetros urodinâmicos. Assim, mais uma vez a tansulosina demonstrou a sua eficácia, sendo bem tolerada, sendo, no entanto, necessária a realização de mais estudos para confirmar esta mesma segurança a longo prazo. [26]

Através dos conhecimentos que obtive durante o meu percurso académico, uma prescrição de um fármaco como a tansulosina destinado a uma utente idosa despertou a minha atenção, já que tinha conhecimento de que este era indicado para homens. Procurei buscar fontes de informação credíveis e sustentadas que me ajudassem a entender os motivos por detrás desta prescrição. Realizei uma pesquisa bibliográfica completa, objetiva e específica, onde selecionei estudos que responderam a essa mesma problemática, o que permitiu aumentar os meus conhecimentos enquanto futuro profissional de saúde. Assim, a prescrição de tansulosina para uma paciente idosa pode ser justificada pelo facto do fármaco reduzir os LUTS, melhorando a qualidade de vida da mulher, e a sua dispensação no futuro virá acompanhada de um aconselhamento farmacêutico, informação e explicação muito mais completa e apoiada em informação científica por conta da pesquisa realizada.

Atividade 2 - Dispensação de prescrições transfronteiriças

A Farmácia Moreno localiza-se no coração de baixa do Porto e a sua localização e fachada histórica colocam-na constantemente em contacto com turistas. Uma grande parte dos atendimentos prestados correspondem a turistas, muitos dos quais apresentam prescrições médicas estrangeiras, o que pode condicionar o processo de dispensa. Uma grande ajuda nestas situações é o projeto de *e-Prescription/e-Dispensation (eP/eD)* [27] da União Europeia (UE), que facilita a dispensação dos fármacos pretendidos. O projeto tem como objetivo facilitar a mobilidade e tranquilidade dos europeus enquanto viajam, já que garante que consigam receber a sua medicação noutros países da UE, mesmo utilizando prescrições emitidas no seu país de origem. O programa foi iniciado em 2019 e prevê-se que até ao final de 2025 haja um total de 25 países da UE com este serviço totalmente operacional. [28] No entanto, para que seja implementado em diferentes estados membros há necessidade de garantir que os diferentes sistemas de saúde estão conectados e há uma interoperabilidade entre os mesmos, bem como compatibilidade das receitas com as normas estabelecidas pela UE e aceites em diferentes países. [29]

Para proceder à dispensação de uma prescrição transfronteiriça há que realizar uma autenticação através do número de telemóvel do farmacêutico, já que apenas estes podem realizar esta dispensa. Tendo o número de telemóvel gravado na conta pessoal do farmacêutico, surge uma janela que requisita os dados de consulta de receitas eletrónicas. Nesta, seleciona-se a opção ‘’Transfronteiriça’’ de modo a iniciar o processo de dispensa. Surge então outra janela onde é pedido o código validador de 6 dígitos enviado para o telemóvel. Ao inserir o mesmo, teremos então acesso à prescrição. Ao prosseguir para a dispensa, seleciona-se o país de onde a prescrição é originária e informa-se o utente de que se vai aceder aos seus dados de identificação, bem como às suas prescrições ativas. Caso o mesmo consinta este acesso, prossegue-se para a inserção do número de identificação do utente, surgindo no ecrã uma janela com as informações do utente, e estas devem ser confirmadas com o mesmo para garantir que não ocorre nenhum equívoco. Após salvaguardar que estas estão corretas e avançar, surgem no ecrã todas as prescrições ativas do utente, pelo que é necessário verificar através da sua descrição (onde se encontram o nome e dosagem dos medicamentos) qual a prescrição correta. Quando se seleciona a prescrição que se pretende dispensar, há que verificar os CNPEM (Código Nacional de Prescrição Eletrónica de Medicamentos) que são passíveis de dispensa e selecionar o pretendido. O CNPEM é um código atribuído às prescrições eletrónicas de modo a rastrear e identificar as mesmas, sendo gerado quando um médico prescreve medicação eletronicamente. Além das informações dos medicamentos, na janela em questão podemos também consultar o local de prescrição, dados do médico prescritor e é

possível ter acesso ao PDF da prescrição original. Após selecionar o CNPEM, escolhe-se o medicamento através de lista do dicionário do SIFARMA e prossegue-se o atendimento como habitualmente. Há que destacar que em receitas transfronteiriças não é possível a aplicação de planos de comparticipação, pelo que o utente suporta o custo da dispensa na sua totalidade.

Prescrições transfronteiriças vindas de Espanha são comuns na Farmácia Moreno, e estas apresentam diferenças relativas à identificação do utente. A correta identificação de um cidadão espanhol é feita através de apresentação do cartão do seguro de saúde, que possui números identificadores: do cidadão (nacional ou regional) e da região (cada região autónoma de Espanha tem um modelo de cartão de saúde distinto). Caso o cartão não apresente identificador de região, o farmacêutico tem de consultar o cartão de saúde do cidadão espanhol. Perante isto, os cartões de seguro de saúde espanhóis têm quatro modelos diferentes, e consoante o modelo, estes possuem diferenças nos números fornecidos. O modelo 1 apenas possui o identificador nacional do cidadão, enquanto o modelo 2 já possui o identificador regional do cidadão e o identificador da região, por exemplo. Há que ter em atenção estas diferenças entre cartões, no entanto o restante processo funciona como habitualmente. [29]

O programa eP/eD traz vantagens como a facilitação ao acesso a tratamentos, a promoção da adesão à terapêutica e um aumento da eficácia e segurança da mesma. No entanto, existem ainda alguns desafios que devem ser ultrapassados, como a criação de uma rede que cubra toda a UE e garanta o contacto e interoperabilidade entre todos os sistema de saúde, a garantia de proteção dos dados pessoais dos utentes e a dificuldade em harmonizar a legislação e regulamentação sobre medicamentos e a sua respetiva dispensa e regimes de comparticipação. Apesar disto, a iniciativa já se encontra em vigor em diversos países, onde Portugal se inclui, pelo que nos remete para um futuro promissor e mostra que estes obstáculos são possíveis de ultrapassar.

A minha experiência de estágio na Farmácia Moreno e o contacto com muitos utentes estrangeiros permitiu-me descobrir a importância do programa eP/eD. Este revela-se extremamente útil, em especial para aqueles que se encontram em viagem ou a residir temporariamente fora do seu país. Através deste sistema, a farmácia comunitária tem a capacidade de ajudar qualquer utente europeu a obter a sua medicação de forma segura e eficiente independentemente da origem da prescrição. Isto não só reduz o stress e preocupação do utente e garante a toma correta da medicação, como promove uma integração dos serviços de saúde da UE. Deste modo, o programa vem reforçar o papel da farmácia comunitária como fundamental para a saúde pública, assegurando que todos os cidadãos europeus possam seguir os seus tratamentos independentemente do país onde se encontram.

Atividade 3 - Sessão de Informação: ‘’Importância da Toma Correta da Medicação’’

As Farmácias Comunitárias constituem a principal rede de cuidados primários de saúde, sendo um ponto de proximidade e acessibilidade para os utentes. Funcionando como a primeira linha de apoio, garantem o acesso a medicamentos, aconselhamento farmacêutico e serviços de saúde essenciais. O farmacêutico, enquanto profissional de saúde especializado e diferenciado, promove literacia e educação em saúde, capacitando os utentes a adotarem comportamentos e estilos de vida saudáveis. Neste sentido, durante o meu estágio, a Farmácia Moreno foi convidada a marcar presença no projeto ‘’Sol, Saúde e ‘’Duas de Letra’’ ‘’ da Cruz Vermelha do Porto. Assim, pude preparar e apresentar uma sessão de informação para séniores sobre a temática ‘’A Importância da Toma Correta da Medicação’’, tendo decorrido durante a tarde do dia 8 de agosto.

A apresentação foi interativa e a linguagem adaptada ao público alvo de modo a facilitar a compreensão, dividindo-se em algumas temáticas: O que é um medicamento?; Os medicamentos são todos iguais?; Adesão à terapêutica; Preparação Individualizada da Medicação; Vacinação e prevenção de doença; Automedicação; Papel do Farmacêutico. Numa primeira fase, e de modo a introduzir a temática da apresentação, voltou-se para a explicação do que é um medicamento, demonstrando ao público que a sua toma tem como objetivo fundamental a melhoria de qualidade de vida dos utentes que os utilizam, através da prevenção de doença ou redução de sintomas associados às mesmas. [30] No seguimento desta temática, foi levantada uma questão que continua a gerar muitas dúvidas, principalmente entre utentes idosos, que diz respeito às diferenças entre medicamentos de marca e medicamentos genéricos. Assim, instruiram-se os seniores presentes acerca das diferenças entre medicamentos de marca e genéricos, que passam muito pelos custos: enquanto um medicamento de marca surge de forma pioneira e requer gastos elevados a nível de pesquisa científica, ensaios clínicos, marketing e introdução ao mercado, por exemplo, um medicamento genérico passa por fases semelhantes, no entanto os custos são muito menores, já que os obstáculos foram ultrapassados previamente. Assim, o medicamento genérico consegue ser comercializado a um preço muito mais acessível para a carteira do utente. Quanto à composição, destacou-se que o princípio ativo de ambos é o mesmo, pelo que a ação farmacológica esperada será também semelhante. [31],[32] Deste modo, alguns dos seniores mostraram conhecimento na matéria, enquanto outros se demonstraram surpresos e agradados com a informação, tranquilizando-os relativamente a este aspeto e permitindo que no futuro consigam gerir a sua capacidade financeira sem comprometer a sua terapêutica habitual.

De seguida, abordou-se o tema da importância da adesão à terapêutica, e como esta gera ganhos, tanto em saúde como económico-financeiros, já que a toma correta da

medicação permite um melhor controlo das patologias, diminui os episódios de urgência associados às mesmas, reduz a necessidade de recorrer a consultas médicas, poupando recursos aos utentes. A poupança estende-se também ao Estado e ao Serviço Nacional de Saúde, através da redução do número de internamentos, episódios de urgência, alívio da sobrecarga dos meios de transporte (ambulâncias, por exemplo). Uma forma de garantir a correta toma de medicação entre as comunidades mais idosas é através da Preparação Individualizada da Medicação, que constitui um forte aliado ao facilitar a gestão de grandes quantidades de medicação e diferentes horários de tomas, melhorando a adesão à terapêutica e reduzindo não só os erros de tomas como o stress associado à gestão de tanta medicação.

Refletiu-se também sobre a automedicação, que pode trazer vantagens, sendo conveniente e acessível, já que quando realizada de forma correta, promove autonomia do utente e permite que este gira episódios menores de doença. No entanto pode trazer desvantagens: um diagnóstico incorreto, reações adversas ou interações medicamentosas que podem provocar episódios de maior gravidade. Esta secção da apresentação serviu também para perceber que alguns dos utentes não tomam antibióticos até ao final como prescrito, restando algumas unidades em casa. Mais tarde, e caso apresentem um quadro com sintomas similares, tomam as restantes unidades para tratar, erradamente, uma infeção viral, por exemplo. Foi importante destacar que os antibióticos não têm todos as mesma indicações, classe ou mecanismo, que devem ser tomados até ao final como prescrito e apenas quando prescritos, visto que a sua toma errada pode gerar uma enorme problemática de saúde pública, a resistência bacteriana. [33]

A seguinte temática diz respeito à prevenção de doença, que nos últimos anos teve uma relevância especial na faixa etária mais idosa. A promoção de hábitos de vida saudáveis é importante, no entanto um grande pilar da prevenção de doença é a vacinação. Esta foi fulcral no controlo da pandemia de COVID-19 ao prevenir episódios mais graves de doença e gerando imunidade de grupo. A vacinação gratuita contra a gripe e COVID-19 em maiores de 60 anos conduzida nas farmácias foi um enorme sucesso e permitiu uma maior imunização da população em proximidade, libertando recursos do SNS e destacando a importância e responsabilidade do farmacêutico como profissional de saúde. [34]

Em jeito de conclusão, destacou-se o papel do farmacêutico na toma correta da medicação, passando por diversos tópicos como a seleção do medicamento e o seu custo, informação e aconselhamento sobre o mesmo, historial terapêutico do doente, monitorização e seguimento. Concluiu-se que o farmacêutico é um profissional de saúde importante e especializado e que o aconselhamento farmacêutico pode esclarecer dúvidas, resolver problemas menores em proximidade e garantir a toma correta da medicação.

PARTE II – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Potencial terapêutico da metformina em doenças oncológicas

Introdução – Doenças Oncológicas

O cancro é uma patologia complexa e heterogénea que se estabelece em qualquer parte do organismo a partir de células que proliferam de forma descontrolada, originando aglomerados de células anormais ou danificadas que se designam de tumores. [35] Estes dividem-se em duas categorias: os tumores benignos, que geralmente proliferam lentamente e não invadem outros órgãos ou partes do organismo, sendo que não constituem um cancro; os tumores malignos, que constituem cancros, crescem rápida e incontrolavelmente, podendo invadir outros órgãos ou zonas do organismo através de células cancerígenas que se infiltram na corrente sanguínea ou no sistema linfático, destruindo e danificando tecidos saudáveis e formando novos tumores, um processo denominado de metastização. [36] As metástases, por sua vez, apresentam o mesmo nome e tipo de células que o cancro primário, pelo que, se uma metástase de cancro do pulmão formar um cancro no pâncreas, este será classificado como um cancro do pulmão metastático, e não um cancro do pâncreas.

O cancro revela ser uma doença genética que se desenvolve devido a erros na divisão celular, quando estes processos culminam na formação de células anormais ou danificadas (e os checkpoints do ciclo celular não as conseguem eliminar), danos no DNA causados por fatores externos e estilo de vida (através da exposição a substâncias causadoras de cancro como químicos no fumo do tabaco, radiação ultravioleta) ou de forma hereditária (através de genes herdados, e não mutados por fatores externos, por exemplo). [35],[36] Em condições normais, os checkpoints de controlo da divisão celular do nosso organismo têm a capacidade de detetar e eliminar células com danos no DNA antes que as mesmas possam tornar-se cancerígenas. No entanto, à medida que a idade avança, esta capacidade vai-se tornando menos perfeita e mais tolerante, sendo por este motivo que o risco de desenvolver cancros aumenta com a idade. [35]

A designação ‘’doenças oncológicas’’ surge precisamente do facto do cancro não constituir apenas uma doença, mas sim um conjunto e variedade fortemente heterogénea de patologias que se originam a partir de um processo muito semelhante. Os cancros podem ser classificados tendo em conta a parte do organismo onde tiveram origem (inclusive no caso de metástases) e o tipo de células dos quais são originários. Podemos também dividir os tumores malignos em dois grandes tipos: os tumores hematológicos, que constituem cancros nas células sanguíneas, como as leucemias, os mielomas, os linfomas;

os tumores sólidos, formados em qualquer outro órgão ou tecido do organismo, sendo os mais comuns o cancro do cólon, do pulmão, da próstata e da mama. Os cancros, de uma forma geral, são muito heterogéneos e diferentes em diversos aspetos: a nível celular, na forma como crescem e invadem outros tecidos ou como respondem ao tratamento. [35],[36]

Doenças oncológicas – Perspetiva histórica e números

Os relatos e descobertas de doenças oncológicas remontam até 2500 anos a.C., mesmo apesar de não se conhecer a patologia na sua plenitude até meados do século XX. [37] Durante muito tempo, o cancro era considerado uma doença incurável, no entanto, aos dias de hoje, o panorama encontra-se diferente devido aos tratamentos disponíveis. Dependendo do tipo de cancro diagnosticado, os pacientes podem receber diferentes tratamentos ou conjugações de tratamentos. Dentro destes, destacam-se a quimioterapia, a radioterapia, imunoterapia e a cirurgia, apesar de existirem também outras abordagens. De uma forma simplificada, a quimioterapia consiste na administração de fármacos (oralmente, IV, etc) com a finalidade de matar as células cancerígenas, impedindo a progressão do tumor ou reduzindo-o, possibilitando a cirurgia; a radioterapia utiliza doses elevadas de radiação com o mesmo objetivo da quimioterapia, ou seja, a morte de células cancerígenas e redução do tumor; a imunoterapia consiste na administração de anticorpos de modo a potenciar a ação do sistema imune, ajudando-o a eliminar células cancerígenas; a cirurgia é comummente realizada em tumores sólidos com limites bem definidos e pode remover todo o tumor ou remover uma parte do mesmo para potenciar o tratamento. [38]

Apesar da evolução dos tratamentos e as possibilidades de sobrevivência serem cada vez maiores, dados da Organização Mundial de Saúde revelam que, em 2020, as doenças oncológicas foram responsáveis por cerca de 10 milhões de mortes (1 em cada 6 casos), constituindo a maior causa de morte em todo o mundo. Além disso, todos os anos cerca de 400 000 crianças desenvolvem cancro.
Os tipos de cancro mais diagnosticados em 2020 foram o cancro da mama, pulmão, cólon e reto, próstata, pele e estômago, sendo que se relacionam também com a maior mortalidade. Estima-se que cerca de 30 a 50% dos casos de cancro poderiam ser prevenidos pela redução de contacto com agentes carcinogénicos como a radiação ultravioleta, o fumo do tabaco ou de outros fatores de risco como o consumo de álcool, hábitos alimentares inadequados, sedentarismo e poluição atmosférica. Para além disto, um diagnóstico precoce e atempado de cancro pode aumentar exponencialmente as chances de boa resposta à terapêutica e consequentemente de sobrevivência associada a menos morbilidade. [39]

Metformina

A metformina é um agente antidiabético oral da classe das biguanidas aprovado para o tratamento de primeira linha da Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) [40], fazendo parte da terapêutica diária de mais de 200 milhões de utentes em todo o mundo. [41] A DMT2 consiste numa patologia em que o organismo deixa de ser capaz de produzir insulina suficiente ou há uma resistência à sua ação. A maioria dos casos surge por conta do estilo de vida do indivíduo (sedentarismo, maus hábitos alimentares, excesso de peso, etc.) e a terapêutica não passa necessariamente pela insulinoterapia, já que ainda existe produção desta hormona, a mesma apenas se encontra diminuída (por comprometimento das células beta pancreáticas) ou existe uma resistência à sua ação, o que provoca um aumento dos níveis de glicose no sangue. [41]
A administração de metformina é benéfica no caso de indivíduos diagnosticados com DMT2 em que não seja possível controlar os valores da glicémia no sangue, e em adultos pode ser utilizada tanto em monoterapia como em combinação com sulfonilureias (como a gliclazida) ou inibidores da dipeptidil peptidase 4 (como a sitagliptina). [41]

Para além do seu conhecido e essencial papel no tratamento da DMT2, a metformina revela possuir uma ação interessante em outras patologias devido aos seus efeitos pleiotrópicos, já que interfere com diversas vias de sinalização e atua em variados locais ativos, permitindo que a sua ação seja, possivelmente, expandida a outras condições fisiopatológicas. [41] Assim, além dos efeitos já conhecidos em outras condições como a pré diabetes, ao atrasar ou prevenir o aparecimento da doença, na diabetes gestacional e no combate ao ganho de peso, têm sido desenvolvidos estudos no sentido de investigar o potencial terapêutico da metformina como agente antienvelhecimento, anticancerígeno e efeito neuroprotetor. [40],[42]

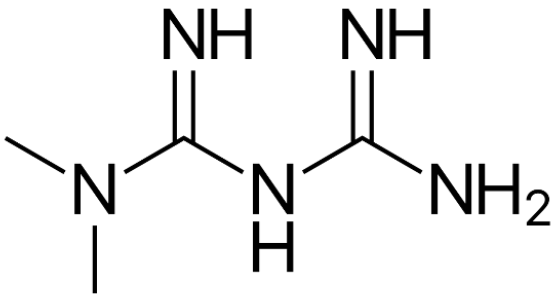


***Figura 1** - Visualização estrutural da Metformina*

Mecanismo de Ação da Metformina

A metformina é amplamente utilizada no tratamento da diabetes mellitus tipo 2 devido à sua eficácia na redução da produção hepática de glicose e na melhoria da sensibilidade à insulina. O seu mecanismo de ação revela-se multifacetado, envolvendo várias vias metabólicas e bioquímicas dentro dos hepatócitos.

Transporte e Acumulação da Metformina

A metformina é transportada para dentro dos hepatócitos principalmente pelo transportador de catiões orgânicos 1 (OCT1). Por ser positivamente carregada, a metformina acumula-se dentro das células e, posteriormente, dentro das mitocôndrias devido aos potenciais de membrana existentes tanto na membrana plasmática quanto na membrana interna mitocondrial. Essa elevada concentração mitocondrial é crucial para os efeitos subsequentes da metformina. [44]

Inibição do Complexo I da Cadeia Respiratória Mitocondrial [43],[44]

Uma vez dentro da mitocôndria, a metformina inibe moderadamente o Complexo I da cadeia respiratória mitocondrial. Esta inibição resulta numa redução na produção de ATP, o que leva a um aumento nas razões ADP:ATP e AMP:ATP citoplasmáticas. A diminuição dos níveis de ATP compromete processos dependentes de energia, como é o caso da gluconeogénese, resultando numa diminuição da produção hepática de glucose. Além disso, o aumento nos níveis de AMP provocam uma inibição direta de enzimas que regulam a gluconeogénese, como a adenilato ciclase (que reduz os níveis de AMPc) e a frutose-1,6-bifosfatase (FBPase 1), diminuindo assim a capacidade do fígado de produzir glicose a partir de substratos não glicídicos como o lactato. A inibição do Complexo I mitocondrial causa também um aumento no potencial de oxidação redução celular, através do aumento da razão $NADH/NAD^+$.

Ativação da AMPK [43],[44]

O aumento das razões AMP:ATP e ADP:ATP gera uma ativação indireta da proteína cinase ativada pelo AMP (AMPK), uma enzima crítica na regulação do metabolismo energético. A ativação da AMPK pode ocorrer de duas maneiras principais:
- Dependente do Complexo I: onde a redução dos níveis de ATP e o aumento de AMP levam a uma ativação direta da AMPK;
- Via lisossomal: Em concentrações mais baixas, a metformina pode ativar a AMPK ao desencadear um mecanismo lisossomal. Isto acontece quando o fármaco se liga à *presilin enhancer* 2 (PEN2), resultando na inibição da v-ATPase. O processo culmina na formação

de um supercomplexo composto por v-ATPase, Ragulator, AXIN, LKB1 e AMPK, que funciona independentemente das mudanças nos níveis de AMP.

Uma vez ativada, a AMPK promove vários efeitos importantes como:

- Inibição da Síntese de Ácidos Gordos: A AMPK fosforila e inibe ambas as isoformas da acetil-coenzima A carboxilase (ACC1 e ACC2), reduzindo a síntese de ácidos gordos e promovendo a oxidação de lípidos, o que diminui a resistência hepática à insulina;
- Aumento da secreção de GLP-1: No intestino, o que contribui para a redução dos níveis de glicose no sangue através do aumento da libertação de insulina e diminuição da produção de glucagon. Isto leva a uma absorção mais gradual da glucose e consequentemente uma regulação glicémica mais adequada;
- Ativação da Fosfodiesterase Específica do AMPc (PDE4B): Este processo leva a uma redução adicional dos níveis de AMPc, modulando a via de sinalização do glucagon e contribuindo também para a redução da gluconeogénese.

Inibição da mGPDH, Complexo IV e Estado Redox [43],[44]

A metformina também inibe diretamente a enzima glicerol-3-fosfato desidrogenase mitocondrial (mGPDH), aumentando o estado redox citosólico (por aumento da razão $NADH/NAD^+$), e assim afetando negativamente a capacidade do fígado realizar a gluconeogénese a partir do lactato.
Além disso, a inibição do Complexo IV da cadeia respiratória mitocondrial contribui para um aumento adicional no estado redox da célula e pode inibir indiretamente a atividade da mGPDH, reforçando a perturbação do processo gluconeogénico.
A metformina é ainda capaz de aumentar a razão entre a glutationa e a sua versão oxidada (GSH), o que resulta numa inibição de genes que estão envolvidos na gluconeogénese através da via let-7–TET3–HNF4α.

Efeitos nos Lisossomas e Vias Alternativas de Ativação da AMPK [43],[44]

Em concentrações mais baixas, a metformina pode ativar a AMPK através de um mecanismo lisossomal. Nesse processo, a metformina liga-se à *presenilin enhancer* 2 (PEN2), resultando na inibição da v-ATPase e culminando na ativação da AMPK através da formação de um supercomplexo composto por v-ATPase, Ragulator, AXIN, LKB1 e AMPK, independentemente das alterações nos níveis de AMP. A ativação lisossomal da AMPK tem outros efeitos benéficos, como a redução da acumulação de lípidos a nível hepático, por meio da inibição da acetil-CoA carboxilase (ACC), e o aumento da secreção de GLP-1 no intestino, o que contribui para a redução dos níveis de glicose no sangue.

Relevância da Metformina em oncologia

A metformina, através da ativação da AMPK, provoca uma inibição da via de sinalização do mTOR (alvo da rapamicina em mamíferos), uma cinase essencial para o crescimento e proliferação celular, sendo que esta inibição pode ocorrer de maneira dependente e independente da AMPK. Em células tumorais, a metformina inibe o Complexo I da cadeia respiratória mitocondrial, reduzindo a produção de ATP, o que por sua vez leva à ativação da AMPK e consequentemente à inibição do mTOR. A metformina também inibe a atividade da hexocinase, uma enzima crítica no processo de glicólise, especialmente em células de cancro da mama, o que resulta numa diminuição na proliferação celular. Adicionalmente, é capaz de reduzir a produção de espécies reativas de oxigénio, protegendo assim as células contra danos no DNA e prevenindo o aparecimento e progressão de tumores. [45],[46],[47]

Modulação da Imunidade Tumoral

A metformina tem demonstrado um papel significativo na modulação da imunidade antitumoral ao potenciar a atividade dos CTLs (*cytotoxic T lymphocytes)* através da prevenção do esgotamento funcional dessas células. Este esgotamento acontece devido a um aumento da expressão de proteínas como PD-1 e CTLA-4 na superfície dos CTLs, e consequentemente a sua interação com PD-L1, que está amplamente expressa nas células tumorais, suprime a resposta imunológica, promovendo uma maior resistência do tumor. A metformina interfere neste processo ao reduzir a estabilidade e expressão da PD-L1, promovendo a sua degradação através de mecanismos mediados pela AMPK, fortalecendo assim a imunidade antitumoral. [45]

Além destes efeitos, a metformina afeta também a polarização dos TAMs (*tumor associated macrophages*). Normalmente, estes adquirem um fenótipo M2, favorecendo o crescimento tumoral através da libertação de citocinas imunossupressoras. O papel da metformina passa por reverter essa polarização de M2 para M1, conferindo aos TAMs um fenótipo antitumoral através da via de sinalização AMPK-NF-κB. A polarização M1 inibe o crescimento tumoral, a angiogénese, e também promove um ambiente imunológico que favorece a eliminação das células tumorais. [45],[46]

Outro aspeto importante da ação antitumoral da metformina é a supressão das MDSCs (*myeloid derived supressor cells)*. Estas são conhecidas por criar um microambiente tumoral imunossupressor, protegendo as células cancerígenas de serem eliminadas pelo sistema imune. A metformina inibe a migração e acumulação dessas células no microambiente tumoral ao ativar a AMPK e regular a expressão génica de DACH1, reduzindo a secreção de CXCL1, uma quimiocina responsável pela atração de

MDSCs para o TME. Além disso, diminui ainda a expressão de enzimas imunossupressoras como a CD39 e CD73, mediadas pela AMPK-α e pela inibição da via HIF-1α, resultando numa redução da atividade imunossupressora das MDSCs. [45],[46]

Modulação do Microambiente Tumoral e Efeitos Sistémicos

A metformina também apresenta um impacto significativo no TME (*tumor microenvironment*) ao reduzir a angiogénese, diminuir a expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e suprimir a ativação do HIF-1α. Isto limita o fornecimento de nutrientes e oxigénio ao tumor, restringindo o seu crescimento e proliferação. Além disso, a metformina modula a matriz extracelular (*extracelular matrix* - ECM), o que diminui a rigidez do TME e pode tornar os tumores mais suscetíveis à terapêutica. Existe também um efeito sobre as células Natural Killer (NK), essenciais para a vigilância imunológica, especialmente contra cancros metastáticos e hematológicos. [45],[46],[47]
Quando em combinação com Nelfinavir, a metformina induz processos de autofagia dependentes de SIRT3 e ROS mitocondrial, facilitando assim a lise das células tumorais mediada por NK. Este processo envolve a regulação do complexo MHC classe I relacionado à cadeia A (MICA) e a *downregulation* de beclina-1 (BECN1), um marcador de autofagia, promovendo o reconhecimento e a destruição das células tumorais pelas células NK. [45]
Além disso, a metformina afeta as células fibroblásticas associadas ao tumor (CAFs ou TAFs), que são componentes críticos do estroma tumoral. No caso do cancro do ovário, a metformina reduz a produção de IL-6 no estroma tumoral (bloqueando a sinalização NF-κB que regula a transcrição de IL-6). A IL-6 está associada à resistência quimioterápica da cisplatina, pelo que a redução da sua produção irá potenciar os efeitos da terapêutica. [45]

Evidências clínicas

- Cancro de mama [48]

Estudos iniciais sugeriram que a metformina podia reduzir o risco de cancro de mama, especialmente em mulheres diabéticas. Os resultados foram, no entanto, algo variáveis: no "Sister Study", com mais de 44.000 mulheres, não foi encontrada uma associação significativa entre a toma de metformina (em dosagens normais para tratamento da diabetes) e o risco de desenvolver cancro, embora uma possível redução tenha sido verificada em casos cancro da mama positivos para recetor de estrogénio (ER+) aquando do uso prolongado da metformina.

A hipótese de que o uso de metformina está associado a uma redução na mortalidade foi avaliada num estudo envolvendo mais de 3000 mulheres diabéticas e com

cancro da mama. Concluiu-se que a mortalidade específica pelo cancro foi reduzida em 45% em utilizadoras de metformina (administrada nas dosagens comuns para tratamento da diabetes) comparativamente com as restantes. No entanto, os resultados não foram consistentes entre subgrupos de pacientes e tipos de cancro de mama, tendo os efeitos sido mais consistentes em casos de cancro HER2-positivo. Em pacientes com este tipo específico de cancro, uma terapêutica adjuvante com metformina foi capaz de melhorar a eficácia e combater a resistência ao tratamento. Isto resultou numa taxa de resposta patológica completa de até 24%, enquanto no grupo controlo foi de apenas 8%.

Num grande ensaio clínico, NCIC MA.32 (Fase III), que envolveu mais de 3500 mulheres não diabéticas com cancro de mama, manteve-se esta tendência, verificando-se uma melhoria na eficácia do tratamento e diminuição da resistência ao mesmo. Os resultados demonstraram que a administração de 850 mg de metformina duas vezes por dias durante 5 anos resultou numa melhoria na sobrevida livre de doença invasiva e na sobrevida global em pacientes com cancro de mama HER2-positivo, reduzindo em 21% o risco de recidiva da doença.

Além disso, num ensaio clínico envolvendo 252 mulheres com cancro de mama, a metformina (850 mg administrados duas vezes por dia) foi associada a uma maior taxa de sobrevida livre de progressão, embora os resultados não tenham alcançado significância estatística comparativamente ao grupo placebo (13,1 meses vs. 11,5 meses).

- Cancro da tiroide [49]

Uma meta-análise que incluiu 14 estudos, com 2024 casos e 1460 controlos, revelou que a resistência à insulina está fortemente associada ao aumento do risco de cancro da tiroide. Estudos de coorte realizados em pacientes taiwaneses com DMT2 vieram demonstrar que aqueles que usavam metformina tiveram uma redução de 32% no risco de desenvolver cancro da tiroide (após uma administração cumulativa de 263000 mg de metformina ao longo de 9 meses), e um estudo semelhante realizado numa população coreana, com 128.453 utilizadores de metformina e 128.453 não utilizadores, confirmou esta evidência com uma redução de 31% no risco de cancro nos indivíduos que tomavam este fármaco (através de uma dose média cumulativa de 868169 mg de metformina ao longo de 1633 dias).

A metformina mostrou também potencial como terapêutica adjuvante para aumentar a sensibilidade das células cancerígenas ao tratamento com iodo radioativo, demonstrando simultaneamente capacidade de proteger as células e tecidos contra os danos causados pela radioterapia. Comparando as contagens de células sanguíneas em pacientes com cancro na tiroide que tomavam ou não metformina, os resultados

demonstraram que os pacientes que tomavam este fármaco tiveram uma recuperação mais rápida das contagens de leucócitos após o tratamento com iodo radioativo.

Um estudo observacional revelou que o tratamento com metformina pode inibir o crescimento tumoral e aumentar a taxa de remissão completa, tendo a ausência de tratamento com metformina sido associada a um maior risco de progressão da doença. Pacientes com metástases nos nódulos linfáticos tratados com metformina (com dosagens compreendidas entre os 500 e os 200 mg por dia) apresentaram uma sobrevida livre de doença significativamente mais longa em comparação com os restantes. Num outro estudo realizado em pacientes com nódulos na tiroide demonstrou que a sua administração (1700 mg/dia por 6 meses) resultou numa redução significativa no volume da tiroide (de 22,5 ± 11,2 mL para 20,3 ± 10,4 mL) e no tamanho dos nódulos (de 12,9 ± 7,6 mm para 11,7 ± 7,2 mm), tal como demonstrado numa meta-análise que incluiu 7 estudos com 240 pacientes onde se verificou uma redução significativa no volume dos nódulos após o tratamento com metformina.

Perfil de segurança [50]

Alguns dos efeitos adversos mais comuns da metformina são de natureza gastrointestinal (GI), podendo provocar náuseas, vómitos e diarreia, que tendem a ser dependentes da dose e a diminuir com o tempo (a dose diária varia entre 250 mg a 2550 mg). Estes efeitos GI podem ser minimizados através de ajustes de dose, o que é essencial para manter a adesão à terapêutica, especialmente em tratamentos de longa duração.

Uma das preocupações relativas ao uso crónico da metformina é o facto de poder provocar uma deficiência em vitamina B12 em até 30% dos pacientes devido ao facto de piorar a absorção intestinal da mesma através da administração de doses mais elevadas do fármaco. Este efeito é extremamente relevante no contexto das doenças oncológicas, visto que a sua deficiência pode ter implicações na saúde neurológica dos pacientes, pelo que os seus níveis devem ser atentamente monitorizados.

Em termos de segurança reprodutiva, há preocupações sobre o impacto da metformina na saúde reprodutiva. Existe uma possível relação da sua administração com defeitos genitais em homens e seus descendentes e em gestantes, visto que a metformina atravessa a placenta e é excretada no leite materno, podendo afetar o desenvolvimento pós-natal. Isto ressalta a necessidade de precaução e avaliação cuidadosa aquando da consideração de terapêutica adjuvante oncológica com metformina, principalmente tendo em conta as doses elevadas em que é administrada.

No contexto oncológico, a metformina não apresenta, de um modo geral, novos riscos significativos quando comparada ao seu uso na DMT2, e o seu perfil de segurança permanece favorável.

Conclusão e perspetivas futuras [46]

O potencial da metformina como terapêutica adjuvante no tratamento de doenças oncológicas é destacado pelos seus efeitos pleiotrópicos e pelo seu perfil de segurança e baixo custo, muito devido ao longo historial de uso em pacientes com DMT2. A sua capacidade de inibir a proliferação de células tumorais, bloquear o ciclo celular e induzir diferentes formas de morte celular em vários tipos de cancros vem demonstrar que no futuro pode constituir uma opção terapêutica muito útil. Além disso, aumentando a sensibilidade das células tumorais a tratamentos de quimioterapia e radioterapia, pode potencializar os seus efeitos terapêuticos.

Apesar dos resultados apresentados em ensaios clínicos em humanos demonstrarem alguma heterogeneidade por conta de fatores como a variabilidade entre pacientes e heterogeneidade tumoral, a metformina é considerada um candidato promissor para terapêutica adjuvante oncológica no futuro, o que se deve à capacidade de atuar em várias etapas do desenvolvimento e progressão tumoral, aliada ao seu potencial de modulação do sistema imune.

Em suma, a metformina constitui uma opção terapêutica promissora no tratamento de doenças oncológicas, especialmente quando utilizada enquanto terapêutica adjuvante. Para maximizar o seu potencial, garantir a sua eficácia e estabelecer de um perfil de segurança adequado, surge a necessidade de desenvolver estudos que se voltem para a identificação de biomarcadores e estratificação dos pacientes. Tendo em conta que o cancro é uma patologia extremamente heterogénea e com diferentes características, isto ajudaria na seleção dos utentes que poderiam obter maior benefício através do uso da metformina. Assim, é fulcral esclarecer as condições ideais para o uso clínico do fármaco e desta forma melhorar seus resultados em oncologia.

Tema 2 – Linaclotida: um fármaco diferente no tratamento da Síndrome do Cólon Irritável

Introdução

As doenças gastrointestinais constituem uma problemática emergente, sendo cada vez mais frequentes. Isto pode dever-se a fatores como maus hábitos alimentares e o stress, o que pode interferir com o quotidiano dos utentes e limitar a sua qualidade de vida. Dentro das doenças gastrointestinais podem estar incluídas várias patologias como a dispepsia, a doença de Crohn, a colite ulcerosa e a síndrome do cólon irritável (SCI), sobre a qual a presente pesquisa incidirá mais concretamente. [51]

Estima-se que a prevalência da SCI esteja situada aproximadamente entre 5 a 10% da população mundial [52], enquanto que a incidência revela ser de 1 a 2% a cada ano. [53] Esta patologia constitui o sétimo diagnóstico mais comum feito por médicos de cuidados primários. [53] A maioria dos indivíduos afetados encontra-se na faixa etária abaixo dos 50 anos, o que não significa que indivíduos com idades superiores não possam também sofrer desta patologia. A SCI revela ainda ser um problema sério na saúde da mulher, sendo que aproximadamente 65% dos casos diagnosticados são mulheres. Além disso, cerca de 20 a 40% de todas as visitas a gastroenterologistas são motivadas por sintomas da SCI, já que estes afetam bastante negativamente a qualidade de vida dos indivíduos que os enfrentam. [52]

Síndrome do cólon irritável (SCI)

A SCI é uma patologia do trato gastrointestinal que perturba o normal funcionamento do estômago e intestino e origina diversos sintomas crónicos como dores abdominais, diarreia, obstipação, sensação de gás e distensão abdominal. Nestes doentes, o tecido muscular intestinal apresenta-se mais sensível, pelo que reage de forma mais agressiva a estímulos como a alimentação e o stress, o que pode influenciar o movimento intestinal e consequentemente a forma, consistência e frequência das fezes. Consoante a consistência das fezes, esta doença pode ser classificada em quatro diferentes subtipos: cólon irritável com obstipação, cólon irritável com diarreia, formas mistas e formas não classificáveis. [54]

As causas da SCI não são totalmente conhecidas, no entanto acredita-se que resulte de uma combinação de fatores físicos e psicológicos. Entre os físicos destacam-se as contrações intestinais anormais, que podem causar dor, desconforto e alteração na motilidade intestinal; problemas no sistema nervoso, onde a má comunicação entre o cérebro e o intestino pode gerar padrões intestinais irregulares; infeções bacterianas e alterações na microbiota podem também ter influência. Por outro lado, fatores psicológicos

como a ansiedade, depressão, stress pós-traumático e até histórico de abuso sexual podem desempenhar um papel significativo no desenvolvimento de SCI. Para além destes fatores, o stress e uma má alimentação (incluindo consumo de álcool, excesso de hidratos de carbono ou alimentos picantes) podem desencadear e agravar os sintomas da SCI, apesar de não serem causas diretas desta condição. [54],[55]

Tratamentos disponíveis

O controlo e tratamento da SCI envolve uma abordagem multifacetada, surgindo a necessidade de alterar o estilo de vida, hábitos dietéticos, bem como a terapêutica medicamentosa.

A administração de fármacos antiespasmódicos e antidiarreicos (por exemplo a butilescopolamina e a loperamida, respetivamente) é muito comum em indivíduos diagnosticados com SCI, já que estes facilitam o controlo de sintomas como a dor abdominal ou a diarreia. No caso dos antiespasmódicos, a sua ação passa por reduzir e evitar contrações musculares no intestino, o que permite aliviar sintomas de dor e cólicas abdominais abdominais (um tipo específico de dor abdominal que surge em espasmos ou ondas). Por outro lado, os antidiarreicos são muito eficazes em pacientes com SCI predominantemente diarreica, já que permitem reduzir a frequência de evacuação e os sintomas a ela associados. [56]

A comprovada relação e interação entre o sistema nervoso central e a SCI pode ser alvo de terapêuticas com antidepressivos (tricíclicos e inibidores seletivos da recaptação da serotonina), já que a sua administração permite não só o tratamento das comorbilidades do foro psicológico, mas também da motilidade intestinal e perceção da dor, por exemplo, visto que estes fármacos possuem efeitos diretos sobre esta componente. [61]

A dieta é uma componente crítica no controlo da SCI, portanto surge a necessidade de a adaptar. Em pacientes com SCI, a dieta FODMAP (*Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols*) revela ser uma forte aliada ao permitir perceber quais os alimentos mais problemáticos para cada indivíduo e simultaneamente reduzir os sintomas associados à doença, melhorando a qualidade de vida dos utentes. [57],[58] Além disto, a toma de probióticos (como Bifidobacterium e Lactobacillus) demonstrou melhorias no equilíbrio da microbiota intestinal e a reduzir sintomas associados como o inchaço abdominal e a flatulência. A suplementação com fibras solúveis como a psyllium é também recomendada para colmatar casos de obstipação crónica, auxiliando assim na regularização do trânsito intestinal. [59],[60]

Existem, no entanto, outro tipo de terapêuticas mais emergentes onde se inclui a linaclotida.

A Linaclotida

A linaclotida é um polipéptido cíclico sintético constituído por 14 aminoácidos e constitui o primeiro fármaco da classe dos agonistas do recetor da guanilato ciclase C. Foi aprovada pela FDA (*Food and Drugs Administration)* e pela EMA (*European Medicines Agency)* em 2012 e tem vindo a revolucionar a terapêutica dos indivíduos diagnosticados com SII entre os quais a obstipação é predominante. [62] É administrada uma vez diariamente por via oral e apresenta um perfil de segurança bastante favorável, atuando de forma altamente seletiva como um potente agonista dos recetores da guanilato ciclase C no epitélio intestinal. [63]

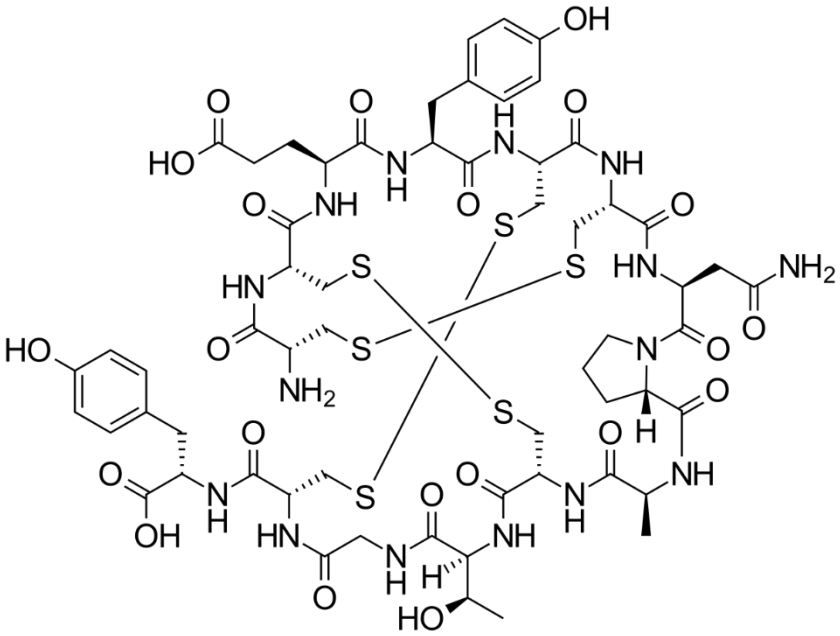


Figura 2 – *Visualização estrutural da Linaclotida*

Mecanismo de ação da Linaclotida

A linaclotida é um potente agonista seletivo da guanilato ciclase C (GC-C), atuando no recetor transmembranar que é essencial para a regulação do equilíbrio de fluidos e função sensorial do trato GI. Ao exercer este efeito no recetor, desencadeia a atividade enzimática subsequente. Por ser altamente seletivo, a sua ação concentra-se no intestino, onde os recetores se localizam maioritariamente, apesar de estarem presentes noutros tecidos como os pulmões e no sistema reprodutor, por exemplo, embora em menores quantidades. No intestino, esta ação promove efeitos secretagogos e antinocicetivos, o que permite aliviar os sintomas da SCI onde predomina a obstipação e dor abdominal. [63],[64] Após a sua administração, a linaclotida liga-se seletivamente ao recetor GC- C localizado na superfície das células epiteliais do intestino, e ao ser ativado, este recetor catalisa uma reação de conversão da guanosina trifosfato (GTP) em guanosina monofosfato cíclica

(GMPc). A catalisação desta reação induz um aumento dos níveis intracelulares de GMPc, e este, por se encontrar no centro de uma cascata de sinalização, resulta numa ativação de variadas proteínas cinases, como por exemplo a proteína cinase II dependente do GMPc (PKG II). A PKG II fosforila e ativa o CFTR, regulador de condutância transmembranar da fibrose quística, que consiste num canal de cloretos essencial ao processo de secreção de iões. A ativação do CFTR pela PKG II induz então a secreção de iões cloreto e bicarbonato para o interior do lúmen intestinal, e estes, ao entrarem no lúmen, geram um gradiente de concentração que faz com que haja um influxo de sódio e água para o lúmen intestinal. [63],[64] Deste modo, este efeito secretagogo vai facilitar o trânsito intestinal do paciente e aumentar o volume e frequência de evacuação, contrariando a tendência de obstipação.

Para além da melhoria no trânsito intestinal, a linaclotida tem um efeito significativo ao modular a dor visceral. O aumento dos níveis intracelulares de GMPc, além de ativar o CFTR, é também responsável pela secreção de GMPc extracelular, funcionando como uma molécula de sinalização parácrina. O GMPc extracelular interage, assim, com os recetores da dor (nocicetores) localizados nas fibras nervosas aferentes do cólon, o que permite modular a resposta à dor e reduzir significativamente o fenómeno de hiperalgesia visceral, que consiste numa hipersensibilidade do cólon. [63],[64] O estado de hiperalgesia visceral consiste numa resposta exacerbada dos nervos sensoriais intestinais a estímulos que seriam classificados como normais, contribuindo assim para a forte dor abdominal sentida pelos pacientes diagnosticados com SCI. [63],[64] Acredita-se que o GMPc extracelular desempenhe uma ação importante neste processo ao diminuir a excitabilidade destes nocicetores através da modulação de canais iónicos associados à transmissão de sinais nervosos, constituindo um efeito muito relevante e melhorando a qualidade de vida dos utentes através da modulação da dor. [63],[64]

A linaclotida apresenta uma ação abrangente e eficaz na SCI ao atuar em múltiplos alvos no sistema GI, revelando uma ação determinante em aspetos motores e sensoriais da patologia, o que faz com que seja uma opção terapêutica valiosa no tratamento da SCI. [63],[64]

Evidências clínicas

Através da realização de ensaios clínicos randomizados de fase 3, avaliou-se a eficácia e segurança da linaclotida em pacientes com SCI com obstipação, tendo os resultados sido promissores. Através da administração de 290 µg/dia, a linaclotida mostrou uma melhora significativa na frequência de evacuações espontâneas completas, um dos principais marcadores de alívio para estes pacientes. Além disso, os participantes dos estudos revelaram sentir um alívio considerável da dor abdominal comparativamente com

os indivíduos que receberam placebo. Estas evidências realçam o facto de que o efeito da linaclotida não se remete apenas ao aumento da frequência de evacuações, mas possibilita também um alívio da dor, um sintoma agudo e debilitante para muitos destes pacientes. [65]

A realização de revisões sistemáticas e meta-análises corroboram os benefícios da linaclotida. Uma destas, que envolveu 8 ensaios clínicos compreendendo mais de 2500 participantes, que tinha como objetivo estudar e avaliar os recentes avanços no tratamento da SCI, demonstrou que quando comparada ao placebo, a linaclotida apresentou uma maior eficácia no de alívio dos sintomas críticos da SCI com obstipação, como a dor abdominal e a obstipação crónica. Os dados obtidos revelam que os pacientes tratados com linaclotida apresentam uma melhoria significativa nos scores de qualidade de vida, refletindo um impacto positivo no bem-estar geral e funcionalidade quotidiana dos pacientes. [65]

Numa outra revisão sistemática e meta-análise, foram analisados ensaios randomizados controlados, que vieram a revelaram dados robustos sobre a eficácia da linaclotida em doses compreendidas entre 145 µg e 500 µg. Um dos ensaios foi realizado no Japão com 181 participantes e demonstrou que a dose de 500 µg resultou em uma média de 5,72 SBMs (*spontaneous bowel movements*) por semana, em comparação com 3,19 SBMs no grupo placebo, após uma semana de tratamento. Outro estudo conduzido nos Estados Unidos e no Canadá, veio corroborar estas conclusões, destacando que a administração de linaclotida na mesma dosagem proporcionou um aumento significativo na frequência de SBMs na segunda semana, com resultados superiores aos do placebo (5,70 vs 3,27 por semana). Para além dos aumentos observados na frequência de SBMs, a linaclotida mostrou ser eficaz na redução do tempo necessário para a primeira evacuação após o início do tratamento. Uma grande percentagem de pacientes tratados com linaclotida relataram evacuação em menos de 24 horas após a administração da primeira dose em comparação com os que receberam placebo: um estudo reportou que 72,8% dos pacientes que receberam linaclotida apresentaram uma SBM dentro de 24 horas, comparativamente aos 48,3% reportados no grupo placebo. Isto sugere que a linaclotida, para além de aumentar a frequência de evacuações, diminui o tempo necessário para que estas ocorram, o que é extremamente relevante para pacientes que sofrem de obstipação crónica. [66]

Foram ainda calculados dois parâmetros essenciais para guiar decisões clínicas, o NNT (*number needed to treat*) e o NNH (*number needed to harm*). Com a administração de uma dose de 500 µg, o NNT foi de 5, isto é, por cada cinco pacientes tratados, um alcançaria um aumento significativo na frequência de SBMs; quanto ao NNH, o valor para

a diarreia foi de 12, ou seja, para cada 12 pacientes tratados com linaclotida, um desenvolveria diarreia como efeito adverso. Estes cálculos evidenciam um perfil de risco-benefício relativamente favorável da linaclotida, no entanto a diarreia deve ser monitorizada e gerida adequadamente minimizar os riscos associados ao tratamento. [66]

Através da utilização de escalas específicas, como a PAC-QoL (*Patient Assessment of Constipation-Quality of Life*), usada para mensurar melhorias na qualidade de vida relacionada à saúde, os resultados revelaram que os pacientes tratados com linaclotida apresentaram melhorias significativas. Isto sugere que a linaclotida não só melhora parâmetros fisiológicos, como também beneficia significativamente a qualidade de vida dos pacientes. [66]

Dois outros estudos de fase 3 realizados na Europa e nos Estados Unidos da América incluíram 1.604 pacientes diagnosticados segundo os critérios de Roma II para SCI com obstipação, apresentando dor abdominal e desconforto durante pelo menos 12 semanas nos 12 meses anteriores ao início do estudo, baixa frequência de evacuações e sintomas associados como esforço excessivo e sensação de evacuação incompleta. Em ambos os estudos, a linaclotida foi administrada na dose de 290 µg e demonstrou uma melhoria significativa dos sintomas abdominais e intestinais. O efeito terapêutico foi evidente na primeira semana de tratamento e manteve-se durante todo o período de 12 e 26 semanas. A linaclotida aumentou a frequência de evacuações espontâneas completas e melhorou a consistência das fezes, além de reduzir a gravidade dos sintomas abdominais. 54,8% dos pacientes tratados com linaclotida relataram um alívio significativo da dor abdominal após 12 semanas, enquanto no grupo placebo, apenas se verificou o mesmo cenário em 41,8% dos pacientes. Além disso, 37% dos pacientes que receberam linaclotida indicaram uma melhoria geral dos sintomas da SCI, comparativamente a apenas 18,5% dos pacientes no grupo placebo. [67]

Os mesmos ensaios clínicos também avaliaram a qualidade de vida dos pacientes utilizando escalas padronizadas, como IBS-QoL (*Irritable Bowel Syndrome Quality of Life*) e EQ-5D. A escala IBS-Qol avalia o impacto da SCI na qualidade de vida dos pacientes através de 34 questões que cobrem domínios como disfunção emocional, preocupações relacionadas com a sua saúde, impactos na vida social e sexual, entre outros. Os itens são pontuados de 1 a 5, sendo que uma menor pontuação indica uma pior qualidade de vida. No final os scores são transformados numa escala de 0 a 100. [68] Relativamente à escala EQ-5D, esta avalia cinco dimensões: a mobilidade, autocuidado, atividades habituais do utente, dor e fatores psicológicos como a ansiedade e a depressão e cada uma destas dimensões é passível de ser classificada dentro de cinco níveis de severidade. Além disto,

inclui uma escala visual analógica que se compreende entre 0 e 100 (onde 100 representa a melhor saúde possível). A pontuação combinada de todas as dimensões gera um índice de saúde e qualidade de vida compreendido entre 0 (morte) e 1 (saúde perfeita). [69] Os pacientes tratados com linaclotida apresentaram melhorias significativas nos scores respetivos às escalas, principalmente nas dimensões relacionadas com a imagem corporal, preocupações com a saúde e evitação alimentar. Isto sugere que a linaclotida não só melhora os sintomas fisiológicos da patologia como contribui para uma melhor qualidade de vida dos pacientes com SCI.

Perfil de segurança

A linaclotida, de modo geral, foi bem tolerada pelos pacientes. No entanto, esta terapêutica vem acompanhada de efeitos adversos que requerem atenção clínica, como é o caso da diarreia, que revelou ser um efeito adverso comum e significativo, tendo sido observado em aproximadamente 20% dos casos. Esta mostrou ser dependente da dose e variou em intensidade, sendo que aproximadamente 90% dos casos foram reportados como leves ou moderados, e apenas uma pequena fração dos pacientes necessitou de interromper o tratamento devido à gravidade dos sintomas. A maioria dos casos de diarreia manifestaram-se nas primeiras duas semanas de tratamento e os sintomas foram resolvidos em poucos dias após a interrupção da sua administração. [65],[66],[67]

Apesar de ser um efeito esperado devido ao mecanismo pró-secretório da linaclotida, a diarreia exige uma monitorização clínica atenta, especialmente em pacientes que apresentam episódios intensos. Caso ocorra, é importante realizar um ajuste de dose ou explorar alternativas terapêuticas de modo a minimizar os efeitos adversos e maximizar os benefícios terapêuticos para o paciente. Contudo, os estudos demonstram que a linaclotida mantém um perfil de segurança aceitável para tratamento prolongado, sendo uma opção viável em pacientes que não obtêm resposta adequada com outros tratamentos. [65],[66]

Além da diarreia, surgiram outros efeitos adversos menos frequentes e intensos, como foi o caso da dor e distensão abdominal, flatulência e dores de cabeça. No entanto, não foram observados efeitos adversos sistémicos ou graves, o que se pode dever ao facto da linaclotida apresentar uma baixa biodisponibilidade oral e atuar localmente no trato gastrointestinal. [67]

Assim, a linaclotida constitui uma opção terapêutica bastante eficaz e segura para o tratamento da obstipação crónica, especialmente em pacientes que necessitem de um aumento na frequência de evacuações e de uma diminuição do tempo que estas demoram para ocorrer. [66]

Conclusão

A linaclotida revela ser eficaz no tratamento da SCI, tendo diversos estudos clínicos demonstrado melhorias significativas na frequência de evacuações, redução do tempo necessário para a sua ocorrência, consistência das fezes e alívio da dor abdominal em comparação com o placebo. Existem, no entanto, efeitos adversos que devem ser monitorizados atentamente, como é o caso da diarreia, que apesar de geralmente se apresentar de uma forma leve a moderada, poder limitar, em alguns casos, a continuidade do tratamento, exigindo monitorização clínica e potenciais ajustes na dosagem ou, em último caso, a interrupção do tratamento e reavaliação posterior. [65],[66],[67]

Perspetivas futuras incluem a possibilidade de serem implementados regimes de tratamento intermitente ou sob demanda, especialmente em pacientes com SCI que apresentem oscilações na sintomatologia ou que não são capazes de tolerar o uso contínuo devido à diarreia severa. É também necessário explorar o seu uso a longo prazo de modo a avaliar a sua segurança e eficácia e consolidar assim a aplicabilidade como tratamento crónico.

Em suma, a linaclotida representa uma abordagem terapêutica eficaz e inovadora, capaz de melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes diagnosticados com SCI, principalmente aqueles que apresentam uma sintomatologia refratária a outras opções terapêuticas. Há, contudo, a necessidade de gerir atentamente os possíveis efeitos adversos, sendo fulcral para potenciar os benefícios terapêuticos da linaclotida.

Conclusão global

Ao longo dos três meses que estagiei no NÚDCH, tive a oportunidade de experienciar a profissão farmacêutica de uma forma totalmente distinta. Isto porque as responsabilidades, tarefas e a autonomia de um farmacêutico hospitalar na Eslováquia diferem um pouco do que se passa em Portugal. Dentro destas tarefas, os farmacêuticos ficam encarregues de diversos departamentos e funções, como a gestão e armazenamento de dispositivos médicos, a validação e dispensa de prescrições e pedidos de autorização especial, a preparação de medicamentos manipulados, soluções estéreis e nutrição parentérica total para alimentação de pacientes incapacitados ou até mesmo a preparação de fármacos citotóxicos para tratamentos oncológicos. Além disso, o país dispõe de farmácias comunitárias públicas dentro dos hospitais, algo novo aos olhos de Portugal, mas que facilita o acesso à medicação. A experiência torna-se especialmente gratificante pelo facto de este estágio ter decorrido num hospital pediátrico, mas o dia a dia de alguém que trabalha neste hospital é intenso, exigindo um rigor absoluto em todas as tarefas, já que o menor erro pode causar danos graves e até mesmo irreversíveis nos pacientes que são muito jovens e debilitados.

Nos três meses restantes, tive a oportunidade de estagiar na FM, num contexto muito específico onde os utentes se dividiam em grandes fatias: residentes da zona da baixa do Porto, turistas e trabalhadores do comércio local. A diversidade de classes sociais, de graus de literacia em saúde e de necessidades a colmatar, exigiram que o discurso, o cuidado e a atenção fossem sempre adaptados, fazendo desta experiência especial e diferente de muitas outras. O farmacêutico comunitário mantém uma grande proximidade com os utentes, desempenhando um papel fundamental no acompanhamento de doenças crónicas como diabetes, hipertensão e asma. Ao estabelecer uma relação de confiança e proximidade com os utentes, e aplicando o seu conhecimento especializado é capaz de otimizar os tratamentos e obter resultados terapêuticos mais eficazes. Isto torna-se especialmente relevante e faz com que as farmácias sejam o “braço longo do SNS”, tendo um papel fulcral na promoção da saúde pública e na prevenção de doença.

O farmacêutico é um pilar essencial do sistema de saúde e deve ser visto como um elemento central na construção de uma rede de colaboração com outros profissionais de saúde, visando sempre colocar o doente no centro do cuidado. Durante o estágio, testemunhei que sempre que um medicamento está envolvido, o farmacêutico deve estar presente, pois é através da sua relação com o utente que ele pode garantir a otimização dos tratamentos e promover resultados positivos em saúde.

Bibliografia

[1] Jansson LM, Patrick SW. Neonatal Abstinence Syndrome. Pediatr Clin North Am. 2019 Apr;66(2):353-367. doi: 10.1016/j.pcl.2018.12.006. PMID: 30819342; PMCID: PMC7605356.

[2] Cheng, F., McMillan, C., Morrison, A. *et al.* Neonatal Abstinence Syndrome: Management Advances and Therapeutic Approaches. *Curr Addict Rep* **8**, 595–604 (2021). https://doi.org/10.1007/s40429-021-00387-3

[3] Anbalagan S, Falkowitz DM, Mendez MD. Neonatal Abstinence Syndrome. [Updated 2024 Apr 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551498/

[4] Anbalagan S, Falkowitz DM, Mendez MD. Neonatal Abstinence Syndrome. [Updated 2024 Apr 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551498/

[5] Anbalagan S, Falkowitz DM, Mendez MD. Neonatal Abstinence Syndrome. [Updated 2024 Apr 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551498/

[6] *Neonatal abstinence syndrome (NAS)* (no date) *NCPOEP*. Available at: https://ncpoep.org/guidance-document/neonatal-abstinence-syndrome-overview/neonatal-abstinence-syndrome-nas/ (Accessed: 23 February 2024)

[7] Author links open overlay panelMatthew Grossman *et al.* (2019a) *Neonatal abstinence syndrome*, *Seminars in Perinatology*. Available at: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0146000519300072?via%3Dihub (Accessed: 23 February 2024).

[8] Hudak ML, Tan RC; COMMITTEE ON DRUGS; COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN; American Academy of Pediatrics. Neonatal drug withdrawal. Pediatrics. 2012 Feb;129(2):e540-60. doi: 10.1542/peds.2011-3212. Epub 2012 Jan 30. Erratum in: Pediatrics. 2014 May;133(5):937. PMID: 22291123.

[9] Jansson LM, Patrick SW. Neonatal Abstinence Syndrome. Pediatr Clin North Am. 2019 Apr;66(2):353-367. doi: 10.1016/j.pcl.2018.12.006. PMID: 30819342; PMCID: PMC7605356.

[10] Berlana D. Parenteral Nutrition Overview. Nutrients. 2022 Oct 25;14(21):4480. doi: 10.3390/nu14214480. PMID: 36364743; PMCID: PMC9659055.

[11] Perinatal asphyxia World Health Organization. Available at: https://www.who.int/teams/maternal-newborn-child-adolescent-health-and-ageing/newborn-health/perinatal-asphyxia#:~:text=Perinatal%20asphyxia%20Birth%20asphyxia%2C%20defined%20as%20the%20failure,cause%20of%20perinatal%20asphyxia%20is%20complications%20during%20childbirth (Accessed: 25 February 2024).

[12] Gillam-Krakauer M, Shah M, Gowen Jr CW. Birth Asphyxia. [Updated 2024 Oct 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430782/

[13] *Birth Asphyxia - Seattle children's (no date) Seattle Children's Hospital. Available at: https://www.seattlechildrens.org/conditions/birth-asphyxia/ (Accessed: 10 March 2024).*

[14] *Medimix® multi 4120S IMPROMEDIFORM*. Available at: https://www.imf.de/en/produkte/compounding/medimix-multi-4120s/ (Accessed: 11 March 2024).

[15] *Childhood acute lymphoblastic leukemia treatment (PDQ®)* (no date) *Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®) - NCI*. Available at: https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq#_767_toc (Accessed: 22 March 2024).

[16] *Childhood acute lymphoblastic leukaemia (all) Cancer Research UK*. Available at: https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/childrens-cancer/acute-lymphoblastic-leukaemia (Accessed: 23 March 2024).

[17] Resumo das Características do Medicamento: Fauldexato Pfizer 100mg/mL

[18] *Bolus: What is it, different types, indications, and more*. Available at: https://www.osmosis.org/answers/bolus (Accessed: 23 March 2024).

[19] *SPC Methotrexat sandoz 5000 ADC.sk*. Available at: https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/methotrexat-sandoz-5000-774928.html (Accessed: 24 March 2024).

[20] ui42 *Detail lieku*, *ŠÚKL*. Available at: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=69166 (Accessed: 25 March 2024).

[21] Moreno, F. *Farmácia Moreno: A sua loja online*, *FarmÃ¡cia Moreno*. Available at: https://www.farmaciamoreno.pt/ (Accessed: 20 August 2024).

[22] *Tamsulosin* (no date) *Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online*. Available at: https://go.drugbank.com/drugs/DB00706 (Accessed: 29 June 2024).

[23] Resumo das Características do Medicamento: Tansulosina Mylan 0,4 mg

[24] Furyk JS, Chu K, Banks C, Greenslade J, Keijzers G, Thom O, Torpie T, Dux C, Narula R. Distal Ureteric Stones and Tamsulosin: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Multicenter Trial. Ann Emerg Med. 2016 Jan;67(1):86-95.e2. doi: 10.1016/j.annemergmed.2015.06.001. Epub 2015 Jul 17. PMID: 26194935.

[25] Zhang HL, Huang ZG, Qiu Y, Cheng X, Zou XQ, Liu TT. Tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in women: a systematic review and meta-analysis. Int J Impot Res. 2017 Jul;29(4):148-156. doi: 10.1038/ijir.2017.12. Epub 2017 Apr 20. PMID: 28424499.

[26] Meyer LE, Brown JN. Tamsulosin for voiding dysfunction in women. Int Urol Nephrol. 2012 Dec;44(6):1649-56. doi: 10.1007/s11255-012-0275-0. Epub 2012 Sep 16. PMID: 22983886.

[27] *'Myhealth@eu' - flyer addressed to patients and health professionals* (no date) *Public Health*. Available at: https://health.ec.europa.eu/other-pages/basic-page/myhealtheu-flyer-addressed-patients-and-health-professionals_en (Accessed: 29 July 2024).

[28] *Electronic cross-border health services* (no date) *Public Health*. Available at: https://health.ec.europa.eu/ehealth-digital-health-and-care/electronic-cross-border-health-services_en#communication-materials (Accessed: 29 July 2024).

[29] Vicedirectorate of Health Information, General Secretariat of Digital Health, Information and Innovation in the National Health System, & Ministry of Health. (n.d.). SPAIN: Identification model for citizens of Spain within the eP/eD project. Acessed: August 3, 2024, from https://www.ncpehealth.gr/files/IDENTIFICATIONMODELFORCITIZENSOFSPAINEP_EDPROJECTV1.5.pdf

[30] Seara.com *O que É um medicamento?*, *Ordem dos Farmacêuticos*. Available at: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/o-que-e-um-medicamento/ (Accessed: 05 August 2024).

[31] *Medicamentos Genéricos Medicamentos genéricos - INFARMED, I.P.* Available at: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/genericos (Accessed: 05 August 2024).

[32] Seara.com *Medicamentos Genéricos*, *Ordem dos Farmacêuticos*. Available at: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/medicamentos-genericos/ (Accessed: 06 August 2024).

[33] Neto Pediatra, E. por: A.S. and Neto Pediatra, A.S. *Porque se deve tomar O antibiótico até ao fim?*, *CUF*. Available at: https://www.cuf.pt/mais-saude/porque-se-deve-tomar-o-antibiotico-ate-ao-fim (Accessed: 06 August 2024).

[34] Seara.com *Vacinação NAS Farmácias Gerou Poupança, Libertou Recursos no SNS E Mereceu a confiança da população*, *Ordem dos Farmacêuticos*. Available at: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/vacinacao-nas-farmacias-gerou-poupanca-libertou-recursos-no-sns-e-mereceu-a-confianca-da-populacao/ (Accessed: 06 August 2024).

[35] *What is cancer? NCI*. Available at: https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer (Accessed: 10 September 2024).
[36] *What is cancer?: Cancer basics Cancer Basics | American Cancer Society*. Available at: https://www.cancer.org/cancer/understanding-cancer/what-is-cancer.html (Accessed: 10 September 2024).

[37] *A historic perspective Cancer*. Available at: https://training.seer.cancer.gov/disease/history/ (Accessed: 10 September 2024).

[38] *Surgery for cancer Surgery for Cancer - NCI*. Available at: https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/surgery (Accessed: 12 September 2024).

[39] *Cancer World Health Organization*. Available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer (Accessed: 13 September 2024).

[40] Corcoran C, Jacobs TF. Metformin. [Updated 2023 Aug 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518983/

[41] Foretz, M., Guigas, B. & Viollet, B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nat Rev Endocrinol* **19**, 460–476 (2023). https://doi.org/10.1038/s41574-023-00833-4 [42] https://www.health.harvard.edu/blog/is-metformin-a-wonder-drug-202109222605

[43] Foretz, M., Guigas, B. & Viollet, B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nat Rev Endocrinol* **19**, 460–476 (2023). https://doi.org/10.1038/s41574-023-00833-4

[44] Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. Diabetologia. 2017 Sep;60(9):1577-1585. doi: 10.1007/s00125-017-4342-z. Epub 2017 Aug 3. PMID: 28776086; PMCID: PMC5552828.

[45] Ma R, Yi B, Riker AI, Xi Y. Metformin and cancer immunity. Acta Pharmacol Sin. 2020 Nov;41(11):1403-1409. doi: 10.1038/s41401-020-00508-0. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32868904; PMCID: PMC7656961.

[46] Hua Y, Zheng Y, Yao Y, Jia R, Ge S, Zhuang A. Metformin and cancer hallmarks: shedding new lights on therapeutic repurposing. J Transl Med. 2023 Jun 21;21(1):403. doi: 10.1186/s12967-023-04263-8. PMID: 37344841; PMCID: PMC10286395.

[47] Foretz M, Guigas B, Viollet B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. Nat Rev Endocrinol. 2023 Aug;19(8):460-476. doi: 10.1038/s41574-023-00833-4. Epub 2023 May 2. PMID: 37130947; PMCID: PMC10153049.

[48] Cejuela M, Martin-Castillo B, Menendez JA, Pernas S. Metformin and Breast Cancer: Where Are We Now? Int J Mol Sci. 2022 Feb 28;23(5):2705. doi: 10.3390/ijms23052705. PMID: 35269852; PMCID: PMC8910543.

[49] García-Sáenz M, Lobaton-Ginsberg M, Ferreira-Hermosillo A. Metformin in Differentiated Thyroid Cancer: Molecular Pathways and Its Clinical Implications. Biomolecules. 2022 Apr 14;12(4):574. doi: 10.3390/biom12040574. PMID: 35454163; PMCID: PMC9029304.

[50] Triggle CR, Mohammed I, Bshesh K, Marei I, Ye K, Ding H, MacDonald R, Hollenberg MD, Hill MA. Metformin: Is it a drug for all reasons and diseases? Metabolism. 2022 Aug;133:155223. doi: 10.1016/j.metabol.2022.155223. Epub 2022 May 29. PMID: 35640743.

[51] Colaboração Dra. Paula Lago *Doenças do intestino: Conheça-as Melhor - Lusíadas*, *Lusíadas Saúde*. Available at: https://www.lusiadas.pt/blog/doencas/sintomas-tratamentos/doencas-intestino-conheca-melhor (Accessed: 01 October 2024).

[52] *Ibs facts and statistics* (2023) *About IBS*. Available at: https://aboutibs.org/what-is-ibs/facts-about-ibs/ (Accessed: 01 October 2024).

[53] Jenifer K Lehrer, M. (2024) *Irritable bowel syndrome (IBS)*, *Practice Essentials, Background, Pathophysiology*. Available at: https://emedicine.medscape.com/article/180389-overview?form=fpf (Accessed: 02 October 2024).

[54] Fernandes Gastrenterologista, E. por: L.L.G.J.S. *et al. Síndrome do Cólon Irritável*, *CUF*. Available at: https://www.cuf.pt/saude-a-z/sindrome-do-colon-irritavel (Accessed: 02 October 2024).

[55] *Irritable bowel syndrome* (2024) *Mayo Clinic*. Available at: https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/irritable-bowel-syndrome/symptoms-causes/syc-20360016 (Accessed: 03 October 2024).

[56] Vasant DH, Paine PA, Black CJ, Houghton LA, Everitt HA, Corsetti M, Agrawal A, Aziz I, Farmer AD, Eugenicos MP, Moss-Morris R, Yiannakou Y, Ford AC. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. Gut. 2021 Jul;70(7):1214-1240. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324598. Epub 2021 Apr 26. PMID: 33903147.

[57] van Lanen AS, de Bree A, Greyling A. Efficacy of a low-FODMAP diet in adult irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. Eur J Nutr. 2021 Sep;60(6):3505-3522. doi: 10.1007/s00394-020-02473-0. Epub 2021 Feb 14. Erratum in: Eur J Nutr. 2021 Sep;60(6):3523. doi: 10.1007/s00394-021-02620-1. PMID: 33585949; PMCID: PMC8354978.

[58] Chambel Alergologista, E. por: M.C.A.M. and Chambel Alergologista, M. Couto Alergologista Marta *O que É a dieta fodmap?*, *CUF*. Available at: https://www.cuf.pt/mais-saude/o-que-e-dieta-fodmap (Accessed: 04 October 2024).

[59] Dale HF, Rasmussen SH, Asiller ÖÖ, Lied GA. Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: An Up-to-Date Systematic Review. Nutrients. 2019 Sep 2;11(9):2048. doi: 10.3390/nu11092048. PMID: 31480656; PMCID: PMC6769995.

[60] El-Salhy M, Ystad SO, Mazzawi T, Gundersen D. Dietary fiber in irritable bowel syndrome (Review). Int J Mol Med. 2017 Sep;40(3):607-613. doi: 10.3892/ijmm.2017.3072. Epub 2017 Jul 19. PMID: 28731144; PMCID: PMC5548066.

[61] Ford AC, Lacy BE, Harris LA, Quigley EMM, Moayyedi P. Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol. 2019 Jan;114(1):21-39. doi: 10.1038/s41395-018-0222-5. PMID: 30177784.

[62] *Linaclotide Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online*. Available at: https://go.drugbank.com/drugs/DB08890 (Accessed: 05 October 2024).

[63] Kalola UK, Patel P, Chowdhury YS. Linaclotide. [Updated 2024 Feb 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578208/

[64] Parker CH, Yuan Y, Liu LW. Linaclotide: a new option for the treatment of irritable bowel syndrome with constipation and chronic idiopathic constipation in adults. Clin Med Insights Gastroenterol. 2013 Jul 31;6:21-32. doi: 10.4137/CGast.S10550. PMID: 24833940; PMCID: PMC4020405.

[65] Bonetto S, Fagoonee S, Battaglia E, Grassini M, Saracco GM, Pellicano R. Recent advances in the treatment of irritable bowel syndrome. Pol Arch Intern Med. 2021 Aug 30;131(7-8):709-715. doi: 10.20452/pamw.16067. Epub 2021 Aug 30. PMID: 34463082.

[66] Rao SS, Manabe N, Karasawa Y, Hasebe Y, Nozawa K, Nakajima A, Fukudo S. Comparative profiles of lubiprostone, linaclotide, and elobixibat for chronic constipation: a systematic literature review with meta-analysis and number needed to treat/harm. BMC Gastroenterol. 2024 Jan 2;24(1):12. doi: 10.1186/s12876-023-03104-8. PMID: 38166671; PMCID: PMC10759335.

[67] Layer P, Stanghellini V. Review article: Linaclotide for the management of irritable bowel syndrome with constipation. Aliment Pharmacol Ther. 2014 Feb;39(4):371-84. doi: 10.1111/apt.12604. Epub 2014 Jan 16. PMID: 24433216; PMCID: PMC4305214.

[68] Patrick DL, Drossman DA, Frederick IO, DiCesare J, Puder KL. Quality of life in persons with irritable bowel syndrome: development and validation of a new measure. Dig Dis Sci. 1998 Feb;43(2):400-11. doi: 10.1023/a:1018831127942. PMID: 9512138.

[69] Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, Bonsel G, Badia X. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). Qual Life Res. 2011 Dec;20(10):1727-36. doi: 10.1007/s11136-011-9903-x. Epub 2011 Apr 9. PMID: 21479777; PMCID: PMC3220807.

Anexos

Anexo 1 - Medicamentos manipulados preparados durante o estágio em Farmácia Hospitalar

Prescrição	Substância Ativa	Dosagem	Excipiente(s)	Dosagem	Indicação terapêutica
Cápsulas					
33 x 9 mg	Fenobarbital	0,297 g (33 cápsulas x 9 mg)	Sacarose	q.b.p. 13,2 g (33 cáps x 0,4 g)	Barbitúrico
10 x 4 mg	Dexametasona	0,040 g (10 cáps x 4 mg)	Sacarose	q.b.p. 4 g (10 cáps x 0,4 g)	Glucocorticoide
70 x 20 mg	Alopurinol (Milurit)	1,4 g (70 cáps x 20 mg)	Sacarose	q.b.p. 28 g (70 cáps x 0,4 g)	Tratamento da gota idiopática
10 x 5 mg	Sildenafil	0,050 g (10 cáps x 5 mg)	Sacarose	q.b.p. 4 g (10 cáps x 0,4 g)	Tratamento da hipertensão arterial pulmonar
30 x 125 mg	Vancomicina	3,75 g (30 cáps x 125 mg)	Sacarose	q.b.p. 12 g (30 cáps x 0,4 g)	Antibiótico para tratamento de infeções por Clostridium
10 x 60 mg	Oseltamivir (Tamiflu)	0,6 g (10 cáps x 60 mg)	Sacarose	q.b.p. 4 g (10 cáps x 0,4 g)	Antivírico usado no tratamento do vírus influenza
50 x 27 mg	Metronidazol	0,135 g (50 cáps x 27 mg)	Sacarose	q.b.p. 20 g (50 cáps x 0,4 g)	Antibiótico indicado em infeções causadas por bactérias anaeróbias
30 x 100 mg	Vigabatrina (Sabril)	3 g (30 cáps x 100 mg)	Sacarose	q.b.p. 12 g (30 cáps x 0,4 g)	Antieptilético
30 x 18 mg	Ácido acetilsalicílico (Anopyrin)	0,540 g (30 cáps x 18 mg)	Sacarose	q.b.p. 12 g (30 cáps x 0,4 g)	Anti inflamatório não esteróide
38 x 15 mg	Clindamicina (Dalacin)	5,7 g (38 cáps x 15 mg)	Sacarose	q.b.p. 15 g (38 cáps x 0,4 g)	Antibiótico
Xaropes					
2 frascos x 50 g	Cloridrato de metadona	0,05 g	Água purificada	q.b.p. 50.00 g	Opióide usado para tratamento do Síndrome de Abstinência Neonatal
4 frascos x 100 mL	Cloridrato de clonidina	0,004 g (0,001 g x 4 frascos)	Água purificada (AP) e Sirupus simplex (SS)	256 g SS (64 g x 4) 200 g AP (50 g x 4)	Anti-hipertensor
Supositórios					
40 x 100 mg	Prednisona	4 g	Adeps solidus	43,36 g	Corticosteroide usado para tratamento de laringites

Anexo 2 - Medicamentos manipulados preparados durante o estágio em Farmácia Hospitalar

			OUTROS		
		Forma Farmacêutica	Substância Ativa	Excipiente(s)	Indicação terapêutica
Cremor propranololi 1%	*Cremor propranololi 1%*	Creme	Cloridrato de propranolol 0,5 g	Pentravan q.b.p. 50,0 g	Tratamento local de hemangiomas superficiais
Saliciylovy Lieh 200 mL	*Solutio acidi salicylici spirituosa 2%*	Solução para uso externo	Ácido salicílico 4,0g	Spiritus dilutus q.b.p. 200,0 g	Efeito queratoplástico, desinfetante e anti inflamatório
Sirozinkové trepanie 100 mL	*Suspensio sulphurati ad zincum*	Suspensão	Enxofre 8,0g Óxido de zinco 4,0g	Glicerol 10,0 g Spiritus dilutus q.b.p. 100,0g	Tratamento da dermatite seborreica
1% Kyselina mliecna V cr. Anionicus	*Cremor acidi lactici 1% ad cremor anionicus*	Creme	Ácido lático (1,0g)	Glicerol (10,0g) Cremor anionicus (89,0g)	Creme hidratante indicado em casos de pele muito seca
2% Ichtiol pasta	*Unguentum ichtammoli ad synderman 2%*	Pasta	Ictiol 2,0 g Óxido de zinco	Talco 20,0 g Synderman q.b.p. 100,0 g	Anti inflamatório usado para dermatite atópica e eczema
2% Salicyl vo vazelíne	*Unguentum acidi salicylici ad vaselina 2%*	Pomada	Ácido salicílico 2,0 g	Oleum helianthi 2,0 g Vaselina alba/flava q.b.p. 100,0 g	Efeito queratoplástico (concentrações de 1 a 5%)
10% Salicyl vo vazelíne	*Unguentum acidi salicylici ad vaselina 10%*	Pomada	Ácido salicílico 10,0 g	Parafina líquida 10,0 g Vaselina alba/flava q.b.p. 100,0 g	Efeito queratolítico (concentração 10%)
TCT capsici	*Capsaicin and menthol hair solution*	Solução para uso externo	Ácido salicílico 3,33 g Mentol 1,0 g Tintura de capsaicina 10,0 g	Spiritus dilutus 60%	Inflamação do couro cabeludo

* Pentravan – Penetration Enhancing Vanishing Cream; Spiritus dilutus – Etanol 96% e Água purificada; Synderman – Base hidrofóbica emulsificante anidra para preparações semissólidas; Oleum helianthi – Óleo extraído das sementes do girassol;

Anexo 3 - Apresentação PowerPoint relativa à sessão de Informação: ''Importância da Toma Correta da Medicação'' na Cruz Vermelha do Porto

A importância da toma correta da medicação

David Ferreira

Sol, saúde e ''duas de letra'' - 8 de Agosto 2024

CRUZ VERMELHA PORTUGUESA
PORTO

1

Tópicos a abordar

1. O que é um medicamento?
2. Os medicamentos são todos iguais?
3. Adesão à terapêutica
4. Preparação Individualizada da Medicação
5. Automedicação
6. Vacinação e prevenção de doença
7. O papel do farmacêutico

2

O que é um medicamento?



3

O que é um medicamento?

- Os medicamentos são todos iguais?



4

O que é um medicamento?

- Os medicamentos são todos iguais?

+ de 7400 M€
Foram os recursos libertados para o Estado e para as famílias, entre 2003 e 2023, pelos medicamentos genéricos dispensados em ambulatório (*)

+ 580 M€
Foram os recursos libertados em 2023 pela adoção de medicamentos genéricos (**)

750%
Entre 2010 e 2022, a introdução do medicamento genérico da atorvastatina aumentou a acessibilidade em 750% (***)

5

O que importa é a composição...





6

Porque não levo sempre o mais barato?

- Medicamentos esgotados;
- Continuidade da terapêutica atual;
- Aumentar a adesão à terapêutica.

7

A importância da adesão à terapêutica e da prevenção

8

Adesão à terapêutica





9

Preparação Individualizada da Medicação

10

Preparação individualizada da medicação

Importância e vantagens da PIM:

- Aumento da adesão à terapêutica - garantir a toma correta da medicação;
- Redução dos erros de medicação - toma de dose errada, confusão entre medicamentos, ''medicamento certo na hora certa'';
- Melhor gestão da polimedicação - através de uma organização intuitiva;
- Melhoria na qualidade de vida - reduzindo stress tanto para pacientes quanto para cuidadores.



11

Em que situações é útil a PIM?



12

Automedicação

Ato de iniciar uma terapêutica por iniciativa própria e através do seu conhecimento pessoal, podendo recorrer a conhecimentos de familiares ou amigos, assim como a crenças populares.

- **Vantagens**:

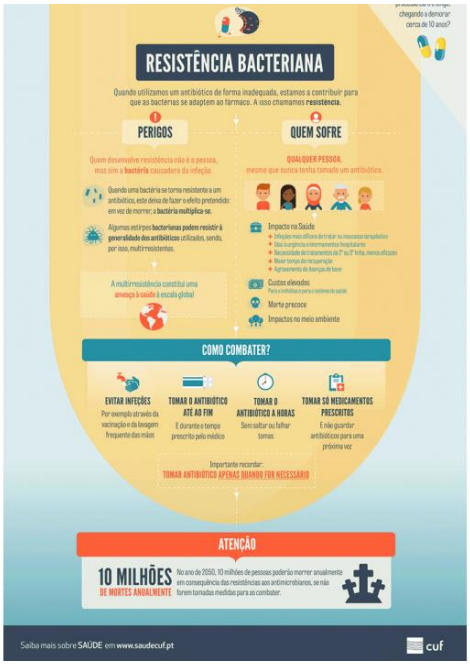
1. Conveniente e acessível: permite tratar rapidamente situações menores;
2. Custo-benefício: reduz gastos médicos, resolvendo-se facilmente;
3. Autonomia do utente: pode promover autogestão e literacia em saúde, se for realizada com cuidado e atenção;

- **Desvantagens**:

1. Diagnóstico incorreto: tratamento inadequado, podendo evoluir de gravidade;
2. Reações adversas e interações medicamentosas;
3. Resistência a antibióticos.

13

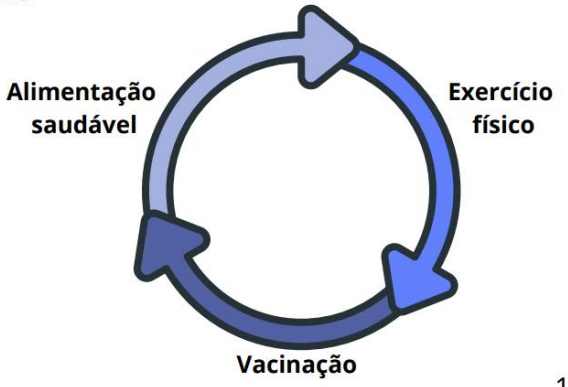




14

Vacinação e prevenção de doença

- **Objetivo:** Evitar episódios graves de doença através da promoção de hábitos saudáveis

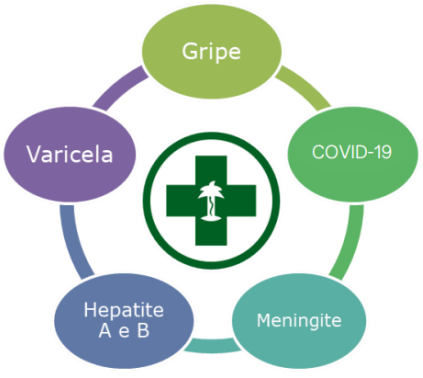


- Maiores ganhos em saúde
- Economicamente favorável

15

Vacinação e prevenção de doença

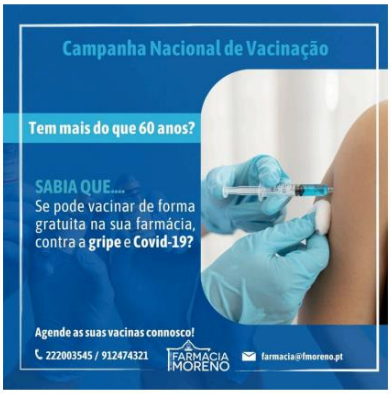
- Constituem o meio mais eficaz e seguro de proteção e prevenção contra algumas doenças;
- Indivíduos vacinados apresentam maior capacidade de resistência na eventualidade da doença surgir;
- Têm função preventiva;
- Não causam doença, mas não as curam;
- Originam a imunidade de grupo.



16

Vacinação nas farmácias foi «um sucesso»

A participação das farmácias comunitárias na passada campanha de vacinação sazonal contra a gripe e a COVID-19 ajudou a manter a taxa de cobertura vacinal e agradou à população, comprova estudo.



17

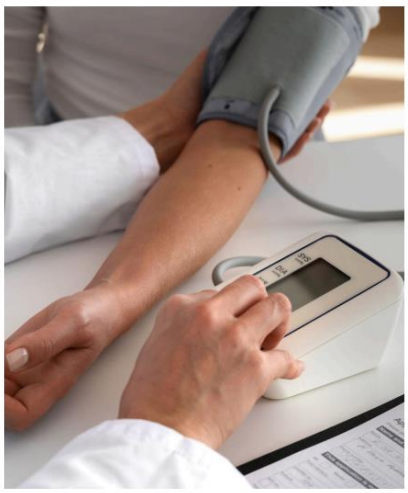
O papel do farmacêutico

18

O papel do farmacêutico



19



Monitorização

Parâmetros bioquímicos e antropométricos

- Peso, altura, pressão arterial, glicose, colesterol, triglicerídeos;

- **Rastreios e controlo**
- **Seguimento farmacoterapêutico**
- **Farmacovigilância**

20

Uso correto do medicamento







21

Muito obrigado pela atenção!



22

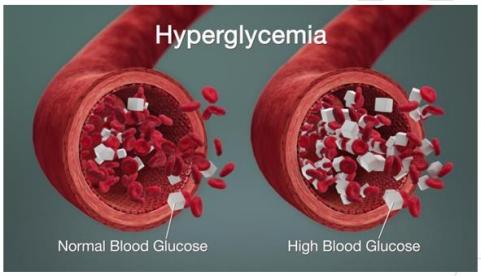
Anexo 4 - Formação interna realizada na Farmácia Moreno





Diabetes Mellitus

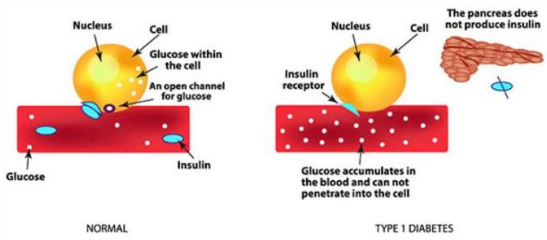
- Doença metabólica crónica;
- Conduz a um aumento da glicemia por um período prolongado;



- Sintomas de níveis de açúcar excessivos no sangue podem ser micção frequente, sede e fome;
- Pode ter diferentes causas;

DMT1

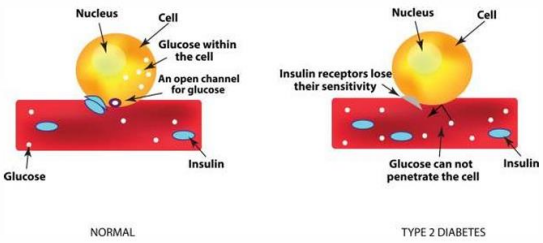
- Causada por processos autoimunes, onde há autodestruição das células beta pancreáticas produtoras de insulina;
- Sintomas surgem de forma mais repentina;
- Surge, geralmente, cedo na vida (crianças e jovens);



- Menos prevalente (aprox. 8% dos casos);
- Após diagnóstico, o utente necessita de começar tratamento com insulina.

DMT2

- Desenvolve-se uma resistência à insulina, o organismo ou produz de forma insuficiente ou não é capaz de usar a mesma de forma eficaz;
- Sintomas surgem de forma gradual, podendo passar despercebidos por algum tempo;
- Advém do estilo de vida do indivíduo (sedentarismo, alimentação, excesso de peso) e tende a surgir mais tarde na vida;



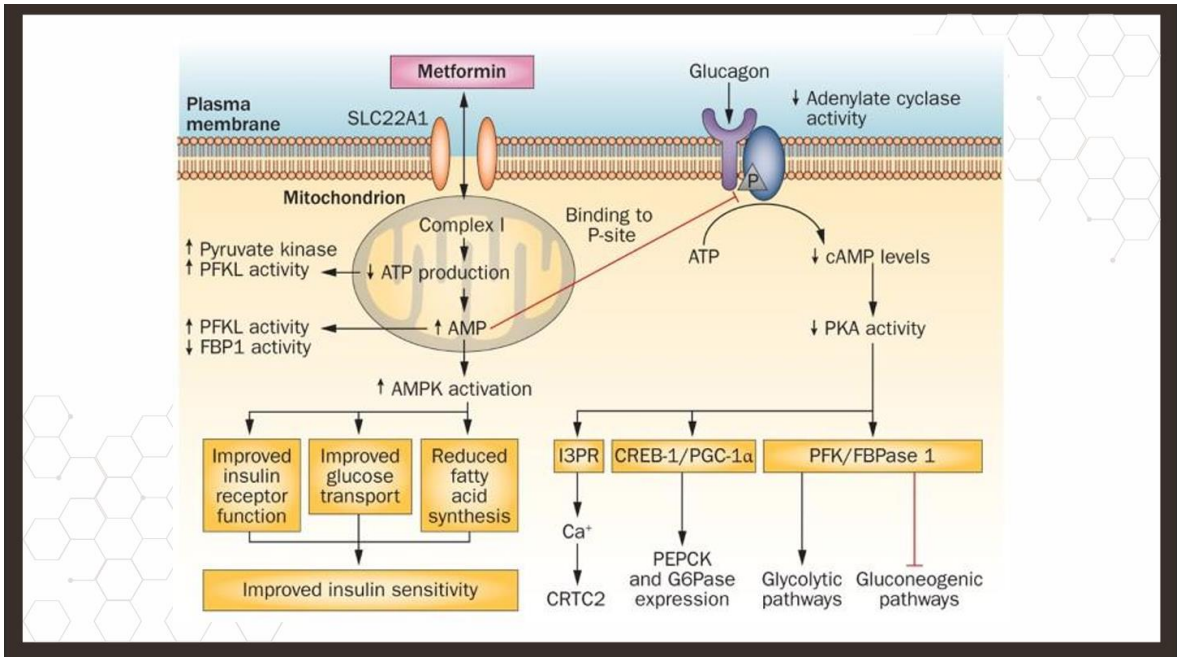
- Mais prevalente (aprox 90% dos casos);
- Após diagnóstico, pode optar-se por insulinoterapia, antidiabéticos orais ou apenas mudança do estilo de vida.

Antidiabéticos orais

- Fármacos usados no tratamento da DMT2;
- Administrados com a finalidade de tratar a hiperglicemia por diversos mecanismos;
- Divididos em várias classes:

  - **Biguanidas (metformina)**, que reduzem a glicemia plasmática por diminuição da produção hepática de glucose (gliconeogénese e glicogenólise), aumentam sensibilidade à insulina, retardam a absorção intestinal da glicose;

  - Inibidores SGLT2 (dapaglifozina);
  - Inibidores DPP4 (siltagliptina, vildagliptina);
  - Glitazonas (pioglitazona);
  - Sulfonilureias (gliclazida, glibenclamida).



Associação com o cancro

Estudos têm vindo a demonstrar de forma consistente que indivíduos que tomam metformina apresentam uma menor incidência de cancro em comparação com os não utilizadores.

Pesquisas posteriores reforçaram estes resultados, sugerindo que a metformina pode exercer efeitos protetores contra vários tipos de cancro, como o cancro da mama, fígado e pâncreas.

Reorientação terapêutica?



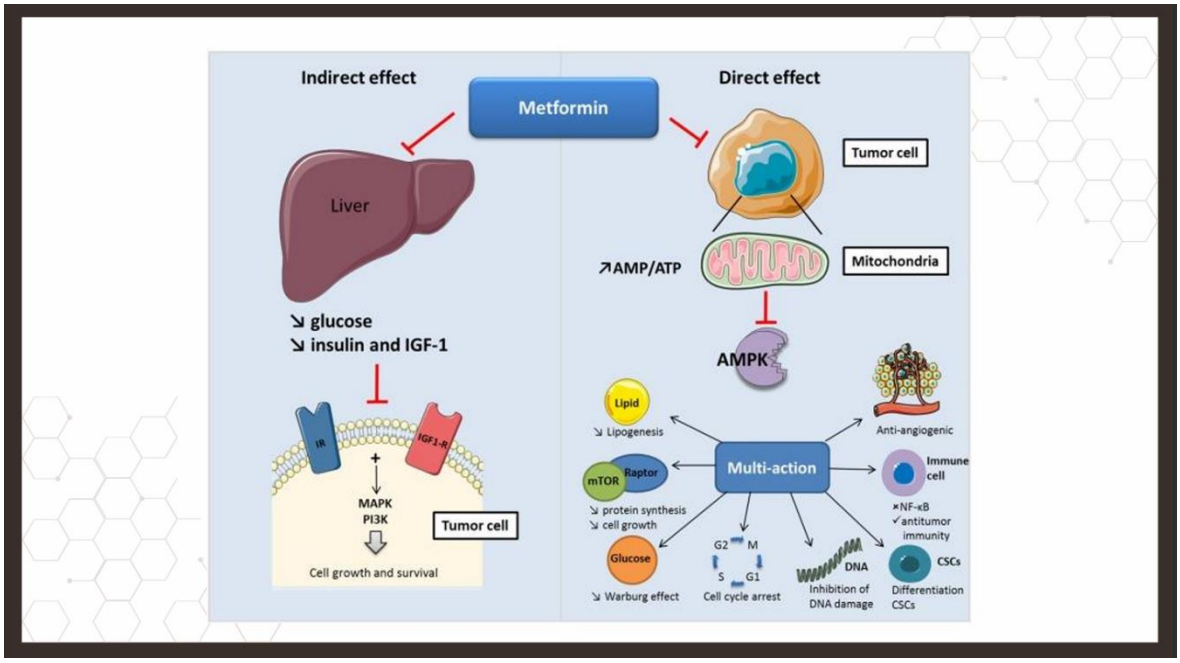
Mecanismos de ação

Efeitos diretos

- **Inibição do complexo I mitocondrial** que leva a uma diminuição da fosforilação oxidativa e aumento da proteína cinase ativada pelo AMP (AMPK);
- Assim, o **metabolismo celular é perturbado**, impedindo a sua poliferação e crescimento;

Efeitos indiretos

- **Redução dos níveis sistémicos de glucose e insulina** (críticos para o crescimento de muitos cancros);
- Ao **diminuir os níveis de insulina e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1),** a sinalização proliferativa nas células neoplásicas diminui;



Metformina e Marcadores neoplásicos

Sinalização proliferativa

- A metformina **perturba a via PI3K/AKT/mTOR**, um eixo de sinalização crítico na proliferação de células cancerígenas, ativando a AMPK e inibindo a mTOR, reduzindo assim o crescimento e sobrevivência das células;

Morte celular e apoptose

Ao inibir o complexo I mitocondrial e induzir stress metabólico, a metformina **promove vias apoptóticas nas células cancerígenas**, tornando-as mais suscetíveis à morte celular;

Metabolismo celular

As células cancerígenas dependem frequentemente de vias metabólicas alteradas, como a glicólise anaeróbica. A metformina contraria esta situação ao **deslocar o metabolismo celular para vias oxidativas**, reduzindo assim a flexibilidade metabólica das células cancerosas e impedindo o seu crescimento.

Reorientação terapêutica?

Terapêutica adjuvante

- **Radioterapia**: ao aumentar a sensibilidade das células tumorais à radiação;
- **Quimioterapia**: ao potencializar o efeito dos quimioterápicos, diminuindo a resistência das células tumorais;
- **Imunoterapia**: melhora resposta imunológica e aumenta eficácia terapêutica;

Vantagens

- Bem tolerada e perfil de segurança bem estabelecido;
- Boa relação custo-benefício (economicamente viável);
- Evidência robusta (apoiada por dados epidemiológicos e pré-clínicos);

Desvantagens

- Necessidade de otimização de doses e formas de administração para tratamento do cancro;
- Identificação de biomarcadores específicos de modo a adequar o tratamento a diferentes tipos de cancro;

Conclusão

A metformina apresenta um potencial significativo como agente anticancerígeno adjuvante, o que é sustentado por dados epidemiológicoss e mecanismos moleculares.

A capacidade de **inibir o complexo I mitocondrial, ativar a AMPK e reduzir os níveis de glicose e insulina** demonstram a sua ação terapêutica multifacetada.

Futuros ensaios clínicos serão essenciais para validar restes resultados e consolidar o papel da metformina no tratamento do cancro.

No entanto, tendo em conta a **relação custo-benefício e o largo espetro de atividade anticancerígena**, este fármaco apresenta-se como um **candidato promissor para a reorientação terapêutica oncológica.**

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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