



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Margarida Vale Oliveira

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Margarida Vale Oliveira

A.R.N.A.S. Ospedali Civico Di Cristina – Benfratelli
(janeiro a abril de 2025)

Farmácia Barreiros
(maio a agosto de 2025)

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

Orientador: Professora Doutora Margarida Borges
Monitor Farmácia Hospitalar: Dr^a. Patrizia Marrone
Monitor Farmácia Comunitária: Dr^a. Cláudia Barros

Outubro de 2025

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 8 de outubro de 2025

Margarida Vale Oliveira

Resumo

De forma a terminar o meu percurso no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, realizei um estágio de seis meses, nos serviços farmacêuticos do A.R.N.A.S. Ospedali Civico Di Cristina – Benfratelli, entre janeiro e abril de 2025, e na Farmácia Barreiros, entre maio e agosto de 2025, onde foi possível pôr em prática alguns dos conteúdos já abordados na faculdade e adquirir novas competências profissionais e científicas.

O presente relatório encontra-se dividido em duas partes. Na primeira, é feita uma explicação e contextualização do estágio, quer na farmácia hospitalar, quer na comunitária, bem como atividades desenvolvidas durante o mesmo. Relativamente à farmácia hospitalar, tive a oportunidade de realizar a preparação de vários manipulados, analisar a troca de alguns intra-úteros por bevacizumab, e foi ainda feita uma formação interna à equipa com a criação de um poster sobre extravasamento de antineoplásicos, com o objetivo de a tornar capaz de agir rapidamente nesta situação. Quanto ao estágio realizado na farmácia comunitária, tive a oportunidade de preparar várias alopáticos e homeopáticos e explorar algumas atividades, nomeadamente, a utilização de suplementos à base de arroz vermelho para redução do colesterol, o tratamento de HPV resistente e estratégias de forma a melhorar a adesão terapêutica de doentes crónicos.

Quanto à segunda parte, relativa aos temas científicos desenvolvidos, selecionei dois temas bastante atuais e promissores no futuro farmacêutico, sendo estes o potencial terapêutico dos análogos do recetor do GLP-1 no tratamento da Doença de Alzheimer e a utilização de metanfetamina (MDMA) no tratamento da perturbação do stress pós-traumático. Com estes temas, procurei aprofundar conhecimentos sobre terapias inovadoras em doenças emergentes, bem como os seus desafios.

Desta forma, neste relatório, descrevo os conhecimentos adquiridos ao longo dos meses em variadas temáticas, que me permitiram obter uma visão mais ampla sobre o papel e importância do farmacêutico na sociedade.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, a quem permitiu que tudo isto fosse possível. Mãe, pai, mano, avós, sei que não vos digo tanto quanto devia, mas vocês são tudo para mim. Obrigada por me terem dado a oportunidade que nunca tiveram. Não seria o que sou hoje sem vocês.

Ao resto da minha família, que sempre me apoiou e esteve sempre presente nesta fase tão bonita da minha vida. Não consigo contar quantas vezes me disseram, “mas esse curso nunca mais acaba?”.

À faculdade de farmácia, por ter sido a minha 2ª casa durante estes 5 anos, e a todos os que tiveram a sorte (ou azar) de se cruzar pelo meu caminho, todas as festas, noites mal dormidas, festivais, francesinhas e idas ao cantarinha. A menina de 17 anos que um dia chegou a três edifícios iguais e confusos, não sabia que lá ia passar os melhores anos da sua vida.

Aos meus amigos, aos Tenebrosos Cansados, aos Diogo Brandão, não há palavras que possam descrever nem um pouco de tudo o que vivemos. Vocês foram a minha maior sorte e sustento nestes 5 anos.

Aos meus azuis e amarelos, que descomplexam o meu complexo todos os dias, a medicina da minha farmácia, o diagnóstico do meu tratamento. Algumas pessoas têm duas casas, eu tive a sorte de ter três.

A tutti coloro che hanno fatto parte del mio percorso in ospedale, soprattutto a te, che sei sempre stato il mio sostegno. Resterò sempre piccola. “Puoi togliere un siciliano dalla Sicilia, ma non potrai mai togliere la Sicilia dal cuore di un siciliano.” Futtitinni.

A toda a equipa da Farmácia Barreiros, em especial ao Fábio, à Cláudia, à Nanda e à Grade, por toda a ajuda, ensinamento (e paciência) e por me mostrarem o mundo bonito que é a farmácia comunitária. “O maior arrependimento é de coisas que não fazemos”.

À minha orientadora, Professora Doutora Margarida Borges, por toda a ajuda na realização do relatório e disponibilidade constante, e a todos os outros professores que sempre me ajudarem, desde um desmontar de uma box de televisão a uma explicação de um mecanismo de ação.

A todos os grupos nos quais estive envolvida, académicos e de associativismo, por todas as memórias e por me terem feito crescer, a nível pessoal e profissional.

Por fim, à Teka.

“Não sou nada.

Nunca serei nada.

Não posso querer ser nada.

À parte isso, tenho em mim todos os sonhos do mundo.”

Fernando Pessoa

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo.....	iv
Agradecimentos	v
Índice de Figuras	viii
Índice de Tabelas.....	viii
Índice de Anexos	viii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	ix
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular.....	1
Section A – Hospital Pharmacy	1
1- Contextualization of the curricular internship.....	1
2- Schedule and its explanation	1
3-Examples of developed activities.....	4
Activity 1: Preparation of Compounded Medicines in Hospital Pharmacy: Pediatric and Topical Formulations	4
Activity 2: Intravitreal Injections: Cost-Benefit Analysis between Bevacizumab and Other Drugs	5
Activity 3: Poster on Antineoplastic drugs extravasation	7
Secção B – Farmácia Comunitária	10
1-Contextualização do estágio curricular.....	10
2-Cronograma e sua explicação	10
3-Exemplo de atividades desenvolvidas	12
Atividade 1: Utilização de suplementos à base de arroz vermelho na redução do colesterol	12
Atividade 2: Resolução de HPV persistente	14
Atividade 3: Adesão terapêutica de doente crónico.....	17
Parte 2 – Temas de desenvolvimento	20
Tema 1 – Análogos do recetor do GLP-1: potencial terapêutico no tratamento da Doença de Alzheimer.....	20
1. Introdução.....	20
2. Fisiopatologia	21
3. Tratamentos disponíveis	23
3.1 Inibidores de colinesterases.....	24
3.2 Memantina	24
3.3 Anticorpos monoclonais anti-A β	24
4. Análogos GLP-1: molécula e mecanismo	24
4.1 Molécula.....	25

4.2 Mecanismos potenciais	25
5. Ensaios clínicos	28
5.1 Ensaios em modelos de animais	28
5.2 Ensaios clínicos em modelos humanos	28
6. Conclusão	29
Tema 2 – Utilização de metanfetamina no tratamento da perturbação do stress pós-traumático	30
1. Introdução	30
2. Etiologia e terapêutica atual	31
2.1 Perturbação do stress pós-traumático	31
2.2 Psicoterapia	32
2.3 Farmacoterapia	32
3. MDMA: molécula, mecanismos e toxicidade	33
3.1 Molécula	33
3.2 Mecanismo de ação	34
3.3 Toxicidade	35
4. Ensaios clínicos	36
5. Conclusão	38
Conclusão global	39
Bibliografia	40
Anexos	48

Índice de Figuras

Figura 1 - Clivagem de APP, caso seja feita pela via α -secretase (a), ou β -secretase (b), com posterior formação de p3, neuroprotetor (a), ou A β , neurotóxico (b).....	21
Figura 2 - Mecanismo de ação dos agonistas do recetor do GLP-1 na Doença de Alzheimer.	27
Figura 3 - Estrutura da metanfetamina	34

Índice de Tabelas

Table 1 - Schedule of activities developed during the internship in A.R.N.A.S. Ospedali Civico Di Cristina – Benfratelli.....	2
Tabela 2 - Cronograma de atividades desenvolvidas durante o estágio na Farmácia Barreiros	11
Tabela 3 - Critérios de diagnóstico de perturbação do stress pós-traumático	31

Índice de Anexos

Annex 1 - Poster on Antineoplastic drugs extravasation, from activity 3 in hospital pharmacy	48
Anexo 2 - Tabela de adesão terapêutica, da atividade 3 em farmácia comunitária.....	49

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

AMPc – Adenosina monofosfato cíclico

AVC – Acidente vascular cerebral

BACE-1 – Enzima β -secretase 1

BHE – Barreira hematoencefálica

DA – Doença de Alzheimer

DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2

DMSO – *Dimethyl sulfoxide*

GLP-1 RAs – Agonistas do recetor do péptido semelhante ao glucagon tipo 1

GSK3 β – Glicogénio sintase quinase 3 β

HDL – Lipoproteína de alta densidade

HMG-CoAR – 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase

HPV – Vírus do papiloma humano

Hr-HPV – HPV de alto risco

HSIL – Lesão intraepitelial escamosa de alto grau

IRS-1 – Substrato do recetor de insulina 1

ISRS – Inibidores seletivos da recaptação da serotonina

IV – *Intravenous*

JNK – *c-Jun N-terminal kinase*

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

LSIL – Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau

MAO – Monoaminoxidase

MAPK – Proteína quinase ativada por mitógeno

MRI – Imagem por ressonância magnética

NIC – Neoplasia intraepitelial cervical

p38 - *p38 mitogen-activated protein kinase*

PET – Tomografia por emissão de positrões

PGC-1 α – *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-alpha*

PI3K/AKT – fosfatidilinositol-3-quinase/proteína quinase B

PTSD – Perturbação do stress pós-traumático

ROS – Espécies reativas de oxigénio

RYS – Arroz vermelho fermentado

UFA - *Unità Farmaci Antiblastici*

VEGF – *Vascular endothelial growth factor*

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

Section A – Hospital Pharmacy

1- Contextualization of the curricular internship

The internship in pharmaceutical services at the A.R.N.A.S. Ospedali Civico Di Cristina – Benfratelli, facilitated through the ERASMUS+ program, took place from January to April 2025. This hospital is located in the capital of Sicily, a city with approximately 700,000 inhabitants, and is the second largest hospital in Southern Italy, being responsible for providing services to a large part of the population.^[1] Being Italy the most aged country in Europe, it is normal to see an increase in the number of diseases such as cancer. Therefore, the hospital must be capable of responding to all these cases, since, in addition to the preparation carried out for the hospital itself, it is also responsible for preparing other hospitals in the city, such as ISMETT (Istituto Mediterraneo per i Trapianti).^[2]

It is divided into three pharmaceutical service units: the *Unità Farmaci Antitumorali* (UFA), *Primo Ciclo* and Galenic Pharmacy. The UFA is responsible for the preparation of oncological therapy and parenteral nutrition, as well as the reception of these types of therapies; *Primo Ciclo* handles the reception, distribution, and delivery of medicines to outpatients and to other hospital units, including the day hospital and emergency department, and is also responsible for the control and supply of antibiotics; the Galenic Pharmacy is dedicated to the preparation of all types of compounded pharmaceutical formulations.

In total, it has ten specialized pharmacists, four pharmacy residents, six nurses who are responsible for preparing cytotoxic drugs and parenteral nutrition, nine technicians who handle logistical matters, and one chemist who performs drug compounding. This variety of services and personnel ensures smooth operation and guarantees quality and safety in the preparation and distribution of medications.

2- Schedule and its explanation

In the following table, we can find the main activities carried out during the three months of internship at the A.R.N.A.S. Ospedali Civico Di Cristina – Benfratelli.

Table 1 - Schedule of activities developed during the internship in A.R.N.A.S. Ospedali Civico Di Cristina – Benfratelli

Schedule of activities	January	February	March	April
Familiarization with the locations and the team and observation of the work of each unit				
Research on the most prepared oncological therapy				
Observation of parenteral nutrition and cytotoxic agents preparation for administration				
Poster of antineoplastic drugs extravasation				
Pediatric oncohematology and pharmacovigilance				
Galenic preparation and ambulatory				
Antibiotic therapy, resistances and data analysis				
Quality and safety control in the Preparation of Oncological Drugs				
Management, reception, and stock control				
Preparation of cytotoxic drugs in a robot				

Throughout the entire internship, I was always supervised by pharmacists specialized in hospital pharmacy or by students in specialization.

In the first week, a presentation was given through the different units that compound the pharmacy, and a research about the most common oncological therapy in the hospital was made, focusing mainly on the therapeutic use, mechanism of action, preparation method, and the use, or not, of filters and special protection for photosensitive drugs.

After studying these drugs, I proceeded to observe their preparation in the cytotoxic chamber, carried out under positive pressure to prevent contamination of both the preparation and the operator. I also observed the preparation of parenteral nutrition, mainly for babies or individuals with gastric problems, which in this case is done under negative pressure to avoid contaminating the preparation.

In pediatric oncohematology, a highly specialized area of cancer, pharmacovigilance was carried out, involving the submission of data to AIFA (*Agenzia Italiana del Farmaco*), the agency responsible for drug use, by completing an online form where all patient information and the observed adverse reaction are recorded for subsequent analysis.

During the month of February, I was also asked to create a poster on extravasation of antineoplastic drugs, with the aim of updating an old one already present in the hospital, since it is an adverse effect that can occur during drug injection, and it is important to know how to respond quickly in such cases.

Regarding the preparation of compounded medications, I had the opportunity to prepare some, such as antibiotic or oncological syrups, gels, and creams, in a specific laboratory for these preparations where all the precautions are taken. The compounding of certain antibiotics and ophthalmic medications is done in a sterile preparation room, next to the cytotoxic and parenteral nutrition rooms.

In the field of antibiotic therapy, the drugs used in last-resort cases and resistance patterns were reviewed, and a word document was prepared on each reserved drug, including for each the active substances, therapeutic indications, activity, resistance, and dosage. Additionally, a study was conducted on β -lactamases and carbapenem resistance due to their alarming increase.

A data and expense analysis was conducted regarding intravitreal drugs and the efficacy of CDK4/6 inhibitors in breast cancer, for both of which an abstract was prepared. As for the ambulatory, oral oncological and antiviral therapy are dispensed to all patients through a prescription provided by the prescribing doctor.

Quality control and safety in the preparation of oncological drugs represent one of the most crucial steps in the role of the hospital pharmacist, as any type of error can be fatal. After calculating the amount of drug to be administered, the necessary drugs are collected, with the most commonly used ones, such as 5-FU, gemcitabine, cisplatin, and others, already stored in large quantities inside the cytotoxic chamber to save time, since a large number of preparations (around two hundred) must be made every day. After the preparation, carried out by the nurses, a verification is made taking into account the expiration date, the presence or absence of filters and photosensitivity, the volume of diluent, and the concentration and quantity of the drug. Besides this manual preparation, I had the opportunity to prepare elastomeric pumps using a robot, a technique that, although it consumes more time, is more efficient and causes fewer risks to the operator, who is not in direct contact with the drug. First, the drug is prepared in a large dose, and from that, the robot is programmed to fill each of the elastomeric pumps.

3-Examples of developed activities

Activity 1: Preparation of Compounded Medicines in Hospital Pharmacy: Pediatric and Topical Formulations

Background:

The practice of compounding medications at the hospital is crucial for understanding the individual needs of patients. Therefore, various compounded pharmaceutical forms were prepared daily, and I had the opportunity to make some of them, mainly syrups for children, since oral medication administration can be quite difficult in this population and alternatives are needed. I also prepared certain topical formulations for cases requiring topical anesthesia, where it is necessary to relieve pain as quickly as possible without causing systemic risks.

Development:

That said, one example of compounding that I ended up doing at the hospital was the preparation of a methotrexate syrup 2.5 mg/ml for a 4-year-old child diagnosed with acute lymphoblastic leukemia during the maintenance phase. At this stage, the child was taking, in addition to this, 6-mercaptopurine and Bactrim (Sulfamethoxazole + Trimethoprim).

Regarding the preparation, it was made from 25 tablets of methotrexate 2.5 mg and 25 ml of a suspension vehicle (Ora-Blend). After the joining and subsequent homogenization, in a 100 ml amber bottle, it should be kept in a cool and dry place and shaken well before being used. The dose depends on the child's weight and age (2.5 mg/kg) and, in this case, takes 12 mg once a week.

Methotrexate is a folic acid analog used in the treatment of various neoplastic diseases, as well as rheumatoid arthritis and psoriasis. It acts by inhibiting dihydrofolate reductase (DHFR) and thymidylate synthase, preventing the reduction of folates, which leads to inhibition of DNA synthesis and cell replication. The administered dose must be precise, as this drug can cause several serious adverse effects, such as gastrointestinal, hepatic, and hematological toxicities. Folinic acid can be administered to reduce this toxicity (it does not reverse the effects of MTX, as it has a lower affinity for the enzyme), and hydration and alkalinization should be performed to avoid precipitation of methotrexate and its metabolites.^[3]

Another example of a compounded preparation was a topical gel L.A.T. (lidocaine, adrenaline, and tetracaine) 2.5 ml.

Lidocaine is a local anesthetic that reduces sodium and potassium permeability, leading to a delay in action potential and decreased conduction of nerve fibers. Adrenaline, a sympathomimetic, acts on β -adrenergic receptors, causing positive chronotropic and inotropic

effects. Tetracaine is also a local anesthetic that blocks nerve impulses by inhibiting sodium channels.^[4]

The preparation of this gel is intended for patients who enter the hospital with local pain or to reduce pain after surgeries. In this case, the preparation was divided into 20 doses, with 10 doses distributed to the hospital emergency department and 10 for post-surgery use. The following were required: 25 mg lidocaine hydrochloride (in our case, we used a 20 mg/ml vial), 1.25 mg adrenaline (we used injectable 1 mg/ml), 12,5 mg tetracaine hydrochloride (from 25 g of powder), 2.5 mg sodium nipagin (powder), 45 mg natrosol (powder), and finally, water q.s. to make up 2.5 ml.

About the preparation method, after weighing the powders (tetracaine and sodium nipagin), they were combined with the liquids (lidocaine hydrochloride and adrenaline). Natrosol is only added at the end to allow gelification. After adding the gelling agent, the mixture was heated with a magnetic stirrer for approximately one hour. Then, everything was transferred to a 50 ml syringe, so that it could later be dispensed into smaller 2.5 ml syringes ready for use.

Conclusion:

The main benefit of drug compounding is, therefore, the personalization of therapy and the possibility of alternative options. Here, the hospital pharmacist plays a fundamental role in adapting to individual situations, providing alternatives that are not available on the market.

Activity 2: Intravitreal Injections: Cost-Benefit Analysis between Bevacizumab and Other Drugs

Background:

Intravitreal drugs are administered locally through an injection into the vitreous space in order to block vascular endothelial growth factor (VEGF-A) and, consequently, the growth of retinal blood vessels, thereby neutralizing vascular endothelial proliferation. Some of the most commonly used drugs include Bevacizumab, Faricimab, Aflibercept, and Ranibizumab.^[5]

Some diseases like neovascular age-related macular degeneration (nAMD) and diabetic macular edema (DME) are major causes of vision loss in older adults. These degenerative diseases of the retina, specifically those affecting the macula, the central part of the retina responsible for vision, are driven by high levels of VEGF-A in the eye. This increases vascular permeability and promotes abnormal blood vessel growth, ultimately leading to vision loss. Blocking these proangiogenic factors with these drugs, helps reduce disease progression by limiting vessel growth.^[5]

Recently, bevacizumab was approved by the EMA for use in macular degeneration. Therefore, in order to optimize hospital costs without compromising efficacy and benefits for patients, I was tasked with calculating the costs associated with switching from these intravitreal drugs to bevacizumab.^[6]

Development:

The medications under analysis were Vegzelma (Bevacizumab), Eylea (Aflibercept), Vabysmo (Faricimab), Lucentis (Ranibizumab), and Ximluci (Ranibizumab).

Bevacizumab, a humanized recombinant monoclonal antibody, binds to VEGF, inhibiting its binding to receptors on the surface of endothelial cells, causing regression and inhibition of vascularization, consequently inhibiting tumor growth.^[7]

Ranibizumab, also a humanized recombinant monoclonal antibody, binds with high affinity to VEGF-A, which is believed to play a key role in the progression of neovascularization and macular degeneration.^[8] Faricimab, in addition to VEGF-A, also inhibits angiopoietin-2, reducing permeability, which leads to the restoration of vascular stability.^[9]

Unlike the others, Aflibercept is a fusion protein composed of portions of VEGF receptors 1 and 2, which binds to VEGF-A and Placental growth factor (PlGF) with higher affinity than the endogenous receptors, inhibiting their activation.^[10]

To obtain the costs of each medication for the hospital, I was provided with a report of patients who took Vabysmo, Eylea, Lucentis, and Ximluci during 2023 and 2024 at the A.R.N.A.S. Ospedali Civico Di Cristina – Benfratelli, as well as a report of those who took Bevacizumab. A filter was applied to select those who took either one of the other medications and Bevacizumab. Thus, for the calculations, only patients who switched or took both drugs were counted. Of the 333 patients who took Bevacizumab during this period, 55 did so by switching from another intravitreal drug: 26 people in 2023 (Aflibercept) and 29 people in 2024 (21 Aflibercept, 4 Faricimab, and 4 Ranibizumab), resulting in a cost of €99.79 in 2023 and €114.91 in 2024.

Regarding Aflibercept, in 2023, the 26 patients incurred an expense of €21,893.22, and in 2024, 21 patients had a cost of €26,057.20. In 2023, no patients switched to Faricimab or Ranibizumab (Lucentis + Ximluci); therefore, only 4 used the former in 2024, with a cost of €2,346.78, and 4 used the latter, with an expense of €2,029.50.

In total, the expense for the four drugs was €21,893.22 in 2023 and €30,433.48 in 2024. Thus, we were able to evaluate the costs associated with switching from the previous medications to Bevacizumab and found that the switch to Bevacizumab in 2023 resulted in a saving of €21,793.43, and in 2024, a saving of €30,318.57.

Conclusion:

The switch from Vabysmo, Eylea, Lucentis, and Ximluci to Bevacizumab resulted in significant savings for the hospital without compromising therapeutic efficacy and proved to have a better cost-benefit ratio. For that reason, Bevacizumab will become the first-line treatment option at the hospital, and patients currently using the other drugs will be switched to it.

Activity 3: Poster on Antineoplastic drugs extravasation**Background:**

The extravasation consists in a leakage of injected medication into blood vessels, causing damage to surrounding tissue. Some of the most common symptoms include discomfort, pain, edema, redness, burning sensation and inflammation around the injection and the grade of extravasation depends on this, since grade 1 normally has edema, grade 2 erythema, grade 3 necrosis and severe tissue damage, grade 4 urgent intervention and grade 5 death.^[11,12]

Because extravasation is an adverse effect that can occur during the administration of antineoplastic drugs, it is necessary to know how to proceed and how to treat it quickly, with the multidisciplinary team playing a crucial role in this case.

Therefore, I was asked to update an old poster on this topic, incorporating new information, drugs, and available treatments.

Development:

Some of the main objectives of this poster were, minimizing the IV adverse effects, suggesting quick and appropriate emergency and treatment measures taking into account the properties of the injected drug. It is also necessary to increase awareness among healthcare professionals about this topic, in order to avoid extravasation with careful injection and also to increase user confidence and satisfaction.^[11]

In total, 69 drugs were included in the table, of which 31 were classified as non-irritants/non-vesicants, 18 as irritants, and 20 as vesicants. Among the vesicants, they can be further divided into DNA-binding agents (14) and non-DNA-binding agents (6), which, as their names suggest, are distinguished by their ability to bind to DNA. This factor determines the different treatments required.^[13,14]

In case of extravasation, the infusion must be stopped, leave the needle and aspirate the drug. Pressure should not be applied, the area should be marked and the cannula removed, and the incident reported. If needed, give antidote, provide pain relief, and ensure follow-up. Refer to plastics within 72h if vesicant involved.^[13]

To treat extravasation, thermal and/or pharmacological interventions can be used, depending on the characteristics of each drug.

Regarding thermal treatment, it can be performed using either cold or warm compresses, depending on the characteristics of the drug involved. Cold compresses are recommended for all non-irritant, irritant, and DNA-binding vesicant drugs, except mechlorethamine, etoposide, oxaliplatin, and vasopressors. In these cases, the goal is to localize and neutralize the agent, cold induces vasoconstriction, which reduces local absorption and limits the spread of the vesicant. Warm compresses, on the other hand, are used when dispersion and dilution of the drug are desired. Therefore, they are recommended for non-DNA-binding vesicants and vasopressors. This approach promotes vasodilation, increasing drug dispersion by elevating blood flow, and helps reduce swelling and local accumulation. In both cases, the compress should be applied for 15 to 20 minutes, four to five times per day. ^[11,14]

Regarding pharmacological treatment, sodium thiosulfate is primarily used in cases of mechlorethamine extravasation. It acts by neutralizing vesicants through the prevention of tissue alkylation and by facilitating the conversion of cyanide into thiocyanate. It is recommended to administer 2 mL of a 4% solution for each milligram of extravasated substance. ^[11,12,15]

Dexrazoxane is used in cases of anthracycline extravasation. By inhibiting topoisomerase II and acting as an iron chelator, it reduces the formation of free radicals and prevents tissue damage. The recommended dose is 1000 mg/m², and it should be administered as soon as possible. ^[11,12,16]

Dimethyl sulfoxide (DMSO) is used in cases of mitomycin extravasation or when dexrazoxane is not available. It increases the permeability of the skin and membranes and acts as an antioxidant, facilitating drug absorption. A topical application of 4 drops per 10 cm² of a 99% solution is recommended. ^[11,17]

Hyaluronidase is used for vinca alkaloids and taxanes (non-DNA binding agents), as it degrades hyaluronic acid and facilitates the dispersion of the drugs by increasing tissue permeability. A dose of 150 to 200 units (IU) is recommended. ^[11,12,18]

Finally, topical corticosteroids can be used to reduce inflammation, such as 1% hydrocortisone. ^[11]

Conclusion:

It is very important to know how to proceed during an extravasation, and although there is also a relevant part for nurses, the entire multidisciplinary team must be prepared and know how to act, in order to increase the effectiveness of the treatment. It is the pharmacist's role to promote this information and support health policies.

After creating the poster, it was presented to the entire pharmaceutical services team at the hospital, and later to the multidisciplinary team, which also included doctors and nurses. This helped ensure a faster and more effective response to the issue of extravasation.

The poster can be found in Annex 1.

Secção B – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

O estágio na Farmácia Barreiros decorreu entre os meses de maio e agosto de 2025. Esta farmácia, situada na Rua Serpa Pinto, no Porto, ao estar aberta 24 horas e 365 dias por ano, recebe diariamente uma vasta quantidade de utentes para fins distintos, seja para a obtenção de medicamentos de receitas médicas, aconselhamento farmacêutico, pedido e levantamento de vários manipulados e ainda aconselhamento e venda de cosméticos. Faz parte do grupo Barreiros, composto por mais duas farmácias (Barreiros Bessa e Santa Catarina), uma ortopedia e uma ótica.

A farmácia, sendo uma das maiores e mais conceituadas da cidade do Porto, encontra-se dividida em várias secções, tendo uma parte principal, dedicada ao atendimento; vários laboratórios, onde se fazem as preparações homeopáticas e alopáticas por uma equipa especializada; a preparação da PIM, preparação individualizada de medicação, para os vários lares que possuem colaboração com a farmácia; e um armazém, onde é feita a receção de encomendas e armazenamento dos vários produtos. Existe ainda uma sala dedicada às formações que ocorrem na farmácia e o gabinete do utente, para serviços como consultas de nutrição ou medição de parâmetros bioquímicos. Ao possuir uma grande variedade de serviços, atrai uma enorme quantidade de clientes, não se focando só num ramo específico da farmácia comunitária.

Com o aumento da procura pela dermocosmética, acresce também a melhoria do aconselhamento, pelo que a farmácia tem constantes formações, de modo a dar o melhor contributo possível neste ramo.

Além disso, possui ainda um robô, trazendo a vantagem não só de rentabilizar o tempo de espera do utente, mas também de dar mais atenção e tornar o aconselhamento farmacêutico mais eficiente.

Finalizando, para uma farmácia ser bem-sucedida, necessita de um trabalho eficiente a nível de backoffice. É todo este trabalho cuidadoso, a nível de gestão logística e de stock, que faz desta farmácia uma das mais destacadas em todo o país, capaz de fornecer aos seus utentes o acesso a uma ampla gama de medicamentos, incluindo os de maior procura e escassez no mercado, garantindo a continuidade terapêutica.

2-Cronograma e sua explicação

Durante o meu estágio em farmácia comunitária, tive a oportunidade de realizar várias atividades, detalhadas na tabela 2.

Tabela 2 - Cronograma de atividades desenvolvidas durante o estágio na Farmácia Barreiros

Cronograma de atividades	Maio	Junho	Julho	Agosto
Receção de encomendas				
Armazenamento de produtos				
Controlo de stock e prazos de validade				
Preparação de alopatria e homeopatia				
Rotulagem e embalamento				
Preparação individualizada de medicação				
Desblistagem e acondicionamento				
Preparação de pedidos domicílio e online				
Atendimento com supervisão				
Atendimento sem supervisão				
Dispensa e aconselhamento farmacêutico				
Formações				

O estágio na farmácia decorreu com um planeamento prévio por parte da direção técnica, para que no final chegasse ao atendimento já a conseguir perceber o percurso do medicamento dentro da farmácia.

Assim, comecei o estágio pela receção de encomendas, onde tive a oportunidade de rececionar e dar entrada de todo o tipo de encomendas, bem como de as armazenar. Estas podem ser diretas, normalmente entregues pelo produtor, ou diárias, entregues pelos distribuidores, sendo os principais desta farmácia a Alliance, a Cooprofar e a Empifarma. Durante estas semanas, fiz ainda um controlo de stocks de vários produtos e verifiquei quais estavam a chegar ao final do prazo de validade.

Relativamente ao mês de junho passei a integrar o laboratório de manipulados da farmácia, onde desde cedo pude proceder à preparação de uma enorme variedade de pedidos de homeopatia que chegam diariamente ao balcão, e também várias preparações alopáticas, principalmente cápsulas de emagrecimento, soluções de minoxidil e vários cremes distintos. Além da produção, pude também fazer várias verificações da mesma, rotular e proceder a ensaios de massa de modo a verificar a qualidade das cápsulas, e ainda ver como é feito toda a logística do processo de armazenamento de dados de todos os manipulados preparados.

De seguida, tive também a oportunidade de integrar o serviço de farmapack, onde fiz algumas preparações para os vários lares com quem a farmácia faz parceria. Este processo começa com a venda dos medicamentos para cada utente, e, a partir daí, começam-se a desblistar as caixas

para depois colocar nas duas máquinas que fazem a preparação individual automaticamente, tendo sempre em conta o lote rastreável e o prazo de validade. No final, é sempre necessário fazer uma verificação, e caso se detete algum erro, é sempre controlado por um farmacêutico.

Numa fase seguinte, procedi ao atendimento farmacêutico propriamente dito, começando com um atendimento com supervisão e, algumas semanas depois, sem supervisão. Durante este período, deparei-me com a maior variedade de casos, desde aconselhamento de suplementos até à preparação de antibióticos. Além disso, fiz também várias reposições de stocks, podendo ver quais os produtos que saíam mais rapidamente da farmácia e fechos do dia e faturação, o que me permitiu compreender melhor a parte logística da farmácia.

Ao longo dos três meses pude ainda participar em diversas formações realizadas na farmácia.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Utilização de suplementos à base de arroz vermelho na redução do colesterol

Contextualização:

Após vários atendimentos, em que alguns utentes referem ter trocado fármacos como a atorvastatina ou rosuvastatina por suplementos à base de arroz vermelho, resolvi pesquisar sobre a segurança e eficácia dos mesmos na redução do colesterol.

Como é já sabido, as estatinas, fármacos de primeira linha no tratamento de hipercolesterolemia, possuem alguns efeitos adversos, como mialgias e hepatotoxicidade. Assim, e não havendo ainda uma abordagem definitiva para estas reações, é natural que acabem por haver desistências destes medicamentos, por intolerância ou pela procura de alternativas que não tenham tantos efeitos adversos. Um estudo feito a nível global mostrou uma prevalência de intolerância a Estatinas de 9,1%. ^[19]

O arroz vermelho fermentado (RYR) é, atualmente, um dos suplementos mais utilizados no tratamento de hipercolesterolemia na Europa, uma das doenças mais incidentes e preocupantes pela possibilidade de eventos cardiovasculares graves. ^[20]

Desenvolvimento:

A prevalência estimada de hipercolesterolemia, em Portugal, entre os 25 e 74 anos é de 63,3%, sendo um dos países da união europeia com maiores valores. ^[21]

Isto é bastante preocupante, uma vez que é um dos maiores fatores de risco de doença cardiovascular, cujo risco será diretamente proporcional à concentração da lipoproteína de baixa densidade (LDL), dependente maioritariamente da síntese de colesterol hepático. [22]

As estatinas, utilizadas na hipercolesterolemia e prevenção de doença cardiovascular, são antilipídêmicos que inibem seletivamente e competitivamente a HMG-CoA redutase, a enzima limitante da biossíntese do colesterol. Ao inibirmos este processo, reduz-se a produção de LDL e o seu número de recetores hepáticos à superfície aumenta, de modo a aumentar a sua captação e metabolismo. Ao aumentar a atividade destes recetores, vão atuar principalmente a nível da redução de LDL. Podem causar toxicidade hepática e muscular, e em casos mais graves, rabdomiólise. Ao serem metabolizadas pela CYP3A4, possuem ainda a desvantagem de interação com outros fármacos como antibióticos, antivíricos e antifúngicos. [23]

O arroz vermelho é um suplemento alimentar bastante utilizado em Portugal na redução do colesterol, uma vez que possui componentes como ácidos gordos insaturados e fitoesteróis, e, principalmente, devido à presença de monacolina K, um inibidor reversível fraco da HMG-CoA redutase. Ao inibirmos esta enzima, vamos conseguir reduzir a lipoproteína de baixa densidade. Esta monacolina K, apesar de quimicamente idêntica à lovastatina, é um produto natural, produzido por fermentação com *Monascus purpureus*, e, portanto, a sua concentração pode ser variável. Ainda assim, devido ao efeito sinérgico dos componentes do arroz vermelho, este mostrou ser mais eficaz na inibição da HMG-CoA redutase que a lovastatina isolada. Além disso, como a dose é bastante inferior à das estatinas, o risco de reações adversas será mínimo. [24]

É ainda de referir que sendo a lovastatina uma estatina de cadeia fechada, não diminuirá tanto a concentração de LDL como estatinas de cadeia aberta (atorvastatina e rosuvastatina) e não será adequada em indivíduos que tenham o colesterol bastante elevado ou descontrolado. Esta lactona, ao ser bioativada, vai abrir e formar o ácido, de cadeia aberta, a forma ativa da estatina, com menor potência. [24]

Há vários estudos que fazem uma comparação entre a redução do colesterol com suplementos à base de arroz vermelho, nomeadamente do seu efeito nos valores de colesterol. Uma meta-análise, relativa a estudos em que se administraram doses de RYR entre 1200 e 1400 mg por dia (cerca de 2,4 a 2,8 mg de monacolina K), verificou que foi capaz de diminuir o LDL em 39,4 mg/dL e triglicéridos em 23 mg/dL, e ainda aumentou ligeiramente o HDL em cerca de 0,3 mg/dL, comparativamente ao placebo. Em relação ao perfil de segurança, o uso de RYR em pacientes com moderada hipercolesterolemia é altamente tolerável, seguro e efetivo, não se estabelecendo uma relação de causalidade com um aumento de efeitos adversos musculares. Contudo, devemos ter especial atenção à citrinina, uma micotoxina derivada da fermentação da planta da qual deriva o

RYR, uma vez que possui nefrotoxicidade e uma exposição crónica poderá levar a problemas renais, e utilizar suplementos que sejam isentos deste composto. ^[20]

Houve ainda um estudo onde fez uma comparação entre o arroz vermelho e a pravastatina como terapia de substituição, onde os primeiros tiveram uma redução maior do LDL, corroborando o que já foi dito. ^[25]

A dieta é também bastante importante, devendo consumir-se o mínimo de gordura saturada e o exercício físico deve ser considerado, pois ajuda principalmente no aumento do HDL. Além disso, podem consumir-se fibras solúveis e probióticos, que são capazes de diminuir a absorção intestinal de lípidos, e proteínas de soja ou extratos de alcachofra, que auxiliam a captação de colesterol a nível hepático e a excreção de LDL pela biliar. ^[22]

Conclusão:

É sempre importante referir que estes suplementos, não sendo medicamentos, não estão sujeitos a certas regulamentações e controlos de eficácia e segurança, e, há a possibilidade de encontrar-se uma ampla variabilidade de concentração de monacolina K, devendo utilizar-se produtos que sofram maior controlo da qualidade e monitorização. ^[25]

Embora não se possam retirar conclusões definitivas, o arroz vermelho tem vindo a ser bem tolerado e está comprovado clinicamente que efetivamente reduz o colesterol. Assim, pode ser considerado, quer na intolerância a estatinas, quer como opção, em indivíduos com baixo risco cardiovascular e hipercolesterolemia leve ou moderada, sem nunca esquecer que, sendo um suplemento, poderá ter um perfil de segurança e eficácia imprevisível. ^[25]

Além da suplementação ou medicação, são também essenciais a prática de exercício físico e uma boa alimentação. ^[22]

Atividade 2: Resolução de HPV persistente

Contextualização:

Durante um atendimento, uma utente questionou sobre se haveria alguma forma de eliminar HPV persistente, uma vez que tinha receio de que, com o passar dos anos, pudesse vir a desenvolver cancro do colo do útero.

O vírus do papiloma humano (HPV) pode ser considerado persistente se a infeção se mantiver por mais de 24 meses, e quanto maior a persistência, maior a possibilidade de desenvolvimento de cancro. ^[26]

É o vírus responsável por causar mais de 99% dos cancros do útero e estima-se que quase toda a população sexualmente ativa teve ou poderá vir a ter HPV ao longo da vida. Na grande

maioria dos casos é assintomático e a cura é espontânea, 6 a 12 meses após o início. Contudo, em cerca de 10% a 20% da população pode manter-se durante anos, ou ao longo da vida, sendo essencial a procura de novas formas de eliminação deste vírus altamente oncogénico. [27,28]

Sabemos que a vacinação diminui a incidência de cancro relacionado a HPV, mas não trata a infeção instalada e é urgente a procura de novas formas de tratamento, de modo a tratar a causa, e não apenas a consequência.

Desenvolvimento:

O vírus do papiloma humano é um papilomavírus com DNA circular, sem envelope e com tropismo para a mucosa e epitélios escamosos, como é o caso da mucosa vaginal. Apesar de estar comumente mais associado ao cancro do colo do útero, pode induzir outros, tais como anais, vulvares, vaginais e orofaríngeos e é transmitido maioritariamente por via sexual. [27,29]

Podem existir vários tipos, classificados em baixo ou alto risco cancerígeno. Dos 13 tipos de alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68), os 16 e 18 são o de maior importância, por causarem mais de 70% dos cancros do colo do útero. [27,29] Ao penetrarem no epitélio podem causar lesões intraepiteliais cervicais (NIC), de baixo grau (LSIL), que costumam reverter espontaneamente, ou de alto grau (HSIL), podendo estas ser de grau moderado (NIC2), ou grave/carcinoma in situ (NIC3/CIS). [30]

Possui proteínas funcionais iniciais, que regulam todo o ciclo de vida viral (E1, E2, E4, E5, E6 e E7) e estruturais tardias, da cápside (L1 e L2). Destas, as E6 e E7 destacam-se, por suprimirem os genes p53 e pRb, respetivamente, supressores de tumores. O gene p53 é responsável pela indução de apoptose quando o DNA está danificado. Já o pRb, regula o ciclo celular, ao bloquear a transição de fase G1 para S, quando a célula não está pronta para replicar o seu DNA. Assim, estas proteínas virais bloqueiam a via da apoptose e aumentam a divisão celular descontrolada, ocorrendo proliferação de células epiteliais e uma acumulação de mutações que pode levar a uma instalação de cancro. [29,30]

A nossa resposta imunológica é capaz de detetar DNA ou RNA estranho, ativar vias de transdução de sinal e produzir citocinas inflamatórias. As proteínas virais E5, E6 e E7 interferem com os recetores de reconhecimento de padrões (PRRs), sensores que detetam o DNA viral, impedem a transdução de sinal, ao bloquear a via de sinalização do interferão do tipo 1 (IFN-I), uma citocina antiviral, e ainda diminuem a produção de interleucinas inflamatórias. [31]

Ao alterarem o ambiente celular, suportarem a replicação vegetativa nos queratinócitos e persistirem nos mesmos, e não ocorrendo morte celular, não há uma estimulação de uma resposta inflamatória e, consequentemente, imunológica, por parte do hospedeiro, não havendo eliminação

das células infetadas. Desta forma, não ocorre uma resposta imune e o vírus consegue permanecer no hospedeiro e causar infecção persistente. ^[31]

Atualmente, o programa de rastreio do cancro do colo do útero é feito a mulheres entre os 25 e os 60 anos, de 5 em 5 anos, de modo a detetar a presença de ácidos nucleicos dos serotipos oncogénicos, através de um PCR. Com estas abordagens conseguimos prevenir e diagnosticar de forma mais precoce, através do controlo dos fatores de risco, mas ainda não se faz nenhuma terapia que elimine o vírus antes das suas possíveis consequências. ^[32]

Posto isto, estão a ser estudados alguns compostos que poderão vir a ajudar na eliminação deste vírus. O galato de epigallocatequina (EGCG), é um polifenol do chá verde com capacidade imunoestimulante e antiproliferativa. Assim, pode afetar a metilação do DNA, reduzir a expressão de genes virais, e consegue interferir no ciclo de vida do HPV, suprimindo os oncogenes E6/E7 e o consequente desenvolvimento de cancro. Vários estudos mostram que pode inibir o crescimento de queratinócitos pré-malignos, pois ao inibir as proteínas E6/E7, irá haver uma regulação positiva de p53, p21 e pRb. Ao reforçar a imunidade antiviral, consegue ainda reverter o bloqueio da via IFN-I. ^[27]

A vitamina B12 e o ácido fólico, contribuem para a síntese de S-adenosilmetionina (SAM), essencial na metilação do DNA. Ao manterem a metilação adequada, estas vitaminas podem silenciar genes virais e limitar a expressão de oncogenes. Assim, conseguem interferir com a expressão génica viral. A deficiência nestas vitaminas pode facilitar a integração do DNA viral, e quanto mais baixos os seus níveis, e mais altos os de homocisteína, maior a suscetibilidade ao desenvolvimento de cancro, pois sabemos que a desmetilação do DNA é uma característica de células tumorais, e, quanto menor homocisteína ligada a estas vitaminas, menor será a produção de SAM e metilação de DNA. ^[27]

Já o ácido hialurónico, pode criar uma proteção compacta e viscosa na superfície de recetores extracelulares, uma camada espessa vaginal, que faz com que o HPV não consiga penetrar no epitélio. Esta restauração do epitélio com a aplicação tópica vaginal é uma das estratégias mais utilizadas por, por um lado prevenir a infecção viral, e, por outro, diminuir lesões causadas por infecção já instalada. ^[27]

Por sua vez, a suplementação com sulfato de zinco, um elemento responsável pela manutenção da membrana celular, durante 3 meses, diminui o risco de infecção persistente e o tempo de eliminação de HPV de alto risco (hr-HPV), uma vez que consegue reduzir a expressão das proteínas E6/E7. ^[28]

Em relação à utilização de técnicas de hipertermia locais a 44°C, um estudo demonstrou que eliminam hr-HPV com citologia normal, com segurança e eficácia, porém, devem ser considerados estudos maiores para comprovar esta eficácia. ^[33]

Conclusão:

Existem duas vacinas principais, sendo que em Portugal é utilizada a Gardasil 9. Apesar de ser eficaz contra grande parte dos hr-HPV, não é contra todos os tipos, nem em infeções já instaladas. Aliado a isto, como esta vacina apenas começou a fazer parte do PNV em 2008, muitas pessoas não tiveram acesso à mesma. ^[34]

A prevenção, primária, através da vacinação, e secundária, pelos rastreios, tem diminuído a morbilidade e mortalidade da doença, mas não a eliminaram completamente, continuando ainda a ser um problema e a quarta neoplasia mais comum em mulheres. ^[30]

A verdade é que, como após teste positivo, é preciso esperar 12 meses até novo teste, e sabendo das consequências desta infeção, as mulheres acabam por procurar alternativas, maioritariamente abordagens que possam resultar, sem que lhes causem alguma consequência.

O uso de EGCG, vitamina B12, ácido fólico e ácido hialurónico tópico poderá ser promissor na persistência, ou, pelo menos, ser benéfico no tratamento de lesões. No entanto, ainda não há nenhum estudo que tenha investigado o seu uso em associação. ^[27] O zinco, precisando também de estudos de maior magnitude, é também uma possível futura terapia. ^[28]

Concluindo, apesar desta suplementação ser possível, ainda não existem evidências científicas suficientes que mostrem que efetivamente resulta e elimina infeções persistentes de HPV.

Atividade 3: Adesão terapêutica de doente crónico**Contextualização:**

Utente idoso, com hipertensão e diabetes, traz receita médica para renovação da terapia. Foi feita uma medição da pressão arterial, verificando-se que estavam anormais, tendo-se verificado valores de 142/101 bpm.

Após conversa com o utente, acabou por revelar que, como utiliza bastantes medicamentos, sente dificuldade em gerir os horários e confunde-os bastante. Assim, foi feita uma sugestão de estratégias e educação sobre a importância da adesão terapêutica.

Desenvolvimento:

Apesar do utente apenas ter referido ter diabetes e hipertensão, após verificar a receita médica, percebi que tomava outros medicamentos, tais como um antilipidémico e um antiagregante plaquetário. Acabou por revelar que toma esses medicamentos devido a histórico anterior de acidente vascular cerebral (AVC).

Após perceber o seu histórico médico, e de conversar sobre as consequências que o seu AVC tiveram na sua vida, foi possível constatar que o motivo da confusão se deveu a consequências neurológicas, provavelmente devido a uma afasia de Wernicke, pois acaba por ficar baralhado com os medicamentos, troca palavras por outras não relacionadas com o tema, tem bastante dificuldade em compreender e esquece o que lhe é dito. ^[35]

Em relação aos seus medicamentos, para o tratamento da diabetes, utiliza metformina 850mg três vezes por dia (ao pequeno-almoço, almoço e jantar) e, para a hipertensão, telmisartan 40mg uma vez por dia (de manhã), um antagonista dos recetores da angiotensina. Em relação à prevenção de eventos cardiovasculares, nomeadamente de AVC secundário, utiliza aspirina 100 mg uma vez por dia (ao jantar), um antiagregante plaquetário inibidor da COX-1 e o antidiispidémico rosuvastatina 5 mg uma vez por dia (ao jantar). Além disso, refere tomar ampolas vitamina B12 duas vezes por semana, para melhoria cognitiva. ^[36]

Foi explicada a importância da adesão para prevenção de complicações, os perigos de não tomar e os benefícios de o fazer, como a redução de risco de novo AVC, através do controlo dos fatores de risco, neste caso hipertensão e diabetes. Uma melhor adesão leva a uma melhor qualidade de vida e eficácia do tratamento.

De seguida, questionei o utente se conseguiria definir um alarme ou lembrete no telemóvel, contudo, refere não ter muitos conhecimentos informáticos e achar esse método bastante difícil e confuso. Além disso, diz viver com a esposa, que o tenta ajudar com o problema.

Por fim, o senhor revelou não ter uma caixa organizadora semanal, pelo que acabei por aconselhá-lo a que usasse uma, por ser bastante prática. É sabido que, ao retirar os comprimidos do blister, podem perder alguma eficácia, contudo, avaliando o risco-benefício, será preferível que seja feita a toma correta diariamente com possíveis perdas mínimas, que não ser feita toma nenhuma. ^[37]

A utilização desta caixa tem bastantes pontos positivos, tais como uma melhor organização e adesão, e monitorização, no sentido em que a pessoa consegue ver se tomou a medicação e evita erros e confusões entre embalagens. Assim, além das habituais etiquetas posológicas que coleí em cada caixa, aconselhei a que, em conjunto com a esposa, semanalmente, preparassem a medicação, separada por pequeno-almoço, almoço, jantar e outros.

Acabei por elaborar e fornecer uma tabela com todos os fármacos que o senhor tomava, diferenciada pelas cores da caixa para cada dia, de forma a que ficasse clara a divisão de cada um, em cada dia. Esta escolha deveu-se ao facto de ser mais fácil, para uma pessoa com consequências neurológicas pós-AVC, a utilização de imagens, cores e esquemas. ^[35] Em relação às ampolas de vitamina B12, além destas não caberem no compartimento, é aconselhado a que permaneça na embalagem original, para que não perca as suas propriedades. ^[37]

Conclusão:

Como este atendimento ocorreu no final do meu estágio, não me foi possível verificar se ocorreu alguma mudança na adesão e nos parâmetros bioquímicos. No entanto, o utente está agora mais informado e educado sobre a importância da adesão terapêutica, principalmente devido ao seu histórico médico.

Será esperado que os níveis de pressão arterial baixem e a glicemia esteja controlada, reduzindo-se também o risco cardiovascular e de outras complicações.

O farmacêutico tem um papel crucial no atendimento e dispensa farmacêutica, devendo identificar e procurar intervir neste tipo de problemas, quer na educação do utente, quer na elaboração de estratégias na resolução destes casos.

A tabela realizada pode ser consultada na secção anexos.

Parte 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Análogos do recetor do GLP-1: potencial terapêutico no tratamento da Doença de Alzheimer

1. Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa, caracterizada pela presença de placas β -amiloide e neurofibrilas intracelulares de proteína tau, com consequente perda de neurónios cerebrais. Normalmente manifesta-se com amnésia, perda progressiva de memória e funções cognitivas, reguladas pelo lobo pré-frontal, mas em alguns casos pode haver comprometimento cognitivo sem amnésia. ^[38,39]

É mais comum em mulheres (cerca de dois terços) e considerada a maior causa de demência, um estado cuja prevalência é maior após os 65 anos, levando a que a idade seja o maior fator de risco desta doença. Além deste, o consumo de álcool, fatores metabólicos, como diabetes e obesidade, e baixa atividade física são também fatores a ter em conta. ^[39,40]

É uma doença inicialmente silenciosa, cujos sintomas apenas aparecem décadas depois. Assim, o diagnóstico prévio, em pessoas com fatores de risco emergentes, pode ajudar no prognóstico. Os sintomas podem não ser detetáveis inicialmente, mas, com o aumento do número de placas amiloides e depósitos de proteína tau, eventualmente acabará por existir perda de memória, primeiramente, a memória recente, e posteriormente, a longo prazo. À medida que mais regiões cerebrais são afetadas, mais sintomas aparecerão. ^[40,41]

De forma a diagnosticar a doença de Alzheimer são utilizados biomarcadores do líquido cefalorraquidiano e efetuadas tomografias por emissão de positrões (PET's), que permitem identificar não só a DA, mas também outras demências. Dependendo do tipo de PET realizado, é possível detetar acumulação de placas β -amiloídes, de neurofibrilas de proteína tau e existência de hipometabolismo em regiões mais típicas, como o córtex. Além destes, pode ser efetuada uma imagem por ressonância magnética (MRI), que difere dos PET's por mostrar uma neuroimagem estrutural, ao invés da metabólica, detetando atrofia a nível do hipocampo. ^[39,40]

Num mundo com uma população cada vez mais envelhecida, é natural o aparecimento de mais doenças crónicas. O mesmo acontece com a DA, cuja prevalência tem aumentado significativamente, tornando-se uma das maiores causas de morte nos países desenvolvidos. Estima-se que até 2050, mais de 130 milhões de pessoas desenvolvam demência. ^[42]

Cerca de 40% dos casos de DA relacionam-se com fatores de risco modificáveis, tais como obesidade e diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Deste modo, têm-se vindo a testar o uso de

antidiabéticos aprovados quer na diabetes, quer na perda de peso, numa tentativa de diminuir o risco de desenvolvimento de DA. [43]

2. Fisiopatologia

A doença de Alzheimer tem uma fisiopatologia bastante complexa, e, apesar das causas ainda não estarem totalmente compreendidas, os dois maiores fatores associados à sua progressão são as placas β -amiloide e de proteína tau. Além disso, ocorre neuroinflamação e stress oxidativo. [39]

A proteína precursora amiloide (APP) tem como função ajudar a reparação neuronal e, normalmente, é degradada a partir das α - e γ -secretases. Caso a clivagem seja feita pela β -secretase, em vez da α -secretase, ao invés de termos um péptido solúvel que será eliminado, formar-se-á um péptido $A\beta$, incluindo a isoforma $A\beta_{42}$, mais hidrófoba. Estes péptidos têm tendência a agregar, de forma dependente da concentração, formando oligómeros e, posteriormente, placas amiloides (figura 1). [39]

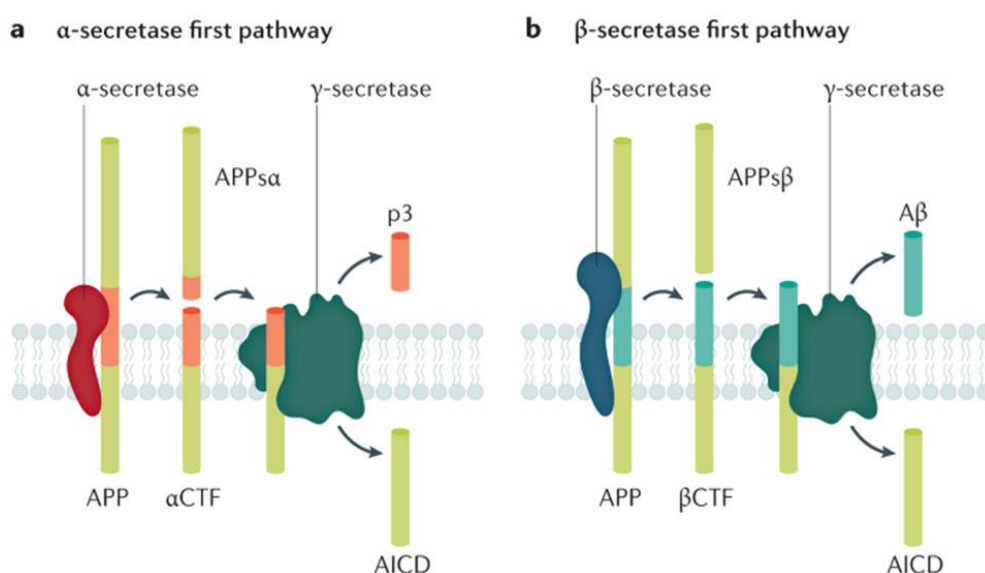


Figura 1 - Clivagem de APP, caso seja feita pela via α -secretase (a), ou β -secretase (b), com posterior formação de p3, neuroprotetor (a), ou $A\beta$, neurotóxico (b) [39]

Estas placas amiloides podem depositar-se entre os neurónios funcionais, levando a uma alteração da transmissão sináptica, que prejudica a função de memória. Além disso, desencadeiam uma resposta imune, causando uma inflamação que pode afetar os neurónios vizinhos. Uma outra consequência será o desenvolvimento de angiopatia amiloide, onde, neste caso, a deposição ocorre nos vasos sanguíneos em vez dos neurónios, aumentando a possibilidade de uma hemorragia cerebral. [39]

Além disso, o A β 42 pode ligar-se aos canais de cálcio e recetores α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico (AMPA), fazendo com que o recetor N-metil-D-aspartato (NMDA) seja ativado pelo glutamato e causando excitotoxicidade. ^[44]

Paralelamente, ocorre um aumento da expressão de Rab5, uma proteína com a função de controlar a fusão das vesículas endocíticas. Isto irá causar um aumento de volume dos endossomas, perturbando a reciclagem sináptica e a plasticidade de longo prazo (LTP), essencial na aprendizagem e memória. Além disso, deixa de ocorrer autofagia e a remoção de proteínas danificadas. Como os endossomas estão anormais, vão fundir-se anormalmente com os lisossomas e acumular material, ao invés de o eliminar, incluindo A β . ^[39]

Os neurónios, como qualquer outra célula, possuem microtúbulos responsáveis pelo transporte, movimento e estabilização do citoesqueleto. Neste caso, a proteína tubular responsável por esta estabilização ao longo do axónio, é a proteína tau. Quando esta proteína sofre modificações, nomeadamente, por fosforilações, deixa de cumprir a sua função e os microtúbulos desorganizam-se, diminuindo a afinidade da tau para os mesmos, limitando o transporte intracelular e formando depósitos proteicos.

As placas amiloides, fora do neurónio, podem levar a que haja uma ativação enzimática dentro do neurónio, através de quinases, responsáveis por transferir grupos fosfatos para esta proteína tau, levando à sua hiperfosforilação e deposição em filamentos helicoidais insolúveis, causando perda de conectividade entre neurónios. ^[39]

Uma vez que o neurónio deixa de estar funcional e poder fazer o transporte intracelular de proteínas, pode ocorrer ativação da apoptose. Esta morte neuronal em grande escala leva a uma atrofia cerebral, com redução do tecido cerebral. Para compensar esta redução, o cérebro encolhe, os giros cerebrais, formados pelo tecido cortical, tornam-se mais estreitos e os sulcos alargam. Ocorre ainda um aumento ventricular, pois, como há mais espaço livre, o líquido cefalorraquidiano ocupa-o e o ventrículo dilata em compensação. ^[39]

Em indivíduos saudáveis, a A β produzida vai para a circulação sistémica ou é captada pela microglia. O aumento de produção de A β , em conjunto com uma eliminação inadequada, pode levar à acumulação e formação de placas. Isto leva a uma ativação neuronal imunológica, levando a uma resposta inflamatória crónica, e a uma desregulação energética da respiração oxidativa na mitocôndria do neurónio, causando stress oxidativo. ^[39]

Tudo isto pode assim ativar as células da glia. Inicialmente, a microglia irá tentar fagocitar os depósitos de A β , contudo, com o tempo, a inflamação tornar-se-á crónica, por libertação de citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigénio (ROS) por estas células, levando a uma aceleração da lesão e neurodegeneração. Os astrócitos, ao libertar glutamato excessivamente, irão

também contribuir para a toxicidade e neuroinflamação crónica, ao aumentarem o cálcio intracelular, causarem excitotoxicidade e stress oxidativo. [39]

Ocorre, ainda, uma perda de transmissão colinérgica, com morte neurológica e consequente diminuição de acetilcolina no cérebro. [44]

A doença ocorre de forma esporádica na maioria dos casos, contudo, pode dever-se a uma mutação no gene que codifica para a proteína precursora amiloide (APP), fazendo com que este seja mais expresso e aumente a probabilidade de formar as A β , após clivagem. Uma vez que o gene responsável pela produção de APP se situa no cromossoma 21, é natural que haja uma maior probabilidade de um indivíduo com trissomia 21 desenvolver DA, já que haverá uma maior expressão e formação de APP. Podem também ocorrer mutações nos genes que codificam para a presenilina-1 (PSEN-1, no cromossoma 14) e presenilina-2 (PSEN-2, no cromossoma 1). Estas presenilinas são subunidades da Y-secretase, logo, numa condição normal, liberta-se uma forma mais curta e menos propensa a agregar. Já nesta mutação, o corte pela secretase, na APP, é feito num local diferente da sequência normal, promovendo a formação de uma isoforma mais hidrófoba e longa (A β 42), e consequentemente, de placas amiloides. [39]

A proteína relacionada com o recetor de lipoproteínas 10 pode também influenciar a DA, ao proteger a clivagem de APP, retendo-a dentro da célula, diminuindo consequentemente a A β formada. Como esta lipoproteína tem uma expressão maior em homens, esta poderá ser a explicação pela qual estão protegidos da doença, comparativamente às mulheres. [42]

Além disso, as mulheres têm uma maior incidência da mutação apolipoproteína E. A ApoE, produzida maioritariamente pela microglia e pelos astrócitos, pode estar também relacionada com DA, por ser responsável pela ligação e remoção do péptido A β . Indivíduos portadores do alelo ϵ 4 da ApoE (ApoE4), irão contribuir para a estabilização de oligómeros solúveis, e assim ter uma eficiência menor a nível da remoção de A β . [39,40]

O cérebro é um dos órgãos que mais utiliza glucose, já que os neurónios necessitam da mesma para produzir energia. Ao existirem menos neurónios funcionais, a glucose deixa de ser usada de forma eficiente e os seus níveis cerebrais aumentam. Por esse mesmo motivo, a DA tem sido considerada como “diabetes tipo 3”. Verifica-se também um aumento de resistência à insulina, responsável pela manutenção sináptica, e alteração de vias essenciais da sinalização da insulina, que serão explicadas mais à frente. [44]

3. Tratamentos disponíveis

Os tratamentos aprovados para a DA têm tido como alvos principais a neurotransmissão colinérgica e glutamatérgica, atuando maioritariamente na neurotransmissão e não na neurodegeneração, aliviando alguns sintomas, mas não impedindo a progressão da doença. [38,45]

3.1 Inibidores de colinesterases

De forma a travar o défice colinérgico que se verifica nesta doença, surgem os inibidores de colinesterases. Esta é a classe de medicamentos mais utilizada e inclui o donepezilo, rivastigmina e galantamina. ^[46]

A acetilcolina tem a função de transmitir informação entre neurónios, essencial na memória e função cognitiva. Ao haver perda de neurónios colinérgicos, a quantidade de acetilcolina diminui e deixa de efetuar-se a transmissão sináptica. A acetilcolinesterase é uma enzima com função de degradar a acetilcolina na fenda sináptica. Ao bloquear esta enzima, consegue-se aumentar a quantidade de acetilcolina disponível e melhorar a neurotransmissão, aliviando-se alguns dos sintomas. ^[46]

3.2 Memantina

Na DA ocorre excitotoxicidade do glutamato, com consequente aumento do cálcio intracelular e perda de neurónios colinérgicos. A memantina surge como um antagonista não competitivo do NMDA, recetor do glutamato, prevenindo o bloqueio de transmissão sináptica e a estimulação excessiva do glutamato, restaurando a homeostasia. Assim, atua ao proteger as células de dano neuronal. É muitas vezes utilizada junto com inibidores de acetilcolinesterases, de forma a complementarem os efeitos de proteção e prevenção contra a DA. ^[47]

3.3 Anticorpos monoclonais anti-A β

Quase vinte anos após a aprovação da memantina, surgiram os anticorpos monoclonais com a promessa de serem capazes de parar a progressão da doença. Atualmente, estão aprovados o aducanumab, lecanemab e donanemab. ^[48,49]

Estes anticorpos têm como alvo as formas A β das placas amiloides, um dos fatores mais importantes no desenvolvimento da doença. Atuam ligando-se a estes agregados e facilitando a sua remoção pelas células da glia. Como cada anticorpo é específico e tem diferente afinidade para as formas A β , poderá haver um perfil de eficácia e segurança diferente entre eles, em particular, o aducanumab que tem vindo a ser associado a uma menor eficácia e segurança.

Como estes fármacos têm gerado controvérsias, uma vez que estudos de fase III mostraram resultados antagónicos ao esperado e foram associados a efeitos adversos significativos, a sua segurança deve ser cuidadosamente avaliada. ^[38,48]

4. Análogos GLP-1: molécula e mecanismo

Como se pode verificar, a quantidade de medicamentos aprovada é escassa, pelo que é extremamente necessário a procura de uma cura ou de uma terapêutica que, pelo menos, trave a progressão da doença para estados mais avançados. Até hoje, todas as tentativas de investigação de novos fármacos falharam, levando a que se tenha tentado investigar o uso de medicamentos já

existentes aprovados noutras patologias. Assim, uma das possíveis futuras terapias, que está em ensaios clínicos, é a utilização de análogos do GLP-1, atualmente indicados para o tratamento da DM. ^[42]

Este interesse nesta classe de medicamentos, deve-se não só aos efeitos neuroprotetores que se têm verificado nos seus utilizadores, mas também ao facto da diabetes ter mecanismos similares aos da DA, nomeadamente na alteração do metabolismo da glucose, que leva à resistência à insulina no cérebro, inflamação e stress oxidativo. ^[42] Além disso, as células β pancreáticas secretam amilina, um péptido com características parecidas a $A\beta$, por também formar depósitos amiloides, revertidos pela utilização de GLP-1. ^[45]

4.1 Molécula

O GLP-1 é um péptido semelhante ao glucagon 1, capaz de aumentar a produção de insulina e diminuir a glicemia. ^[50] Os seus efeitos vão sempre depender da concentração de glucose sanguínea, pois só atuam ao aumentar a secreção de insulina nas células β -pancreáticas, em resposta a aumentos de glucose, e, por isso, não causam picos hipoglicémicos. Além disso, inibem a secreção de glucagon, uma hormona com efeito oposto ao da insulina. ^[44]

Um dos entraves desta molécula deve-se ao facto de esta sofrer rapidamente uma degradação pela dipeptidil peptidase IV (DPP-IV), e, assim, desenvolveram-se compostos agonistas do recetor deste peptídeo, denominados agonistas do recetor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1 RAs), com modificações estruturais que os permitem ser capazes de resistir a esta degradação. ^[42]

A sua vantagem em relação aos anticorpos anti- $A\beta$ é a de atuarem em múltiplos alvos da cascata de sinalização que contribui para a patologia, e não só na deposição de β -amiloide. ^[42]

Atualmente, os medicamentos desta classe aprovados pela EMA são o liraglutido, lixisenatido, dulaglutido, semaglutido, exenatido e tirzepatida. ^[51]

4.2 Mecanismos potenciais

Os recetores GLP, ao estarem localizados em vários órgãos, podem influenciar respostas intracelulares e ter impacto na progressão da doença (figura 2). Contudo, o mecanismo que explica esta diminuição do risco ainda é desconhecido. ^[43]

Diversos estudos, clínicos e pré-clínicos, sugerem a ideia de que os GLP-1 RAs, ao serem capazes de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), podem atuar em vários processos patológicos da DA, uma doença cada vez mais vista não só devido a uma deposição de proteínas, mas envolvendo todo o metabolismo cerebral. ^[38,42]

Em primeiro lugar, sabe-se que existe uma ligação entre a DM2, uma doença endócrina caracterizada por níveis anormais de glucose, e a DA, devido ao comprometimento da insulina a nível cerebral. ^[38,50] Esta resistência que se verifica na insulina, nos neurónios, leva a um défice

energético, uma vez que a glucose deixa de conseguir entrar na célula. Num contexto normal, a ativação do recetor da insulina levaria à fosforilação do substrato do recetor de insulina 1 (IRS-1). Este substrato funciona como um mediador e a partir dele seguiriam duas vias de sinalização: a fosfatidilinositol-3-quinase/proteína quinase B (PI3K/AKT) e a proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK). [42,52]

A primeira, está mais ligada ao transporte e metabolismo energético, sendo também importante a nível da plasticidade sináptica e memória. Além disso, tem a função de inibir a glicogénio sintase quinase 3 β (GSK3 β), uma enzima capaz de aumentar a produção de A β e de acelerar a fosforilação da proteína tau. Já a via MAPK, por um lado, pode ajudar no crescimento e manutenção neuronal, através da ERK, e, por outro, pode ativar a JNK e p38, levando a um processamento anormal de APP e fosforilação de tau. [42,52]

A perda de sinalização de insulina que se verifica na DA, leva a que a via PI3K/AKT seja inibida, levando a um aumento da ativação de GSK3 β e consequente aumento de A β e fosforilação da tau, e, assim, formam-se placas amiloides e compostos neurofibrilares. Os GLP-1 RAs, ao atuarem na glucose cerebral, têm a capacidade de reativar a via PI3K/AKT, e consequentemente diminuir a GSK3 β e fosforilação de tau. [42,52]

Na via MAPK, pelo contrário, vai ocorrer uma maior ativação de p38 e JNK, feita pelos oligómeros de A β , que levam a uma fosforilação do IRS-1 nos resíduos de serina, em vez de tirosina, ocorrendo uma redução do sinal da insulina. Com esta diminuição, a via PI3K/AKT é bloqueada e agrava-se o acúmulo de A β e tau. Nesta via, os análogos do recetor do GLP-1 atuam ao aumentar a adenosina monofosfato cíclico (AMPc) e reduzir a fosforilação de JNK, restaurando-se a sinalização de IRS-1 e a sinalização da insulina. [42,52]

Além disso, têm ainda a capacidade de diminuir a atividade da β -secretase e aumentar α -secretase, favorecendo, assim, a via não amiloidogénica, e diminuindo a produção de A β tóxico. [42]

Como na DA existe o desenvolvimento de uma resistência crónica à insulina, esta vai estar reduzida, logo, a sua enzima degradadora da insulina (IDE), vai ter menos atividade, aumentando assim o acúmulo de A β , da enzima β -secretase 1 (BACE-1), ROS e citocinas inflamatórias. O uso destes antidiabéticos irá aumentar a insulina a nível cerebral e reverter estes efeitos inflamatórios crónicos, ao aumentar a expressão dos GLUT1 e GLUT3, permitindo maior entrada de glucose nas células. [42,52]

Nos últimos tempos tem-se dado maior importância ao papel do retículo endoplasmático (RE) na progressão da doença. [50] A glucose é utilizada como forma de produzir ATP. Ao deixarmos de a ter disponível, a produção de energia diminui, ocorrendo disfunção mitocondrial, desregulação do cálcio e dobramento (*folding*) proteico incorreto, a nível do RE. Além disso, a célula irá procurar

o metabolismo lipídico como forma alternativa de energia, levando a um aumento da inflamação e do stress oxidativo. [42]

A microglia e os astrócitos têm também um papel preponderante na DA, pois estes ficam hiperativados e começam a produzir citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 beta (IL-1 β) e interleucina 18 (IL-18), que irão agravar ainda mais a inflamação e deposição amiloide. Os GLP-1 RAs conseguem reduzir esta inflamação, ao promover um perfil mais anti-inflamatório nestas células. [42,52]

É ainda de referir que os agonistas GLP-1 podem estimular genes mitocondriais, nomeadamente o *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-alpha* (PGC-1 α), capaz de restaurar a produção energética e interrompendo o ciclo de stress oxidativo. Isto pode ter consequências a nível das sinapses, pois, ao haver mais energia, maior será a transmissão de sinais entre neurónios, levando a uma melhoria cognitiva. [42]

Concluindo, o ambiente metabólico decorrente da DA leva a uma maior acumulação de A β e tau, e, ao mesmo tempo, uma diminuição do metabolismo da glucose e aumento das células da glia, que entram num estado inflamatório crónico e aumentam o stress oxidativo, levando assim a um ciclo vicioso, já que a neuroinflamação pode exacerbar a neurodegeneração e vice-versa. Os análogos do recetor do GLP-1 tentam interferir e bloquear esta cascata de sinalização. [42,52]

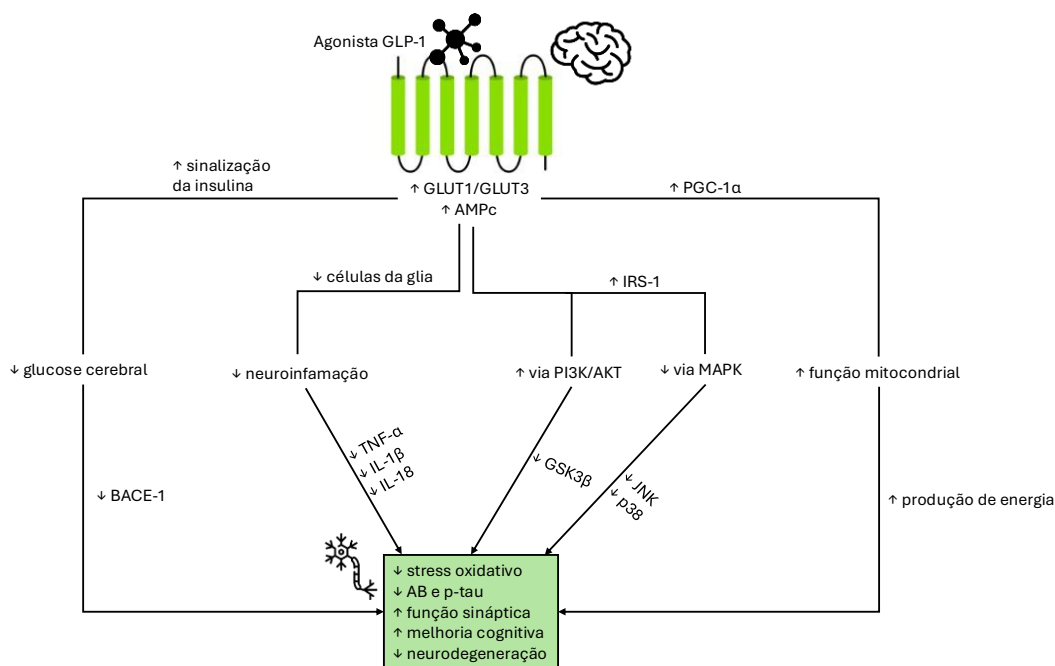


Figura 2 - Mecanismo de ação dos agonistas do recetor do GLP-1 na Doença de Alzheimer.

(GLUT1/3 - Transportadores de glucose; AMPc - Adenosina monofosfato cíclico; PGC-1 α - *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-alpha*; BACE-1 – Enzima β -secretase 1; TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa; IL-1 β – interleucina 1 beta; IL-18 – interleucina 18; IRS-1 - Substrato do recetor de insulina 1; PI3K/AKT - fosfatidilinositol-3-quinase/proteína quinase B; GSK3 β – glicogénio sintase quinase 3 β ;

MAPK - Proteína quinase ativada por mitógeno; JNK - *c-Jun N-terminal kinase*; p38 - *p38 mitogen-activated protein kinase*) – elaborado no PowerPoint

5. Ensaios clínicos

Atualmente, estão a decorrer vários estudos que testam o modo como estes fármacos GLP-1 RA's atuam no mecanismo da doença e quais os efeitos benéficos. Como já seria de prever, os níveis glicémicos e IMC dos pacientes alteraram-se, e ainda se verificou uma melhoria cognitiva. [38]

5.1 Ensaios em modelos de animais

Os GLP-1 RAs mostraram uma capacidade de diminuir a deposição de A β e a concentração de tau fosforilado no cérebro animal. Além disso, reduziram a neuroinflamação e melhoraram a transmissão sináptica e a função cognitiva. [42,52]

Pensa-se que o semaglutido diminui a neurotoxicidade e melhora a memória através da ativação da via SIRT1, que por sua vez ativa PGC-1 α , e pelo aumento da expressão de GLUT4. Esta relação foi confirmada num estudo em que, ao bloquear a SIRT1 durante a administração de semaglutido, os efeitos benéficos observados foram reduzidos. [50]

Já o liraglutido, pode prevenir perda de memória e reduzir a neurotoxicidade, ao diminuir a inflamação e a formação de placas amiloides. [38,45]

Como a tirzepatida ativa duplamente os recetores GLP-1 e GIP, leva a uma maior redução de peso que outros fármacos. Isto irá levar a uma diminuição da produção de citocinas inflamatórias, que interferem na neuroinflamação, atenuando-a. Desta forma, e tendo em conta resultados pré-clínicos, foi demonstrada que a tirzepatida leva a uma diminuição da perda cognitiva e redução das placas amiloides e de proteína tau fosforilada, além de melhorar a neurogénese. Mais estudos clínicos serão necessários para averiguar o seu potencial molecular. [53,54]

5.2 Ensaios clínicos em modelos humanos

Um estudo clínico de Fase II utilizou exenatido na DA e mostrou que ocorreu uma diminuição da deposição de A β . Contudo, são necessários testes em maior escala para verificar a efetividade deste fármaco, pois não obteve efeitos cognitivos e na anatomia cerebral. [42,52]

Em relação ao liraglutido, dois ensaios clínicos revelaram uma prevenção de alterações ao metabolismo cerebral da glucose, sem alterações a nível das placas amiloides, com melhoria cognitiva, além de uma redução de encolhimento cerebral. [42,50]

Quanto ao semaglutido, estudos observacionais com mais de um milhão de usuários deste fármaco, provaram que este pode estar associado a uma diminuição de 40-70% do risco de DA. [43] Esta descoberta levou ao desenvolvimento de dois ensaios de fase III ainda, em andamento, e com previsão de conclusão em 2026. [55,56]

Por fim, o dulaglutido, por penetrar mais o parênquima cerebral, poderá vir a ter melhores resultados no futuro. Este, num estudo realizado, foi capaz de reduzir o comprometimento cognitivo e a hiperfosforilação da tau, através da via PI3K/AKT. ^[57]

Os resultados experimentais que já existem mostram que os GLP-1 RA's são eficazes em modelos animais, mas ainda não temos resultados conclusivos sobre a sua eficácia em humanos. ^[38] De referir que o impacto da DA em homens e mulheres é bastante diferente e, por isso, é essencial ter em conta a separação de género durante os estudos. ^[40]

6. Conclusão

A DA é uma doença complexa com mecanismos ainda incompreendidos. Os tratamentos disponíveis acabam apenas por ajudar o estado cognitivo e a demência, mas nada fazem no controlo da progressão da doença.

Estes GLP-1 RAs têm mostrado resultados promissores, podendo constituir uma possível futura terapia, contudo, serão necessários mais ensaios clínicos, principalmente em larga escala e em humanos, uma vez que o cérebro dos roedores é bastante distinto do humano. ^[42,57]

Até hoje, todas as tentativas de desenvolvimento de fármacos que tratassem a doença falharam, devido à grande heterogeneidade da doença. A luta pela cura continua, e com o aumento da tecnologia, de novas moléculas e do investimento em investigação, acredita-se que um dia se poderá finalmente encontrar-se. ^[52]

A DA pode ser causada por vários fatores modificáveis, e ainda que não se saiba a eficácia destes antidiabéticos em humanos, sabemos que, ao atuarmos nesses fatores de risco, poderemos vir a retardar o desenvolvimento da doença. ^[43]

Tema 2 – Utilização de metanfetamina no tratamento da perturbação do stress pós-traumático

1. Introdução

A OMS classifica a saúde como “um estado de completo bem-estar físico, mental e social e não apenas a ausência de doença ou enfermidade”.^[58]

Apesar de ainda existirem vários estigmas com a saúde mental, um pilar tão importante como a saúde física, cada vez mais se tem valorizado e desmistificado esta condição de saúde. É importante reconhecer que a falta de bem-estar psicológico pode comprometer a qualidade de vida, estando já comprovado que a doença mental pode acabar por agravar doenças crónicas já existentes, como diabetes.^[59]

Mais do que nunca, é urgente olhar para a saúde mental com a mesma seriedade, empatia e investimento farmacêutico com que se encara a saúde física. Posto isto, resolvi desenvolver um tema relacionado com a mesma, nomeadamente, sobre a perturbação do stress pós-traumático.

A perturbação de stress pós-traumático (PTSD) é um transtorno de saúde mental decorrente de uma exposição passada a um ou vários eventos traumáticos, como acidentes, guerra e abusos sexuais.^[60] Esta condição leva a que ocorram flashbacks de eventos passados, pesadelos, insónias, ataques de pânico e pensamentos suicidas, causando um enorme sofrimento psicológico. É mais comum em adultos, principalmente em veteranos de guerra e mulheres vítimas de abusos sexuais.^[60,61]

Apesar de não ser considerada uma doença fisiológica, tem um impacto real na saúde e qualidade de vida das pessoas, não devendo ser desvalorizada e merecendo o seu devido tratamento. De facto, tem uma prevalência mundial de 3,9%, não devendo ser ignorada.^[59]

Como muitas vezes os próprios indivíduos que passam por esta perturbação desvalorizam o seu próprio estado, não procuram a devida terapia. Até 50% das pessoas com este transtorno sofrem de depressão e 19% pensam em suicidar-se.^[60]

Os sintomas incluem taquicardia, suores, perda de apetite, insónias, tristeza, raiva, e às vezes culpa. Ao evitar passar por certas situações que o possam fazer voltar a passar por um novo episódio traumático, acabam por se refugiar, não enfrentando o problema e não o superando.^[61]

Em relação ao tratamento, é feito maioritariamente com psicoterapia e antidepressivos. Contudo, muitos utentes não respondem à terapia e acabam por abandoná-la. Face à escassez de terapias eficazes e de ainda ser uma das condições de saúde mental com maiores custos nos Estados Unidos da América, surge uma necessidade urgente da procura de novos compostos.^[61,62]

A psicoterapia com utilização de metanfetamina (MDMA), tem trazido resultados promissores e em 2017 a FDA reconheceu que esta molécula podia trazer melhorias no PTSD,

concedendo-lhe a designação de “terapia inovadora”, permitindo que o desenvolvimento clínico fosse mais rápido. Apesar de tudo, sabe-se que esta é uma substância de abuso e devem tomar-se todas as medidas éticas e de controlo necessárias. ^[59]

2. Etiologia e terapêutica atual

2.1 Perturbação do stress pós-traumático

O que acontece nesta perturbação, é que as memórias traumáticas estão bloqueadas pelo medo, bloqueando-se também uma resolução psicológica. Ao conseguirmos atuar a nível do medo, reduzindo-o, o estado psicológico estará mais aberto à superação do trauma. ^[62]

Pesquisas recentes têm vindo a demonstrar que os sistemas monoaminérgicos, nomeadamente serotonina, dopamina e norepinefrina estão relacionados com a origem e perseverança do PTSD. De igual forma, tem-se verificado que a concentração de ocitocina no plasma é menor nestes pacientes. Verifica-se ainda uma diminuição do volume do hipocampo, envolvido na memória e stress. ^[63]

O diagnóstico é feito com base em vários critérios, sendo necessário cumprir todos para que este seja feito:

Tabela 3 - Critérios de diagnóstico de perturbação do stress pós-traumático ^[64]

Critério A	Exposição a morte ou ameaça de morte, lesão grave ou ameaçada e violência sexual ou ameaçada, por: exposição direta, testemunha, acontecimento com parente/amigo próximo e/ou exposição indireta a detalhes do trauma ¹
Critério B	Evento é constantemente revivido por: pesadelos, flashbacks, memórias perturbadoras, sofrimento emocional e/ou reatividade física após exposição ¹
Critério C	Evitar estímulos relacionados ao trauma, por: pensamentos ou sentimentos e/ou lembretes relacionados ao trauma ¹
Critério D	Pensamentos/sentimentos negativos que pioram após o trauma, por: incapacidade de recordar características, suposições excessivamente negativas sobre si e o mundo, culpa exagerada pelo acontecimento, afeto negativo, diminuição de interesse em atividades, isolamento e/ou dificuldade de vivência de afetos positivos ²
Critério E	Excitação e reatividade que pioram após o trauma, por: agressividade, comportamento destrutivo, hipervigilância, reação intensificada ao susto, dificuldade de concentração e/ou em adormecer ²
Critério F	Sintomas ocorrem por mais de 1 mês
Critério G	Sintomas criam sofrimento ou comprometimento

Critério H	Sintomas não causados por substâncias ou medicamentos
------------	---

¹ pelo menos um é obrigatório para que seja feito o diagnóstico

² pelo menos dois são obrigatórios para que seja feito o diagnóstico

Quanto à terapia, é baseada em dois pilares, a psicoterapia e a farmacoterapia.

2.2 Psicoterapia

A psicoterapia é bastante aconselhada e consiste em vários tipos diferentes:

- Terapia de exposição prolongada, onde controladamente o paciente é exposto às memórias traumáticas, numa tentativa de reduzir o medo e a ansiedade, daí a importância na relação entre o paciente e o terapeuta, pois este processo emocional será feito com o mesmo ^[65]
- Terapia de processamento cognitivo, de modo a corrigir pensamentos que possam estar distorcidos. Isto porque, muitas das vezes a pessoa acaba por se culpar pelo acontecimento e é necessário fazê-la ver e identificar essas crenças disfuncionais ^[65]
- Terapia cognitiva, onde se tenta diretamente alterar, tanto as memórias traumáticas, como os pensamentos errados sobre o acontecimento, fazendo-se uma reinterpretação cognitiva ^[65]
- A dessensibilização e reprodução através de movimentos oculares é também bastante utilizada na psicoterapia, uma vez que fortes evidências demonstram que realizar estes movimentos oculares enquanto se recorda o trauma, pode reduzir a intensidade dessas memórias. ^[65]

Este conjunto de medidas estruturadas, através de exposições imaginárias e reais com posterior processo emocional, pode ajudar a diminuir o medo e ansiedade, e, conseqüentemente, o trauma. Muitas vezes a psicoterapia é combinada com a farmacoterapia. ^[65]

No entanto, aqui mantém-se o problema da adesão, tendo taxas de abandono relativamente altas. ^[61]

2.3 Farmacoterapia

A *American Psychological Association* (APA) recomenda o uso de inibidores da recaptação de serotonina, nomeadamente, fluoxetina, paroxetina e sertralina, e um inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina, a venlafaxina, que, apesar de recomendada pela APA, não está aprovada pela FDA e EMA neste contexto. ^[65]

A venlafaxina pertence a uma classe de antidepressivos, capaz de inibir a recaptação da serotonina e norepinefrina pré-sináptica e proteínas de transporte, aumentando assim a disponibilidade dentro da sinapse. Esta maior disponibilidade permite uma ativação mais

prolongada dos recetores pós-sinápticos, potenciando a transmissão sináptica. Além disso, aumenta o fator neurotrófico derivado do cérebro e a neuroplasticidade. ^[66]

Podem também ser usados outros fármacos, como antipsicóticos, bloqueadores alfa-adrenérgicos e ansiolíticos, mas ainda há evidência insuficiente para que sejam recomendados. ^[65]

Na realidade, apenas dois fármacos estão aprovados para o PTSD, a sertralina e a paroxetina. ^[63] Estes fármacos são inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), uma classe pertencente aos antidepressivos, e atuam de igual forma à venlafaxina, mas apenas bloqueando a recaptação de serotonina e não de norepinefrina. Ao bloquearem a serotonina a nível pré-sináptico, esta acumula-se na fenda sináptica. Atualmente, são os fármacos de primeira linha no tratamento da depressão. ^[67]

A sertralina e a paroxetina não têm uma alta taxa de resposta, 35 a 60% dos utilizadores não têm qualquer benefício com estes fármacos, não apresentando remissão. ^[59] Além disso, necessitam de um período prolongado para trazerem resultados, cerca de 6 a 8 semanas, exigindo ainda uma adaptação neuronal, o que significa que até esse momento os indivíduos não vão sentir mudanças ou efeitos clínicos. ^[68]

A falta de sucesso terapêutico leva, então, a uma procura de novas terapias.

3. MDMA: molécula, mecanismos e toxicidade

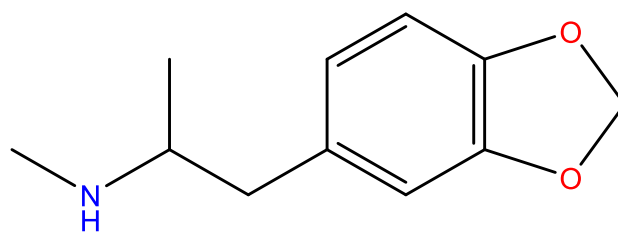
O MDMA, mais conhecido como ecstasy e quimicamente 3,4-metilenodioximetanfetamina, é uma substância derivada da anfetamina capaz de causar um aumento da empatia, euforia e prazer. ^[69]

Alguns dos efeitos a curto prazo, relevantes neste contexto, incluem um aumento da sociabilidade, empatia, intimidade, euforia, bem-estar e autoconfiança. Leva ainda a uma expansão da perspetiva mental, diminuição da agressividade, do medo e da preocupação. ^[70]

Já a longo prazo, pode causar depressão, ansiedade, ataques de pânico, má disposição, psicoses, dificuldade de concentração, insónias, sensação de culpa e dependência, a nível psicológico. ^[70]

3.1 Molécula

Devido à composição química muito próxima da mescalina (Figura 3), pode ter efeito alucinógeno. Não é considerada uma droga psicadélica clássica, mas sim entatogénica, uma vez que os entatogenos contêm um núcleo de feniletilamina substituído no anel e causam uma sensação de euforia, empatia, prazer, estados profundos de introspeção e reflexão pessoal. ^[69]



3,4-Methylenedioxyamphetamine

Figura 3 - Estrutura da metanfetamina - elaborada no ChemDraw

Em relação à sua farmacocinética:

É rapidamente absorvida a nível do trato intestinal, com os primeiros efeitos a serem detetados 20 minutos após ingestão oral, e atingindo concentrações máximas plasmáticas entre os 90 minutos e 2 horas. Para pequenos aumentos da dose podem verificar-se elevadas concentrações plasmáticas, mostrando uma cinética não-linear. ^[71]

Tem uma baixa percentagem de ligação às proteínas, o que significa que grande parte de MDMA disponível no plasma pode ser distribuída para a parte extravascular. ^[72]

A enzima CYP2D6 é a principal responsável pela sua metabolização no fígado. Pode seguir duas vias: a principal, via de O-desmetilação, é responsável por mais de 80% do metabolismo, já a N-desmetilação, envolve a produção inicial de 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA) por ação da CYP1A2 e, em seguida, segue a via de O-desmetilação para formar 3,4-dihidroxianfetamina (HHA) e 4-hidroxi-3-metoxianfetamina (HMA). Estes metabolitos podem ainda sofrer oxidações, originando espécies reativas de oxigénio e de azoto, com maior neurotoxicidade que a substância inicial. ^[73]

A eliminação é moderadamente lenta, com um tempo de semi-vida no sangue de cerca de 8 horas. Alguns dos metabolitos são farmacologicamente ativos, especialmente o primeiro metabolito, o MDA, de modo que a duração da ação pode ser um pouco maior do que a duração do próprio MDMA no corpo. ^[71]

3.2 Mecanismo de ação

O MDMA atua tanto no sistema nervoso central quanto no periférico, no tronco cerebral e trato gastrointestinal, respetivamente. Após atravessar a BHE, liga-se aos transportadores de monoaminas, levando a uma libertação pronunciada de serotonina e noradrenalina e, em menor extensão, de dopamina, através do bloqueio da recaptação nos terminais nervosos pré-sinápticos e da estimulação da sua libertação das vesículas sinápticas, aumentando a concentração de monoaminas. Além disso, também aumenta estas monoaminas de forma indireta, uma vez que inibe a monoaminoxidase (MAO), a enzima responsável por degradar monoaminas. ^[74]

O aumento da concentração de serotonina leva também à libertação de ocitocina, uma hormona capaz de aumentar a empatia, confiança e segurança. ^[59] Aumenta ainda a prolactina,

vasopressina e cortisol, afetando o humor e comportamento. Isso pode ser importante na forma como lidamos com o medo e memórias traumáticas, deixando de reagir da mesma forma e incentivando a superação, devido a uma interação entre o sistema serotoninérgico e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. [63,75]

Pensa-se que seja através do aumento de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no córtex, amígdala e hipocampo que ocorre a melhoria da confiança e socialidade e redução do medo de memórias traumáticas, já que este fator reduz reatividades emocionais resultantes do medo. [59] De facto, o MDMA consegue reduzir a atividade da amígdala (centro do medo) e aumentar o fluxo sanguíneo no córtex pré-frontal (regulação emocional e raciocínio). Além disso, ainda aumenta a atividade do hipocampo, que está reduzida neste transtorno. [75]

É este mecanismo reativo, juntamente com os efeitos serotoninérgicos, que levam à eficácia do MDMA no PTSD. [59]

Mesmo antes dos estudos recentes neste caso, já muitos ensaios clínicos referiam um aumento de memórias favoritas e diminuição de memórias traumáticas na utilização desta molécula. [63]

Ao atuar de forma imediata, com libertação de grandes quantidades de serotonina, traz a vantagem de não ser necessário esperar as semanas precisas no caso dos ISRS, trazendo efeitos clínicos imediatos. [68]

Ao recordar o trauma sob influência de MDMA, ocorre uma reconsolidação da memória, podendo modificá-la. O que acontece é que o cérebro estará à espera de sentir medo com a revisão das memórias, contudo, encontra sentimentos como segurança e empatia, causados por este composto. Assim, acaba por gerar um erro de previsão e a memória torna-se menos dolorosa. [75] Por tudo isto, acredita-se que cria uma janela onde a pessoa se sente emocionalmente segura e capaz de lidar com essas memórias, enfrentando o maior problema da perturbação do stress pós-traumático. [76]

3.3 Toxicidade

Ao atuarem nos neurotransmissores, é natural que causem alguns efeitos adversos, como taquicardia, ansiedade, boca seca, bruxismo, diminuição do apetite e aumento da temperatura corporal. Este aumento da temperatura pode ser bastante grave, uma vez que já foram relatados casos de morte por hipertermia maligna, causada pelo MDMA. [77]

Neurotoxicidade: ao atuar nos neurotransmissores, pode levar a um comprometimento das atividades neurológicas. A ativação e libertação excessiva de serotonina levam a um aumento da sua degradação pela MAO, formando espécies reativas de oxigénio (ROS) no processo. Estas espécies vão causar peroxidação lipídica e stress oxidativo, com morte neuronal. Além disso, os

principais metabolitos de MDMA, ao formarem quinonas reativas, danificam o DNA e proteínas celulares e mitocondriais, contribuindo para a degeneração dos terminais serotoninérgicos. [78]

O stress oxidativo, em conjunto com a libertação de serotonina, potencia a ativação das células da glia, provocando uma libertação exagerada de citocinas inflamatórias. Isto traduz-se numa inflamação do tecido, levando à perda de neurónios e à degradação dos axónios. [78]

Hepatotoxicidade: durante a metabolização da MDMA, ocorre redução dos mecanismos de produção do glutatião intracelular, que atua como antioxidante, e défice da atividade da catalase. Sem a atividade da catalase, as mitocôndrias hepáticas ficam mais vulneráveis ao stress oxidativo, pois não existe a decomposição do peróxido de hidrogénio. A hepatotoxicidade pode também traduzir-se por uma diminuição dos níveis de ATP e consequentemente de um aumento dos níveis de cálcio intracelular, causando défice energético celular. [79]

Cardiotoxicidade: Da mesma forma que anteriormente, corre perda da homeostase e aumento dos níveis intracelulares de cálcio, com diminuição de ATP e enzimas antioxidantes. Devido ao aumento do cálcio, ocorre hipercontratura dos cardiomiócitos, com perda da morfologia normal. Isto, conjugado com a libertação excessiva de neurotransmissores, pode levar a alteração da função cardíaca, com crises hipertensivas, arritmias e taquicardias. [80]

Nefrotoxicidade: O MDMA pode causar lesões no músculo esquelético, rabdomiólise, libertando mioglobina, uma proteína bastante tóxica que pode precipitar nos túbulos renais e ainda promover a produção de ROS, causando obstrução e lesão renal. [81]

Hipertermia: A hipertermia caracteriza-se por um aumento não controlado da temperatura corporal. Pode potencializar outros eventos tóxicos, como rabdomiólise, hepatotoxicidade, neurotoxicidade, insuficiência renal aguda e falência múltipla de órgãos. Temperaturas superiores a 42°C podem levar à morte, sendo bastante preocupante. O aumento da temperatura parece estar relacionado com o aumento da libertação de serotonina e dopamina, que levam a uma síndrome serotoninérgica e stress mitocondrial, por disfunção da cadeia de transporte de eletrões e consequente produção de calor. [77]

Hiponatremia: Está associada a concentrações de sódio no plasma inferiores a 120 mmol/L devido a um excesso de água em relação ao sódio. O MDMA, através das vias serotoninérgicas, aumenta a secreção da hormona antidiurética (ADH). Isto, em conjunto com a ingestão de água, pode causar este desequilíbrio osmótico e ainda levar a convulsões e aumento da pressão intracraniana. [82]

4. Ensaios clínicos

Vários ensaios clínicos que tentam demonstrar a eficácia, segurança e tolerância do MDMA no tratamento e diminuição de sintomas no PTSD, estão em andamento. Meta-análises mostram

que em pacientes graves e com falhas a outro tipo de tratamento, a molécula tem trazido bons resultados, e com reações adversas controláveis, contudo, esses ensaios clínicos realizados têm uma amostra pequena, e, por isso, são limitados e não conclusivos. ^[59]

Assim, recentemente, foram publicados novos ensaios clínicos randomizados, com uma população em estudo maior, e os resultados corroboram os estudos prévios. Os pacientes que receberam MDMA tiveram uma diminuição dos sintomas e uma taxa de remissão maior do que os que apenas receberam placebo, e, apesar de não terem diminuído sintomas depressivos, não aumentaram os episódios. Além disso, verificou-se um aumento de pensamentos suicidas e mau humor, que se pensa estar de alguma forma relacionado com um reprocessamento de traumas até ali evitados, ou simplesmente devido aos efeitos biológicos da molécula. ^[59,62]

Aqui, é normalmente utilizado um placebo ativo, ou seja, um composto que emite os efeitos psicofisiológicos do MDMA, mas sem os seus efeitos terapêuticos, ou até mesmo a molécula ativa em menores concentrações, de forma a reduzir os erros. ^[62]

Neste tipo de pesquisas, é crucial avaliar o perfil de segurança nos utilizadores, uma vez que é considerada uma droga de abuso e deve ter uma enorme monitorização. Aqui, os resultados clínicos não mostraram diferenças significativas entre a segurança e a incidência de efeitos adversos em ambos os grupos, sendo seguro e tolerado. ^[59] Já foi referido que o MDMA pode levar a efeitos adversos graves e inesperados, no entanto, as doses utilizadas neste contexto são puras, baixas e controladas, não apresentando risco na prática clínica. Além disso, verificou-se que uma dose de 75 mg seria tão eficaz como uma de 125 mg, diminuindo-se a possibilidade de efeitos adversos. Isto mostra ainda que estes efeitos podem depender da dose administrada. ^[62]

Um dos maiores problemas da terapêutica atual, é, como já foi referido, a alta taxa de abandono. Comparando antidepressivos com MDMA, foi possível verificar que este último levou a taxas de remissão menores e ainda diminuiu o score de CAPS (uma escala clínica que avalia a gravidade e frequência de PTSD) duas e três vezes mais que a paroxetina e sertralina, respetivamente. Uma outra vantagem, é o facto de que apenas é necessária uma administração mensal, enquanto antidepressivos são normalmente administrados diariamente. Este regime posológico simplificado, leva a uma maior adesão por parte dos pacientes. ^[59]

Resumidamente, os ensaios clínicos têm mostrado evidências de como o MDMA é seguro, eficaz e tolerável no tratamento de PTSD. No entanto, ensaios clínicos relativos à possibilidade de risco de abuso devem ser realizados, pois há bastantes controvérsias em relação à dose que causaria dependência. Além disso, esses estudos foram realizados a curto prazo, não se sabendo ainda que efeitos poderão ocorrer a longo prazo. ^[59]

Ensaios clínicos de fase III já estão em andamento, de forma a possuímos mais evidências sobre o perfil desta molécula, como o ensaio MPLONG, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança a longo prazo, mas cujos resultados ainda não foram publicados. ^[83]

Por outro lado, dois ensaios de fase III, o MAPP1 e MAPP2, já foram concluídos e mostraram que o MDMA foi seguro, tolerado e diminuiu a gravidade do transtorno eficazmente, através do uso de tabelas de CAPS-5. ^[61]

As tabelas score de CAPS-5 são classificadas tendo em conta a gravidade dos sintomas, desde assintomático (0 a 10), leve (11 a 22), moderado (23 a 34), grave (35 a 46) até extremo (47 ou mais). Diz-se que o paciente atingiu a remissão quando possui um score menor que 11, já que, ao deixar de ter sintomas, deixa de ser visto como um indivíduo com perturbação do stress pós-traumático. ^[84] Em relação ao MAPP1, obteve-se uma taxa de remissão de 67%, comparada aos 32% do placebo e ocorreu uma diminuição de 24,4 pontos na escala de CAPS-5, comparativamente aos 13,9 do placebo. ^[85] Quanto ao MAPP2, um ensaio que surgiu de forma a confirmar os resultados do MAPP1, obteve uma taxa de remissão de 71%, comparada aos 48% do placebo, com menos 23,7 pontos de CAPS-5 no grupo de MDMA e menos 14,8 pontos no grupo placebo. ^[84]

Após estes resultados, a FDA pediu que fosse feito um ensaio clínico de fase III adicional, antes que a terapia fosse aprovada, de modo a obter mais dados do perfil desta molécula. ^[61]

5. Conclusão

A perturbação do stress pós-traumático causa um impacto significativo na vida pessoal e profissional do indivíduo.

Cada vez mais têm sido descobertos efeitos que o MDMA pode ter a longo prazo, o que pode constituir uma barreira no seu uso clínico. No entanto, os estudos mais recentes mostram que a administração de MDMA, em ambientes seguros e controlados, tem riscos mínimos, e, caso o tratamento seja eficaz, pode transformar uma condição crónica em temporária, melhorando significativamente a qualidade de vida dos indivíduos. ^[59]

Apesar de ser uma abordagem terapêutica promissora em indivíduos que não respondam a tratamentos convencionais, mais estudos e pesquisas deverão ser realizadas, nomeadamente a nível de dependência e dos seus efeitos a longo-prazo, tendo sempre em vista o risco-benefício para o utente. ^[59]

Os resultados são animadores, mas não suficientes. A associação de MDMA a psicoterapia poderá vir a levar à resolução do problema, uma vez que por um lado, a substância irá levar a uma diminuição do medo e criação de empatia e bem-estar, e por outro, a psicoterapia, a um enfrentar das memórias traumáticas, neste caso, a partir de emoções positivas e não negativas. Mais estudos devem ser feitos nesse sentido. ^[86]

Conclusão global

Ao longo destes 6 meses tive a oportunidade de ver duas vertentes daquilo que é a profissão farmacêutica.

Por um lado, o programa ERASMUS+, permitiu-me ver como funciona a nossa profissão no exterior, a nível hospitalar. Proporcionou-me uma análise e reflexão sobre o funcionamento dos serviços farmacêuticos noutro país, identificando as necessidades e estratégias mais eficientes de cada sistema. Tudo isto, contribuiu para obter uma visão mais abrangente na gestão hospitalar e prestação de cuidados.

Por outro, a farmácia comunitária, através dos inúmeros casos que foram aparecendo, permitiu-me aprender sobre tudo um pouco e deixou-me mais capaz de identificar e ajudar num contexto futuro. Efetivamente, a melhor forma de aprender é através da prática, consolidando todos os conceitos anteriormente aprendidos na faculdade. Além disso, permitiu-me ter uma melhor visão sobre questões logísticas e de gestão, uma vez que nenhuma farmácia se sustenta sem todo um trabalho bem feito por trás. O fornecimento da maior variedade de medicamentos, incluindo os de maior procura, deve ser uma prioridade, garantindo a continuidade terapêutica do utente.

Ao longo do curso, muito me disseram que “aquele que sabe tudo sobre ciências farmacêuticas, nem de ciências farmacêuticas sabe”. Numa profissão como a nossa, mais que conhecimento, devemos ter empatia. Estando em constante contacto com o utente, é necessária uma capacidade de agir rapidamente, com ética e sensibilidade para a pessoa que está à nossa frente, transmitindo confiança e proximidade.

Numa época em que os problemas económicos relacionados com a saúde em Portugal estão a aumentar, onde há falta de médicos de família e cada vez mais urgências a fechar, o farmacêutico deve estar preparado e na linha de frente no apoio à população, pois a farmácia acaba por ser a primeira porta alternativa ao SNS, o primeiro local onde os utentes se deslocam para resolver os seus problemas de saúde. Isto, aliado ao facto de que esta é uma profissão onde tudo está sempre a mudar, leva a que o farmacêutico deva ser capaz de estar atualizado e informado sobre as várias temáticas da saúde.

Concluindo, o estágio curricular, em conjunto com os 5 anos de faculdade, permitiu-me obter competências multidisciplinares, preparando-me para o mundo exterior.

Bibliografia

- [1] UrbiStat. Dati demografici sintetici - Palermo (cod. 82053). Italy: UrbiStat; 2024. [Online] Available from: <https://ugeo.urbistat.com/adminstat/it/it/demografia/dati-sintesi/palermo/82053/4> [Accessed 22 Jun 2025]
- [2] Eurostat. Population structure and ageing. Luxembourg: European Commission; 2024 Feb. [Online] Available from: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Population_structure_and_ageing [Accessed 22 Jun 2025]
- [3] European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety. Anx_144511_pt.pdf. Brussels: European Commission; 29 Mar 2019. [Online] Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190329144511/anx_144511_pt.pdf [Accessed 18 May 2025]
- [4] INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. INFOMED – Pesquisa Avançada. Lisboa: INFARMED; [Online] Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> [Accessed 18 May 2025]
- [5] Penha FM, Masud M, Khanani ZA, Thomas M, Fong RD, Smith K, et al. Review of real-world evidence of dual inhibition of VEGF-A and ANG-2 with faricimab in NAMD and DME. Int J Retina Vitreous. 2024;10(1):5. [Online] Available from: <https://journalretinavitreous.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40942-024-00525-9>
- [6] Meredith S. EMA approves ocular formulation of bevacizumab for macular degeneration. Medscape. 2024 Mar 22. [Online] Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/ema-approves-ocular-formulation-bevacizumab-2024a10005gf> [Accessed 29 Jun 2025]
- [7] European Medicines Agency (EMA). VEGZELMA EPAR – Product Information. Amsterdam: European Medicines Agency; 2025. [Online] Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/vegzelma-epar-product-information_pt.pdf [Accessed 18 May 2025]
- [8] European Medicines Agency (EMA). Lucentis EPAR – Product Information. Amsterdam: European Medicines Agency; 2025. [Online] Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/lucentis-epar-product-information_pt.pdf [Accessed 18 May 2025]
- [9] European Medicines Agency (EMA). Vabysmo EPAR – Product Information. Amsterdam: European Medicines Agency; 2025. [Online] Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/vabysmo-epar-product-information_pt.pdf [Accessed 18 May 2025]
- [10] European Medicines Agency (EMA). Eylea EPAR – Product Information. Amsterdam: European Medicines Agency; 2025. [Online] Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/eylea-epar-product-information_pt.pdf [Accessed 18 May 2025]
- [11] Boulanger J, Ducharme A, Dufour A, Fortier S, Almanric K; Comité de l'évolution de la pratique des soins pharmaceutiques (CEPSP); Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). Management of the extravasation of anti-neoplastic agents. Support Care Cancer. 2015 May;23(5):1459-71. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2635-7>

- [12] MD Anderson Cancer Center. Extravasation management (vesicant and contrast agents). Houston (TX): The University of Texas; 2021 Jul 20. [Online] Available from: <https://www.mdanderson.org/content/dam/mdanderson/documents/for-physicians/algorithms/clinical-management/clin-management-extravasation-web-algorithm.pdf> [Accessed 6 Feb 2025]
- [13] West Midlands Expert Advisory Group for Systemic Anti-Cancer Therapy. Management of extravasation of a systemic anti-cancer therapy including cytotoxic agents. NHS England; 2019 May. [Online] Available from: <https://www.england.nhs.uk/midlands/wp-content/uploads/sites/46/2019/05/management-extravasation-of-a-systemic-anti-cancer-therapy-including-cytotoxic-agents.pdf> [Accessed 6 Feb 2025]
- [14] National Cancer Control Programme. NCCP Guidance: Prevention and Management of Extravasation of Systemic Anti-Cancer Therapy (SACT). Dublin: Health Service Executive; 2023 Jan. [Online] Available from: <https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/medonc/sactguidance/nccp-extravasation-guidance.pdf> [Accessed 6 Feb 2025]
- [15] PubChem. Sodium thiosulfate. Bethesda (MD): National Library of Medicine; [Online] Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sodium-thiosulfate> [Accessed: 5 Feb 2025]
- [16] DrugBank. Dexrazoxane. Toronto (ON): DrugBank; [Online] Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00380> [Accessed 5 Feb 2025]
- [17] DrugBank. Dimethyl sulfoxide. Toronto (ON): DrugBank; [Online] Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01093> [Accessed 5 Feb 2025]
- [18] DrugBank. Hyaluronidase. Toronto (ON): DrugBank; [Online] Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB14740> [Accessed 5 Feb 2025]
- [19] Ordem dos Farmacêuticos. Intolerância a estatinas. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos; 22 Feb 2022. [Online] Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/atualidade-terapeutica/intolerancia-a-estatinas/> [Accessed 29 Jul 2025]
- [20] Fogacci F, Banach M, Mikhailidis DP, Bruckert E, Toth PP, Watts GF, Reiner Ž, Mancini J, Rizzo M, Mitchenko O, Pella D, Fras Z, Sahebkar A, Vrablik M, Cicero AFG; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group; International Lipid Expert Panel (ILEP). Safety of red yeast rice supplementation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2019 May;143:1–16. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.02.028>
- [21] Direção-Geral da Saúde. Plano Nacional de Saúde 2021-2030: Saúde Sustentável: de tod@s para tod@s. Lisboa: DGS; 2022. [Online] Available from: https://pns.dgs.pt/files/2023/02/PNS2021-2030_Saude-da-Populacao-em-Portugal.pdf [Accessed 29 Jul 2025]
- [22] Cicero AFG, Fogacci F, Zambon A. Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Feb 9;77(5):620–8. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.056>
- [23] INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. INFOMED – Pesquisa Avançada. Lisboa: INFARMED; [Online] Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> [Accessed 30 Jul 2025]

- [24] Rigillo G, Bains G, Bruni R, Puja G, Miraldi E, Pani L, et al. Red Yeast Rice or Lovastatin? A Comparative Evaluation of Safety and Efficacy Through a Multifaceted Approach. *Phytother Res.* 2025 Jan;39(1):264–81. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1002/ptr.8371>
- [25] Halbert SC, French B, Gordon RY, Farrar JT, Schmitz K, Morris PB, Thompson PD, Rader DJ, Becker DJ. Tolerability of red yeast rice (2,400 mg twice daily) versus pravastatin (20 mg twice daily) in patients with previous statin intolerance. *Am J Cardiol.* 2010 Jan 15;105(2):198–204. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.08.672>
- [26] McGee AE, Hawco S, Bhattacharya S, Hanley SJB, Cruickshank ME. Alternatives to surveillance for persistent human papillomavirus after a positive cervical screen: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2024 Nov;302:332–8. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2024.09.019>
- [27] Laganà AS, Chiantera V, Gerli S, Proietti S, Lepore E, Unfer V, Carugno J, Favilli A. Preventing persistence of HPV infection with natural molecules. *Pathogens.* 2023 Mar 6;12(3):416. [Online] Available from: <https://doi.org/10.3390/pathogens12030416>
- [28] Ayatollahi H, Rajabi E, Yekta Z, Jalali Z. Efficacy of oral zinc sulfate supplementation on clearance of cervical human papillomavirus (HPV): A randomized controlled clinical trial. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2022 Apr 1;23(4):1285–90. [Online] Available from: <https://doi.org/10.31557/APJCP.2022.23.4.1285>
- [29] Oyouni AAA. Human papillomavirus in cancer: Infection, disease progression, and therapeutic strategies. *J Clin Transl Res.* 2023;9(1):1–12. [Online] Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034123000564>
- [30] Ferrall L, Lin KY, Roden RB, Hung CF, Wu TC. Cervical cancer immunotherapy: facts and hopes. *Clin Cancer Res.* 2021 Sep 15;27(18):4953–73. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-2833>
- [31] Della Fera AN, Warburton A, Coursey TL, Khurana S, McBride AA. Persistent Human Papillomavirus Infection. *Viruses.* 2021 Feb 20;13(2):321. [Online] Available from: <https://doi.org/10.3390/v13020321>
- [32] Saúde – Gabinete do Secretário de Estado Adjunto e da Saúde. Despacho n.º 8254/2017: Estabelece os critérios técnicos para os rastreios oncológicos de base populacional realizados no SNS. *Diário da República.* 21 set 2017; II Série:20788–9. [Online] Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/despacho/8254-2017-108189401> [Accessed 25 Aug 2025]
- [33] Yang Y, Zhang L, Zhang Y, Huo W, Qi R, Guo H, Li X, Wu X, Bai F, Liu K, Qiao Y, Piguet V, Croitoru D, Chen H-D, Gao X-H. Local hyperthermia at 44°C is effective in clearing cervical high-risk human papillomaviruses: a proof-of-concept, randomized controlled clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2021 Nov 2;73(9):1642–9. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciab369>
- [34] Ministério da Saúde – Gabinete do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde. Despacho n.º 11961/2014: Aprova o esquema de vacinação recomendado para o Programa Nacional de Vacinação (PNV). *Diário da República.* 26 set 2014; II Série:24708. [Online] Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/despacho/11961-2014-57532885> [Accessed 25 Aug 2025]
- [35] Rodrigues IT. Afasia de Wernicke – O que é? Instituto Português da Afasia, 5 mai 2022. [Online] Available from: <https://ipafasia.pt/afasia-de-wernicke/> [Accessed 14 Sep 2025]

- [36] INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. INFOMED – Pesquisa Avançada. Lisboa: INFARMED; [Online] Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> [Accessed 14 Sep 2025]
- [37] Ordem dos Farmacêuticos. Norma Geral para a Preparação Individualizada da Medicação (PIM). Norma nº 30-NGE-00-010-02. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos; 9 out 2018. [Online] Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf [Accessed 14 Sep 2025]
- [38] Bi Z, Wang L, Wang W. Evaluating the effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cognitive function in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Adv Clin Exp Med*. 2023 Nov;32(11):1223–31. [Online] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37077141/>
- [39] Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, Chételat G, Holtzman DM, Hyman BT, Nixon RA, Jones DT. Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):33. [Online] Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8574196/>
- [40] Passeri E, Elkhoury K, Morsink M, Broersen K, Linder M, Tamayol A, et al. Alzheimer's disease: treatment strategies and their limitations. *Int J Mol Sci*. 2022;23(22):13954. [Online] Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9697769/>
- [41] Chen Y, Lai M, Tao M. Evaluating the efficacy and safety of Alzheimer's disease drugs: a meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(16):e37799. [Online] Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11029996/>
- [42] Kong F, Wu T, Dai J, Zhai Z, Cai J, Zhu Z, Xu Y, Sun T. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists in experimental Alzheimer's disease models: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *Front Pharmacol*. 2023;14:1205207. [Online] Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10525376/>
- [43] Gauthier S, Leuzy A, Rosa-Neto P. Imaging biomarkers in Alzheimer's disease: progress and challenges. *Alzheimer's & Dementia*. 2021;17(6):1014–26. [Online] Available from: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.14313>
- [44] Du H, Meng X, Yao Y, Xu J. The mechanism and efficacy of GLP-1 receptor agonists in the treatment of Alzheimer's disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Nov 17;13:1033479. doi: 10.3389/fendo.2022.1033479. [Online] Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9714676>
- [45] Gejl M, Egefjord L, Vang K, Rungby J, Gjedde A. In Alzheimer's disease, 6-month treatment with GLP-1 analog prevents decline of brain glucose metabolism: randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Front Aging Neurosci*. 2016;8:108. [Online] Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4877513/>
- [46] Marucci G, D'Onofrio G, Sorrentino G, et al. Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Neuropharmacology*. 2021;193:108563. [Online] Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028390820304202>
- [47] Parsons CG. Memantine: a NMDA receptor antagonist that improves cognitive function in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*. 2007;53(6):707–17. [Online] Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028390807002298>

- [48] Wu W, Ji Y, Wang Z, Wu X, Li J, Gu F, Chen Z, Wang Z. The FDA-approved anti-amyloid- β monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Med Res*. 2023 Nov 28;28(1):544. [Online] Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10683264/>
- [49] European Medicines Agency (EMA). Kisunla [Online]. Donanemab. Lisboa: European Medicines Agency; 25 Jul 2025. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kisunla> [Accessed 10 Sep 2025]
- [50] Wang ZJ, Li XR, Chai SF, Li WR, Li S, Hou M, Li JL, Ye YC, Cai HY, Hölscher C, Wu MN. Semaglutide ameliorates cognition and glucose metabolism dysfunction in the 3xTg mouse model of Alzheimer's disease via the GLP-1R/SIRT1/GLUT4 pathway. *Neuropharmacology*. 2023;240:109716. [Online] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37730113/>
- [51] European Medicines Agency (EMA). Recommendations of the Executive Steering Group on Shortages and Safety of Medicinal Products on shortage of Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) receptor agonists [Online]. Amsterdam: European Medicines Agency; 12 Jun 2024. Available from: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/other/recommendations-mssg-shortage-glp-1-receptor-agonists_en.pdf [Accessed 6 Sep 2025]
- [52] Kopp KO, Glotfelty EJ, Li Y, Greig NH. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and neuroinflammation: Implications for neurodegenerative disease treatment. *Pharmacol Res*. 2022 Dec;186:106550. [Online] Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9712272/>
- [53] Alshehri GH, Al-Kuraishy HM, Waheed HJ, Al-Gareeb AI, Faheem SA, Alexiou A, Papadakis M, Batiha GE-S. Tirzepatide: a novel therapeutic approach for Alzheimer's disease. *Metab Brain Dis*. 2025 Jun 11;40(5):221. [Online] Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12159100/>
- [54] Yang S, Zhao X, Zhang Y, Tang Q, Li Y, Du Y, Yu P. Tirzepatide shows neuroprotective effects via regulating brain glucose metabolism in APP/PS1 mice. *Peptides*. 2024 Sep;179:171271. doi: 10.1016/j.peptides.2024.171271. [Online] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39002758/>
- [55] U.S. National Library of Medicine. A Research Study Investigating Semaglutide in People With Early Alzheimer's Disease [Online]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 24 Jun 2025. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04777409> [Accessed 8 Sep 2025]
- [56] U.S. National Library of Medicine. A Research Study Investigating Semaglutide in People With Early Alzheimer's Disease [Online]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 25 Jun 2025. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04777396> [Accessed 8 Sep 2025]
- [57] Fessel J. All GLP-1 agonists should, theoretically, cure Alzheimer's dementia but dulaglutide might be more effective than the others. *J Clin Med*. 2024 Jun 26;13(13):3729. [Online] Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11242057/>
- [58] World Health Organization. Constitution of the World Health Organization. Geneva: World Health Organization, 2006. [Online] Available from: <https://www.who.int/about/governance/constitution> [Accessed 19 Sep 2025]
- [59] Shahrour G, Sohail K, Elrais S, Khan MH, Javeid J, Samdani K, Mansoor H, Hussain SI, Sharma D, Ehsan M, Nashwan AJ. MDMA-assisted psychotherapy for the treatment of PTSD: A systematic

review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs). *Neuropsychopharmacol Rep*. 2024 Dec;44(4):672-681. [Online] Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11609750/>

[60] Hoskins M, Bridges J, Sinnerton R, Nakamura A, Underwood JFG, Slater A, Lee MRD, Clarke L, Lewis C, Roberts NP, Bisson JI. Pharmacological therapy for post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis of monotherapy, augmentation and head-to-head approaches. *Eur J Psychotraumatol*. 2021;12(1):1802920. [Online] Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8725683/>

[61] Stanicic F, Zah V, Grbic D, Vukicevic D, de Angelo D. MDMA-assisted therapy and current treatment options for chronic, treatment-resistant, moderate or higher severity post-traumatic stress disorder: Systematic literature review. *PLoS One*. 2025;20(7):e0327778. [Online] Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12266454/>

[62] Illingworth BJ, Lewis DJ, Lambarth AT, Stocking K, Duffy JM, Jelen LA, Rucker JJ. A comparison of MDMA-assisted psychotherapy to non-assisted psychotherapy in treatment-resistant PTSD: A systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol*. 2021 May;35(5):501-511. [Online] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33345689/>

[63] Yang J, Wang N, Luo W, Gao J. The efficacy and safety of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis from randomized controlled trials. *Psychiatry Res*. 2024 Sep;339:116043. [Online] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38896930/>

[64] National Center for PTSD. PTSD and DSM-5. White River Junction: U.S. Department of Veterans Affairs, 2023. [Online] Available from: https://www.ptsd.va.gov/professional/treat/essentials/dsm5_ptsd.asp#one [Accessed 18 Sep 2025]

[65] American Psychological Association. Clinical practice guideline for the treatment of posttraumatic stress disorder. Washington, DC: American Psychological Association, 2025. [Online] Available from: <https://www.apa.org/ptsd-guideline/ptsd.pdf> [Accessed 19 Sep 2025]

[66] Singh D, Saadabadi A. Venlafaxine. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. [Online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535363/> [Accessed 19 Sep 2025]

[67] Chu A, Wadhwa R. Selective serotonin reuptake inhibitors. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. [Online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554406/> [Accessed 19 Sep 2025]

[68] Hoskins MD, Sinnerton R, Nakamura A, Underwood JFG, Slater A, Lewis C, Roberts NP, Bisson JI, Lee M, Clarke L. Pharmacological-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Psychotraumatol*. 2021;12(1):1853379. [Online] Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7874936/>

[69] Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies. MDMA Investigator's Brochure: 15th Edition, 13 March 2023. San Jose (CA): MAPS Public Benefit Corporation, 2023. [Online] Available from: https://maps.org/wp-content/uploads/2023/04/MDMA-IB-15th-Edition_FINAL_13MAR2023_MRC.pdf [Accessed 18 Sep 2025]

[70] Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências. MDMA. Lisboa: SICAD, 2023. [Online] Available from:

<https://www.sicad.pt/PT/Cidadao/SubstanciasPsicoativas/Paginas/detalhe.aspx?itemId=9>

[Accessed 18 Sep 2025]

[71] Kalant H. The pharmacology and toxicology of “ecstasy” (MDMA) and related drugs. *CMAJ*. 2001;165(7):917–928. [Online] Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC81503/>

[72] De la Torre R, Farré M, Navarro M, Pacifici R, Zuccaro P, Pichini S. Clinical pharmacokinetics of amphetamine and related substances: monitoring in conventional and non-conventional matrices. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(3):157–185. [Online] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14871155/>

[73] Schindler CW. Effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and its metabolites on the cardiovascular system. *Br J Pharmacol*. 2014;171(3):459–470. [Online] Available from: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bph.12423>

[74] Capela JP. A review on the mitochondrial toxicity of “ecstasy” (3,4-methylenedioxymethamphetamine): In vitro and in vivo studies. *Toxicol Rep*. 2022;9:1–10. [Online] Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666027X22000123>

[75] Tedesco S, Gajaram G, Chida S, Ahmad A, Pentak M, Kelada M, et al. The efficacy of MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) for post-traumatic stress disorder in humans: A systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2021;13(5):e15070. [Online] Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8207489/>

[76] Bahji A, Forsyth A, Groll D, Hawken ER. Efficacy of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020;96:109735. [Online] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31437480/>

[77] Liechti ME. Effects of MDMA on body temperature in humans. *Temperature (Austin)*. 2014;1(3):192–200. [Online] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27626046/>

[78] Costa G, Gołembiowska K. Neurotoxicity of MDMA: Main effects and mechanisms. *Exp Neurol*. 2022;347:113894. [Online] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34655576/>

[79] Cerretani D, Bello S, Cantatore S, Fiaschi AI, Montefrancesco G, Neri M, Pomara C, Riezzo I, Fiore C, Bonsignore A, Turillazzi E, Fineschi V. Acute administration of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) induces oxidative stress, lipoperoxidation and TNF α -mediated apoptosis in rat liver. *Pharmacol Res*. 2011 Nov;64(5):517–527. doi: 10.1016/j.phrs.2011.08.002. [Online] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21864684/>

[80] Bonsignore A, Barranco R, Morando A, Fraternali Orcioni G, Ventura F. MDMA Induced Cardiotoxicity and Pathological Myocardial Effects: A Systematic Review of Experimental Data and Autopsy Findings. *Cardiovasc Toxicol*. 2019 Dec;19(6):493–499. doi: 10.1007/s12012-019-09526-9. [Online] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31073690/>

[81] Bora F, Yilmaz F, Bora T. Ecstasy (MDMA) and its effects on kidneys and their treatment: a review. *Iran J Basic Med Sci*. 2016 Nov;19(11):1151–1158. [Online] Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5126214/>

[82] Elkattawy S, Mowafy A, Younes I, Tucktuck M, Agresti J. Methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-Induced Hyponatremia: Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2021 May 25;13(5):e15223. [Online] Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8232921/>

- [83] Long-Term Safety and Effectiveness of MDMA-Assisted Therapy for PTSD. ClinicalTrials.gov identifier: NCT05066282. [Online] Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05066282>
- [84] Mitchell JM, Ot'alora G M, van der Kolk B, Shannon S, Bogenschutz M, Gelfand Y, Paleos C, Nicholas CR, Quevedo S, Balliett B, Hamilton S, Mithoefer M, Kleiman S, Parker-Guilbert K, Tzarfaty K, Harrison C, de Boer A, Doblin R, Yazar-Klosinski B, MAPP2 Study Collaborator Group. MDMA-assisted therapy for moderate to severe PTSD: a randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Nat Med.* 2023 Sep;29(9):2473–2480. doi: 10.1038/s41591-023-02565-4. [Online] Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-023-02565-4>
- [85] Mitchell JM, Bogenschutz M, Lilienstein A, Harrison C, Kleiman S, Parker-Guilbert K, Ot'alora GM, Garas W, Paleos C, Gorman I, Giron SG, Mithoefer A, Mithoefer M, Hamilton S, Yazar-Klosinski B, Emerson A, Feduccia AA, Jerome L, Doblin R, Multi-Site Phase 3 Study Team. MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nat Med.* 2021;27(5):1025-1033. [Online] Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01336-3>
- [86] Smith KW, Sicignano DJ, Hernandez AV, White CM. MDMA-Assisted Psychotherapy for Treatment of Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review With Meta-Analysis. *J Clin Pharmacol.* 2022 Apr;62(4):463–471. doi: 10.1002/jcph.1995. [Online] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34708874/>

Anexos

Annex 1 - Poster on Antineoplastic drugs extravasation, from activity 3 in hospital pharmacy



Management of antineoplastic drugs extravasation

Dott. Paolo Amari, Dott. Marco Benanti, Dott.ssa Scheila Affronti, Dott. Giuseppe Cammalleri, Margarida Oliveira, Juliana Sério

Extravasation: Leakage of injected medication into blood vessels, causing damage to surrounding tissue. ^[1]

Objectives: ^[3]

- Minimize the IV adverse effects, suggesting rapid and appropriate emergency and treatment measures, taking into account the properties of the injected drug.
- Increase awareness among healthcare professionals on this topic in order to avoid extravasation with careful injection and also increase user confidence and satisfaction.

^[2,4]

Drug	Properties	Treatment
Alemtuzumab	Non-irritant/Non-vesicant	Apply local cooling*
Amacrine	Vesicant (DNA-binding agent)	Apply local cooling, DMSO
Arsenic Trioxide	Non-irritant/Non-vesicant	Apply local cooling*
Asparaginase	Non-irritant/Non-vesicant	Apply local cooling*
Azactidine	Non-irritant/Non-vesicant	Apply local cooling*
Bendamustine	Irritant*	Apply local cooling*
Bevacizumab	Non-irritant/Non-vesicant	Apply local cooling*
Bleomycin	Non-irritant/Non-vesicant	Apply local cooling*
Bortezomib	Non-irritant/Non-vesicant	Apply local cooling*
Brentuximab	Non-irritant/Non-vesicant	Apply local cooling*
Buzavit	Vesicant (DNA-binding agent)	Apply local cooling*
Cabazitaxel	Non-irritant/Non-vesicant	Apply local cooling*
Carboplatin	Irritant	Apply local cooling*
Carmustine	Vesicant (DNA-binding agent)	Apply local cooling*
Cetuximab	Non-irritant/Non-vesicant	Apply local cooling*
Cisplatin >0.4mg/ml	Vesicant (DNA-binding agent)	Apply local cooling*
Cisplatin	Irritant	Apply local cooling*
Cladribine	Non-irritant/Non-vesicant	Apply local cooling*
Clorofarabine	Non-irritant/Non-vesicant	Apply local cooling*
Cyclophosphamide	Non-irritant/Non-vesicant	Apply local cooling*
Cytarabine	Non-irritant/Non-vesicant	Apply local cooling*
Decarbazine	Irritant	Apply local cooling*
Dactinomycin	Vesicant (DNA-binding agent)	Apply local cooling, DMSO
Daunorubicin	Vesicant (DNA-binding agent)	Apply local cooling, Dexrazoxane or DMSO*
Doxetaxel	Vesicant (non-DNA-binding agent)	Apply local cooling, Hyaluronidase
Doxorubicin	Vesicant (DNA-binding agent)	Apply local cooling, Dexrazoxane or DMSO*
Pegylated Liposomal Doxorubicin	Irritant	Apply local cooling*
Epirubicin	Vesicant (DNA-binding agent)	Apply local cooling, Dexrazoxane or DMSO*
Eribulin	Non-irritant/Non-vesicant	Apply local cooling*
Estramustine	Non-irritant/Non-vesicant	Apply local cooling*
Etoposide	Irritant	Apply local warming*
Fludarabine	Non-irritant/Non-vesicant	Apply local cooling*
5-Fluorouracil	Irritant	Apply local cooling*
Fotemustine	Irritant	Apply local cooling*
Gemcitabine	Non-irritant/Non-vesicant	Apply local cooling*
Idarubicin	Vesicant (DNA-binding agent)	Apply local cooling, Dexrazoxane or DMSO*
Ifosfamide	Irritant	Apply local cooling*
Interferons	Non-irritant/Non-vesicant	Apply local cooling*
Ipilimumab	Non-irritant/Non-vesicant	Apply local cooling*
Irinotecan	Irritant	Apply local cooling*
Mechlorethamine	Vesicant (DNA-binding agent)	Apply local warming, Sodium Thiosulfate*
Melphalan	Irritant	Apply local cooling*
Methotrexate	Non-irritant/Non-vesicant	Apply local cooling*
Mitomycin	Vesicant (DNA-binding agent)	Apply local cooling, DMSO
Mitoxantrone	Vesicant (DNA-binding agent)	Apply local cooling*
Nanoparticle albumin-bound	Irritant	Apply local cooling*
Nelarabine	Irritant	Apply local cooling*
Ofatumumab	Non-irritant/Non-vesicant	Apply local cooling*
Oxaliplatin	Irritant*	Apply local warming*
Paclitaxel	Vesicant (non-DNA-binding agent)	Apply local cooling, Hyaluronidase
Panitumumab	Non-irritant/Non-vesicant	Apply local cooling*
Pemetrexed	Non-irritant/Non-vesicant	Apply local cooling*
Pentostatin	Non-irritant/Non-vesicant	Apply local cooling*
Pertuzumab	Non-irritant/Non-vesicant	Apply local cooling*
Raltitrexed	Non-irritant/Non-vesicant	Apply local cooling*
Rhizimab	Non-irritant/Non-vesicant	Apply local cooling*
Sargramostim	Vesicant (DNA-binding agent)	Apply local cooling*
Tamoxifen	Irritant	Apply local cooling*
Temozolomide	Irritant	Apply local cooling*
Teniposide	Non-irritant/Non-vesicant	Apply local warming*
Thiotepa	Non-irritant/Non-vesicant	Apply local cooling*
Topotecan	Irritant*	Apply local cooling*
Trabectedin	Vesicant (DNA-binding agent)	Apply local cooling*
Trastuzumab	Non-irritant/Non-vesicant	Apply local cooling*
Trastuzumab emtansine	Irritant	Apply local cooling*
Vinblastine	Vesicant (non-DNA-binding agent)	Apply local warming, Hyaluronidase
Vincristine	Vesicant (non-DNA-binding agent)	Apply local warming, Hyaluronidase
Vindesine	Vesicant (non-DNA-binding agent)	Apply local warming, Hyaluronidase
Vinorelbine	Vesicant (non-DNA-binding agent)	Apply local warming, Hyaluronidase



Symptoms include pain, edema, ^[3] discomfort, burning sensation, redness, and inflammation around the intravenous injection site

Infusion site extravasation	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	Painless edema	Erythema with associated symptoms	Ulceration or necrosis, severe tissue damage; operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

EXTRAVASATION TREATMENT ^[2]

- Stop and disconnect infusion leaving the needle in place
- Try to aspirate as much as extravasated solution as possible with a 1-3 mL syringe
- Avoid manual pressure over extravasated area
- Remove cannula and mark the extravasated area with a pen
- Notify the occurrence
- Administer drug-specific antidote (not applied for non-vesicants drugs)
- Administer analgesia if necessary
- Follow-up

Note: for vesicants drugs it is necessary to refer to local plastics within 72 hours

SODIUM THIOSULFATE: Primarily used in case of extravasation with mechlorethamine. It neutralizes vesicant compounds, prevents tissue alkylation, and facilitates the conversion of cyanide into thiocyanate, which is excreted in the urine. The recommended dose is a subcutaneous injection of 2 ml of a 4% sodium thiosulfate solution per milligram of extravasated substance at the affected site. Administration should be split into 5 subcutaneous injections around the affected area. ^[1,3,5]

DEXRAZOXANE: Used in cases of extravasation with anthracyclines. Dexrazoxane is a prodrug, a topoisomerase II inhibitor, and an chelating agent. It reduces the formation of free radicals and oxidative stress, preventing tissue damage caused by extravasation. The recommended dose to be administered on the first and second days is 1000 mg/m², respectively (maximum dose of 2000 mg), and on the third day, 500 mg/m² (maximum dose of 1000 mg). In patients with a creatinine clearance below 40 ml/min, the dose must be reduced by 50%. It is important to start the infusion as soon as possible, within 6 hours of extravasation. Additionally, the infusion should be prolonged for 1 to 2 hours and should be administered at the same time on the following days in an area remote from the extravasation. The use of other topical antidotes (such as DMSO) should be avoided, as they may reduce dexrazoxane efficacy. ^[1,3,6]

DIMETHYLSULFOXIDE (DMSO): Used for the extravasation of mitomycin C and anthracyclines when dexrazoxane is unavailable. It increases skin and cell membrane permeability, facilitating drug absorption. It also has antioxidant properties that help reduce tissue damage in cases of extravasation. The recommended application is 4 drops/10 cm² of DMSO 99% typically every 6-8 hours for 7 to 14 days after the beginning of extravasation. ^[3,7]

HYALURONIDASE: Used in cases of extravasation with vinca alkaloids and taxanes. It degrades hyaluronic acid, facilitating drug diffusion by increasing extracellular permeability. The recommended dose is 150 to 250 units, depending on the size of the affected area. Administration should be divided into 5 subcutaneous injections around the affected area. The use of hyaluronidase in cases of extravasation with taxanes should be avoided, as it may increase their toxicity. ^[1,3,8]

CORTICOSTEROIDS: The topical use of corticosteroids may help reduce inflammation at the extravasation site (e.g., 1% hydrocortisone ointment). The systemics are not recommended. ^[3]

Local Cooling
Localize and neutralize

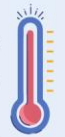


Causes vasoconstriction, reducing pain and inflammation, by reducing local absorption, limiting the dispersion.

Recommended for extravasation of vesicants that bind to DNA, except for mechlorethamine, etoposide, oxaliplatin and vasopressors

Apply cold compresses for 15 to 20 minutes, 4 to 5 times a day, for 24 to 48 hours.

Local Warming
Disperse and dilute



Causes vasodilation and increases the dispersion of the vesicant agent, by increasing blood flow, reducing the swelling and the local accumulation.

Recommended for extravasation of vesicants that don't bind to DNA, vinca alkaloids, etoposide, oxaliplatin and vasopressors

Apply warm compresses for 15 to 20 minutes, 4 to 5 times a day, for 24 to 48 hours.

*Other sources have described that these drugs may have vesicants properties

*Other sources have described that these drugs may have irritant properties

*When needed

*The cold compress should be applied for 6-12 hours after sodium thiosulfate injection

*Remove the cold compress at least 15 minutes prior to dexrazoxane administration

*If the treatment was administered in 24h, use warm compress and hyaluronidase; if not treated in 24h, then a cold compress and hydrocortisone ^[2,4]

*In case of vasopressors, Phenolamine can be used (and Terbutaline, if Phenolamine is not available)

^[1] WHO Antineoplastic Cancer Center. Extravasation management (vesicant and irritant agents) [Internet]. Houston (TX): The University of Texas; 2017 [cited 2025 Feb 6]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/extravasation-management-vesicant-and-irritant-agents>

^[2] British Society of Clinical Oncology. Guidelines for the Management of Extravasation of a Systemic Anti-Cancer Therapy. London: British Society of Clinical Oncology; 2019.

^[3] European Society for Medical Oncology. Guidelines for the Management of Extravasation of a Systemic Anti-Cancer Therapy. London: European Society for Medical Oncology; 2019.

^[4] National Cancer Institute. NCI Thesaurus. Code C98019. Extravasation of a Systemic Anti-Cancer Therapy (NCT). [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine; 2025 [cited 2025 Feb 6]. Available from: <https://thesaurus.cancer.gov/thesaurus/t0000001/term/C98019>

^[5] National Cancer Institute. NCI Thesaurus. Code C98019. Extravasation of a Systemic Anti-Cancer Therapy (NCT). [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine; 2025 [cited 2025 Feb 6]. Available from: <https://thesaurus.cancer.gov/thesaurus/t0000001/term/C98019>

^[6] DrugBank. Dexrazoxane [Internet]. Toronto (ON): DrugBank; 2025 [cited 2025 Feb 6]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dexrazoxane>

^[7] DrugBank. Dimethyl sulfoxide [Internet]. Toronto (ON): DrugBank; 2025 [cited 2025 Feb 6]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dimethyl-sulfoxide>

^[8] DrugBank. Hyaluronidase [Internet]. Toronto (ON): DrugBank; 2025 [cited 2025 Feb 6]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Hyaluronidase>

Anexo 2 - Tabela de adesão terapêutica, da atividade 3 em farmácia comunitária

Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta	Sábado	Domingo
Manhã Metformina 850mg (1cp) + Telmisartan 40mg (1 cp)	Manhã Metformina 850mg (1cp) + Telmisartan 40mg (1 cp)	Manhã Metformina 850mg (1cp) + Telmisartan 40mg (1 cp)	Manhã Metformina 850mg (1cp) + Telmisartan 40mg (1 cp)	Manhã Metformina 850mg (1cp) + Telmisartan 40mg (1 cp)	Manhã Metformina 850mg (1cp) + Telmisartan 40mg (1 cp)	Manhã Metformina 850mg (1cp) + Telmisartan 40mg (1 cp)
Almoço Metformina 850mg (1cp)	Almoço Metformina 850mg (1cp)	Almoço Metformina 850mg (1cp)	Almoço Metformina 850mg (1cp)	Almoço Metformina 850mg (1cp)	Almoço Metformina 850mg (1cp)	Almoço Metformina 850mg (1cp)
Jantar Metformina 850mg (1cp) + Aspirina 100mg (1cp) + Rosuvastati na 5 mg (1cp)	Jantar Metformina 850mg (1cp) + Aspirina 100mg (1cp) + Rosuvastati na 5 mg (1cp)	Jantar Metformina 850mg (1cp) + Aspirina 100mg (1cp) + Rosuvastati na 5 mg (1cp)	Jantar Metformina 850mg (1cp) + Aspirina 100mg (1cp) + Rosuvastati na 5 mg (1cp)	Jantar Metformina 850mg (1cp) + Aspirina 100mg (1cp) + Rosuvastati na 5 mg (1cp)	Jantar Metformina 850mg (1cp) + Aspirina 100mg (1cp) + Rosuvastati na 5 mg (1cp)	Jantar Metformina 850mg (1cp) + Aspirina 100mg (1cp) + Rosuvastati na 5 mg (1cp)
Outros 1 Ampola Vit.B12 (conservar na embalagem original)	Outros	Outros	Outros 1 Ampola Vit.B12 (conservar na embalagem original)	Outros	Outros	Outros



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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