



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Maria José Figueiredo Miranda

Relatórios de estágio e Monografia intitulada “Tratamento da depressão em doentes com cancro da mama a realizar terapia com tamoxifeno” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Catarina Coelho, da Dra. Capitolina Figueiredo Pinho e da Professora Doutora Catarina Alexandra dos Reis Vale Gomes, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Maria José Figueiredo Miranda

Relatórios de estágio e Monografia intitulada “Tratamento da depressão em doentes com cancro da mama a realizar terapia com tamoxifeno” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Catarina Coelho, da Dra. Capitolina Figueiredo Pinho e da Professora Doutora Catarina Alexandra dos Reis Vale Gomes, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

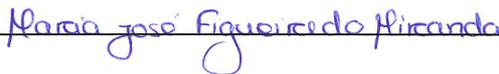
Setembro 2022

Declaração

Eu, Maria José Figueiredo Miranda, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017245827, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Tratamento da depressão em doentes com cancro da mama a realizar terapia com tamoxifeno” apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 4 de setembro de 2022.



(Maria José Figueiredo Miranda)

Agradecimentos

Ao meu Irmão Joaquim, o meu melhor amigo, por todo o carinho, apoio, segurança e paciência. Por me ajudar a encarar a vida da melhor maneira sem nunca me deixar ir abaixo.

Aos meus Pais, Lita e Carlos, por acreditarem sempre em mim e nas minhas capacidades. Por todo o amor e valores transmitidos ao longo da minha vida que me permitiram chegar aqui hoje.

À minha Tia Tiza, por ser a minha segunda mãe. Por ser presente e estar presente em todos os momentos da minha vida, por todo o amor e vivências.

Aos meus Padrinhos, Tia Tá e Tio Tó, e à minha Tia Zinha, por todo o apoio e carinho constantes cruciais ao longo deste percurso.

Ao meu Tio Paulo, à minha Avó Virgínia e ao meu Avô Miranda, que estão sempre comigo. Sinto a vossa presença todos os dias. Espero que estejam orgulhosos.

À minha Nana e ao meu Gólfe, os companheiros da minha vida. Sem dúvida que a vida é mais bonita convosco.

Aos restantes familiares, em especial à minha Avó Odete, aos meus Primos e à Gué por todo o apoio.

À Raquel, que começou e acabou este percurso comigo. Mais que uma melhor amiga, uma irmã. Por todos os momentos ao longo das nossas vidas, pela amizade e pelas confidências. Por me conseguires perceber sem ter de dizer nada. Obrigada por tudo.

À Enfarmília: Inês, Miguel, Carol, Zé e David. A minha família de Coimbra. As melhores pessoas que conheci ao longo destes cinco anos que tornaram esta cidade casa. Amigos que vou levar para a vida.

Ao Paulo, por se ter tornado família. Por todos os risos e pelos momentos de apoio.

À Favas, ao Pedro e à Ana Cláudia por toda a amizade. Sem dúvida que se tornaram pessoas muito importantes na minha vida.

Aos amigos de casa: Toni, Lemos, Bia, Mateus e Rúben. Por todos os momentos que já vivemos juntos.

À Professora Doutora Catarina Gomes por toda a disponibilidade, orientação e simpatia. Sem dúvida que toda a sua ajuda e apoio foram fundamentais na realização desta Monografia.

A toda a Equipa da Administração Regional de Saúde do Centro, por toda a experiência que me proporcionaram e por toda a ajuda. Obrigada por me terem acolhido tão bem.

*A toda a Equipa da Farmácia Figueiredo, por todos os ensinamentos e partilha de conhecimentos.
Obrigada por toda a amizade ao longo deste percurso.*

A Coimbra, cidade que me acolheu e que me permitiu crescer tanto. Obrigada pelos melhores anos da minha vida.

Dedico este trabalho a todos vós.

O meu obrigada!

ÍNDICE

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Lista de Abreviaturas	9
Introdução	11
1. Análise SWOT	12
1.1. Pontos Fortes.....	12
1.1.1. Organização e equipa dos SF-GFM	12
1.1.2. Receção, armazenamento e distribuição de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde	12
1.1.3. Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM)	13
1.1.4. Atendimento de psicotrópicos, estupefacientes, benzodiazepinas, hemoderivados e vacinas	14
1.2. Pontos Fracos.....	15
1.2.1. Falta de informação relativa à atividade farmacêutica nos cuidados de saúde primários	15
1.2.2. Problemática da COVID-19	15
1.2.3. Processos de aquisição de medicamentos e dispositivos médicos limitativos e ineficientes	16
1.3. Oportunidades.....	16
1.3.1. Participação numa formação de medicamentos biossimilares	16
1.3.2. Visita a uma Unidade Funcional.....	17
1.3.3. Elaboração de apresentações sobre farmacovigilância e Comissões de Saúde.....	17
1.3.4. Implementação de Armazéns Avançados.....	18
1.3.5. Implementação da consulta farmacêutica nas UF.....	18
1.4. Ameaças	19
1.4.1. Estimativa de consumo difícil	19
Considerações Finais.....	20
Referências Bibliográficas	21
Anexos	22

Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	26
Introdução	27
1. Farmácia Figueiredo.....	27
2. Análise SWOT	28
2.1. Pontos Fortes.....	28
2.1.1. Equipa técnica.....	28
2.1.2. Localização e Fidelização	28
2.1.3. Diversidade de tarefas.....	29
2.1.4. Preparação Individualizada da Medicação	29
2.1.5. Serviço de Troca de Seringas	30
2.1.6. Homeopatia, Fitoterapia e Aromaterapia.....	30
2.2. Pontos Fracos.....	31
2.2.1. Dimensão da Farmácia	31

2.2.2. Dificuldade em associar o nome comercial ao princípio ativo	31
2.2.3. Stocks errados	32
2.2.4. Medicamentos e Produtos de Uso Veterinário.....	32
2.2.5. Medicamentos Manipulados	32
2.3. Oportunidades.....	32
2.3.1. Participação em formações	32
2.3.2. Participação no rastreio “Movimento e Peso”	33
2.4. Ameaças	33
2.4.1. Medicamentos esgotados	33
2.4.2. Distância entre farmácias comunitárias.....	34
Casos Práticos.....	34
Considerações Finais.....	37
Referências Bibliográficas	38
Anexos	39

Parte III – Monografia: "Tratamento da depressão em doentes com cancro da mama a realizar terapia com tamoxifeno"

Lista de Abreviaturas	42
Resumo	44
Abstract	45
Sinopse	46
1. Introdução.....	47
2. Terapia hormonal no tratamento do cancro da mama	48
2.1. O caso particular do tamoxifeno: farmacodinamia e farmacocinética	49
3. Depressão em doentes oncológicos.....	53
3.1. Intervenções farmacológicas no tratamento da depressão em doentes com cancro da mama	54
3.1.1. Interações farmacológicas entre o tamoxifeno e os antidepressivos.....	56
3.2. Intervenções não farmacológicas no tratamento da depressão em doentes com cancro da mama.....	58
3.2.1. Interações não farmacológicas com o tamoxifeno	59
4. Intervenção Farmacêutica.....	62
5. Considerações Finais.....	63
6. Referências Bibliográficas.....	64

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Administração Regional de Saúde do Centro, I.P



Sob orientação da Dra. Catarina Coelho

Lista de Abreviaturas

AA: Armazéns Avançados

ACES: Agrupamentos de Centros de Saúde

ARS, I.P: Administração Regional de Saúde, Instituto Público

ARSC, I.P: Administração Regional de Saúde do Centro, Instituto Público

CFT-ARS: Comissão de Farmácia e Terapêutica das Administrações Regionais de Saúde

COVID-19: *Corona vírus disease 2019*

CRI: Centro de Respostas Integradas

CTAI: Comunidade Terapêutica Arco-Íris

DCI: Denominação Comum Internacional

DM: Dispositivos Médicos

FIFO: *First In, First Out*

Ig: Imunoglobulina

INFARMED: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

LASA: *Look-Alike, Sound-Alike*

MAM: Medicamentos de Alerta Máximo

PPCIRA: Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos

RAM: Reação Adversa Medicamentosa

SF: Serviços Farmacêuticos

SF-GFM: Serviços Farmacêuticos do Gabinete de Farmácia e Medicamento

SGICM: Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento

SNS: Serviço Nacional de Saúde

SWOT: *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

UAC: Unidade de Alcoologia de Coimbra

UCC: Unidades de Cuidados na Comunidade

UCSP: Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados

UDC: Unidade de Desabilitação de Coimbra

UF: Unidade Funcional

URAP: Unidade de Recursos Assistenciais Partilhados

USF: Unidade de Saúde Familiar

USP: Unidade de Saúde Pública

Introdução

A farmácia hospitalar abrange o conjunto de atividades farmacêuticas exercidas quer ao nível de organismos hospitalares quer ao nível de outros serviços a eles associados. (1) Esta área encontra-se diretamente relacionada com os serviços farmacêuticos (SF) hospitalares que apresentam como principal missão a gestão e segurança do circuito do medicamento e dos dispositivos médicos (DM) ao nível dos cuidados de saúde primários, a nível local ou regional, e acompanhamento do doente no que concerne à gestão da polimedicação, com o aporte técnico-científico permanentemente atualizado de uma equipa de farmacêuticos e outros profissionais da área da farmácia, que colaboram e participam em Comissões Técnicas locais e regionais. (2)

O farmacêutico é um profissional de saúde responsável por garantir o uso seguro e racional do medicamento, DM e outros produtos de saúde, desde a receção, armazenamento, distribuição, até à sua administração adequada ao doente. Desta forma, cabe ao farmacêutico hospitalar, integrado numa equipa de saúde multidisciplinar, minimizar possíveis erros de medicação e maximizar o sucesso da terapêutica bem como da prestação de diversos cuidados, quer nos cuidados diferenciados, quer nos cuidados de saúde primários ou continuados, ao abrigo das Administrações Regionais de Saúde, Instituto Público (ARS, I.P).

As ARS, I.P. são institutos de direito público que se encontram integrados na administração indireta do Estado dotados de autonomia financeira, administrativa e patrimonial. (3) De acordo com o Decreto-Lei n.º 22/2012 de 30 de janeiro, as ARS, I.P. possuem como missão primordial “garantir à população da respetiva área geográfica de intervenção o acesso à prestação de cuidados de saúde, adequando os recursos disponíveis às necessidades e cumprir e fazer cumprir políticas e programas de saúde na sua área de intervenção”. (4)

Existem cinco sedes da ARS, I.P. a nível nacional distribuídas de acordo com a sua localização geográfica – ARS Norte, ARS Centro, ARS Lisboa e Vale do Tejo, ARS Alentejo e ARS Algarve – dotadas de autonomia administrativa, designadas de agrupamentos de centros de saúde (ACES). Cada ACES é constituído por um conjunto de unidades funcionais (UF) fundamentais na prestação de cuidados de saúde primários a toda a população das quais constam a Unidade de Saúde Familiar (USF), a Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados (UCSP), a Unidade de Cuidados na Comunidade (UCC), a Unidade de Saúde Pública (USP) e a Unidade de Recursos Assistenciais Partilhados (URAP). (5)

Na Administração Regional de Saúde do Centro, Instituto Público (ARSC, I.P) existem seis ACES distribuídos tendo em conta a sua região geográfica: Baixo Vouga, Dão-Lafões, Baixo Mondego, Pinhal Interior Norte, Cova da Beira e Pinhal Litoral. Ainda ao nível da ARSC, I.P. destaca-se a Unidade de Desabituação de Coimbra (UDC), a Unidade de Alcoologia de Coimbra (UAC), a Comunidade de Terapêutica Arco-Íris (CTAI) e o Centro de Respostas Integradas (CRI). (5)

Desta forma, o presente relatório foi elaborado sob a forma de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), onde são expostos e devidamente analisados os pontos fortes e pontos fracos, bem como as oportunidades e ameaças relativos ao estágio curricular em farmácia hospitalar. O estágio curricular teve início a 10 de janeiro de 2022 e término a 25 de fevereiro de 2022, com uma duração total de 280 horas, e decorreu nos Serviços Farmacêuticos do Gabinete de Farmácia e Medicamento (SF-GFM) da ARSC, I.P, situados no Alto da Relvinha, sob orientação da Dra. Catarina de Oliveira Coelho e colaboração dos restantes profissionais integrantes da equipa.

I. Análise SWOT

I.1. Pontos Fortes

I.1.1. Organização e equipa dos SF-GFM

Os SF-GFM, coordenados pela Dra. Catarina Coelho, apresentam uma equipa multidisciplinar composta por farmacêuticos, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica, assistentes técnicos e assistentes operacionais. A equipa dos SF-GFM caracteriza-se por ser extremamente dinâmica, sendo possível destacar não só o profissionalismo como também a disponibilidade e preocupação pela aprendizagem e integração dos estagiários. Considero uma grande vantagem ter tido a oportunidade de trabalhar com esta equipa, pois, para além do espírito de entreatajuda inerente à mesma, a boa disposição e simpatia foram constantes.

I.1.2. Receção, armazenamento e distribuição de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde

Ao longo do estágio tive oportunidade de colaborar nas diversas etapas inerentes ao circuito do medicamento, nomeadamente na receção, armazenamento e distribuição.

Durante o processo de receção de medicamentos, DM e outros produtos de saúde são conferidas as quantidades, lotes e documentação técnica que os acompanha. Estando todos estes parâmetros conferidos, procede-se à receção ao nível do sistema informático. Posteriormente, procede-se ao armazenamento dos produtos em prateleiras sob condições ambientais adequadas (temperatura inferior a 25°C e teor de humidade inferior a 60%). No caso de se tratar de medicamentos termolábeis, estes devem ser armazenados a uma temperatura que varia entre 2-8°C em frigoríficos ou câmaras frigoríficas, equipadas com um sistema de controlo e registo de temperatura máxima e mínima, bem como com um alarme continuamente ativado, de forma a detetar qualquer anomalia/alteração. Os restantes produtos são organizados por forma farmacêutica e ordem alfabética respeitando sempre a denominação comum internacional (DCI), bem como as normas FIFO (*First In, First Out*), LASA (*Look-Alike, Sound-Alike*) e MAM (Medicamentos de Alerta Máximo).

No processo de distribuição, os *stocks* de medicamentos, DM e outros produtos de saúde são previamente estabelecidos, tendo em conta o consumo médio mensal de cada UF. É, ainda, realizada uma verificação minuciosa de forma a minimizar possíveis erros de troca de produtos e quantidades não conformes. Havendo necessidade de requisições de produtos que não constem no pedido mensal, as UF podem ainda elaborar requisições extraordinárias com respetiva justificação para posterior aprovação por parte do farmacêutico responsável.

Considero o conhecimento de todo o circuito do medicamento, DM e produtos de saúde um ponto forte do meu estágio, na medida em que me foi possível compreender a complexidade de todo o processo, bem como a importância dos farmacêuticos em garantir que todas as etapas são cumpridas com o máximo rigor e responsabilidade.

1.1.3. Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM)

Os SF da ARSC, I.P estão munidos com o Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM), que auxilia na realização de diversas funções diárias. O SGICM corresponde a um sistema informático criado pela *Glintt*, que proporciona apoio em todo o circuito do medicamento, incluindo a compra, receção, armazenamento e distribuição. Este sistema informático apresenta diversas vantagens, nomeadamente a redução de possíveis erros de medicação, controlo de prazos de validade e *stocks*, promoção da rotação de medicamentos e produtos de saúde, bem como garantir a satisfação de pedidos realizados pelas UF.

A utilização deste sistema mostrou-se muito prática, tendo em conta a diversidade de informação informatizada, o que facilitou a minha compreensão relativamente a todas as suas funcionalidades inerentes.

1.1.4. Atendimento de psicotrópicos, estupefacientes, benzodiazepinas, hemoderivados e vacinas

Ao longo do estágio foi-me possível proceder ao atendimento de estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas. Trata-se de medicamentos sujeitos a um controlo específico num circuito altamente rigoroso, estando, por conseguinte, armazenados num local específico com acesso restrito a farmacêuticos. Todos os registos inerentes a estes medicamentos são efetuados num modelo designado de “ANEXO X” (Anexo I). Cada UF possui um *stock* definido, tendo em conta as respetivas necessidades, sendo a administração destes medicamentos devidamente registada pelo enfermeiro responsável. Em cada UF, existe um ANEXO X para cada substância ativa, o qual vai sendo preenchido pelo médico e enfermeiro de acordo com o consumo efetuado aos utentes. Posteriormente, quando preenchido, o ANEXO X é enviado aos SF-GFM, de forma a garantir que o *stock* é reposto, tendo em conta o registo de consumos. O farmacêutico realiza o atendimento, sendo enviado, junto com o medicamento, um novo ANEXO X devidamente preenchido com o nome da substância ativa, forma farmacêutica, dosagem, código e nome da UF a que se destina.

Tive também oportunidade de realizar atendimento de hemoderivados, tendo colaborado especialmente na distribuição da Imunoglobulina (Ig) Anti-D (Rh) destinada a grávidas com 28 semanas de gestação. Este circuito de distribuição inicia-se com o preenchimento de uma requisição clínica específica (Modelo 1804 da Casa da Moeda) pelo médico, em concreto, a informação que consta nos Quadros A e B (Anexo II). Esta requisição é enviada aos SF-GFM, procedendo o farmacêutico responsável ao preenchimento do Quadro C com informações relativas ao registo de distribuição, descrição do hemoderivado, quantidade, lote respetivo, laboratório de origem/fornecedor e o número de certificado de libertação do lote por parte da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). Por último, cada Ig requisitada é devidamente identificada com o nome da utente em causa, a UF a que se destina e o respetivo ACES, sendo enviada para a UF junto com o duplicado da requisição, para posterior administração no intervalo de tempo definido para o efeito.

Estive também em contacto com os processos de pedidos de vacinas por parte de diversas entidades externas (ex: hospitais, clínicas de diálise, etc.), sendo este um procedimento realizado exclusivamente por farmacêuticos. Quando são realizados pedidos de vacinas, cabe ao farmacêutico proceder à validação e atendimento dos mesmos e, posteriormente, garantir a conformidade durante o transporte e armazenamento até à administração das mesmas. A requisição de vacinas realizada por parte das entidades externas encontra-se demonstrada no Anexo III.

Considero todos estes procedimentos mencionados anteriormente extremamente importantes durante o meu estágio, uma vez que me permitiram conhecer o circuito destes medicamentos e a importância que os profissionais de saúde desempenham no atendimento dos mesmos.

1.2. Pontos Fracos

1.2.1. Falta de informação relativa à atividade farmacêutica nos cuidados de saúde primários

Quando decidi realizar o meu estágio em farmácia hospitalar na ARS, pouco sabia sobre o trabalho do farmacêutico exercido nesta área. Foi um pouco difícil perceber o papel dos farmacêuticos nos cuidados de saúde primários e a sua importância na população, sendo que, a meu ver, esta saída profissional deveria ser abordada ao longo do curso de forma a elucidar os alunos sobre esta possibilidade de exercício profissional no setor farmacêutico.

1.2.2. Problemática da COVID-19

Considero que a pandemia COVID-19 (*Corona vírus disease 2019*) acabou por trazer alguns inconvenientes ao longo do estágio, nomeadamente no que concerne à impossibilidade de realizar mais visitas às UF. Para além disso, existiu uma carga de trabalho aumentada no que diz respeito à vacinação contra a COVID-19 e no inerente envio de material necessário para a vacinação COVID-19 para todas as UF. Apesar da situação pandémica, destaco o esforço de toda a equipa em garantir que conseguíssemos tirar o máximo de aprendizagem ao longo do estágio, tendo em conta as limitações existentes.

1.2.3. Processos de aquisição de medicamentos e dispositivos médicos limitativos e ineficientes

O processo de aquisição de medicamentos e DM baseia-se na realização de um concurso público, sendo que a seleção de um determinado fornecedor para uma posição do concurso se encontra diretamente relacionada com a sua proposta monetária, ou seja, o produto que apresentar um preço unitário mais baixo será o escolhido, desde que apresentem as mesmas especificações técnicas definidas anteriormente. No que diz respeito aos DM, durante o processo de aquisição, deve-se sempre verificar a presença da marcação CE, a existência de uma rotulagem e folheto informativo devidamente redigidos em língua portuguesa, bem como a identificação do DM, a respetiva utilidade e o seu fabricante. Por vezes surgem critérios de desempate, tais como, um menor prazo de entrega e uma menor quantidade por embalagem, sendo que, caso o desempate não seja suficiente, proceder-se-á a um sorteio.

Considero os procedimentos inerentes à aquisição um ponto fraco, uma vez que a escolha nem sempre é a mais justa, visto estarem disponíveis no mercado produtos cujas vantagens terapêuticas justificam o seu custo mais elevado.

1.3. Oportunidades

1.3.1. Participação numa formação de medicamentos biossimilares

Durante o meu estágio pude participar numa sessão de formação sobre medicamentos biológicos e biossimilares. Foi abordada a introdução destes medicamentos no mercado farmacêutico, valorizando a responsabilidade da farmácia e dos farmacêuticos no processo de substituição destes medicamentos no tratamento de diversas doenças. Foi também referida uma perspetiva mais regulamentar onde foi possível perceber a distinção entre um medicamento biológico e um medicamento biossimilar, sendo que a qualidade, atividade biológica, segurança e eficácia são princípios fundamentais na comparabilidade entre ambos. Foram também referidos diversos pontos importantes relativos aos biossimilares, tais como o facto destes medicamentos favorecerem a sustentabilidade do Serviço Nacional de Saúde (SNS), melhorarem a efetividade dos tratamentos de diversas doenças, promoverem a inovação de novos medicamentos e melhorarem a acessibilidade dos doentes aos mesmos.

A oportunidade de assistir a esta formação foi crucial para expandir o meu conhecimento nesta área e concluir sobre a importância da existência de uma equipa

multidisciplinar na partilha de informação e a prevenção de erros de medicação, promovendo uma boa gestão ao nível dos cuidados de saúde.

1.3.2. Visita a uma Unidade Funcional

Uma das atividades farmacêuticas ao nível das UF passa por garantir o controlo de stocks e prazos de validade de medicamentos e diversos DM. Ao longo do estágio, tive a oportunidade de acompanhar uma farmacêutica à USF Fernando Namora com esse mesmo objetivo. Com esta visita, foi possível proceder a um ajuste de quantidades de medicamentos e outros produtos que se encontravam incluídos nos níveis de serviço da UF de forma a prevenir a ocorrência de desperdícios.

A realização desta visita foi uma grande oportunidade na medida em que consegui perceber a importância da visita regular do farmacêutico, de forma a garantir uma adequada gestão de produtos.

1.3.3. Elaboração de apresentações sobre farmacovigilância e Comissões de Saúde

Durante o estágio foi-nos solicitada a elaboração de várias apresentações de cariz académico, sendo que a primeira se baseava no papel do farmacêutico ao nível das Comissões de Saúde. Após uma pesquisa aprofundada das diversas comissões, acabámos por destacar a importância do farmacêutico na Comissão de Farmácia e Terapêutica nas ARS (CFT-ARS), e consequente papel do farmacêutico no acompanhamento regular da prescrição, dispensa e utilização de medicamentos e DM, garantindo, assim, a sustentabilidade do SNS. (6) Foi também solicitada a elaboração de uma apresentação sobre farmacovigilância. Deste modo, abordámos e salientámos o processo de notificação espontânea de reações adversas a medicamentos (RAM), o qual garante que, não só os profissionais de saúde, mas também os próprios utentes possam notificar qualquer reação adversa resultante da utilização de um determinado medicamento e, por consequência, reavaliar a relação benefício/risco do mesmo. (7)

Após a elaboração das apresentações, foi-nos possível proceder à sua apresentação em formato *powerpoint* à Comissão de Farmácia e Terapêutica da ARS Centro, presidida pela Dra. Catarina Coelho, o que permitiu melhorar as nossas capacidades de discurso e comunicação.

Tendo em conta a informação diminuta que apresentava sobre ambas as temáticas abordadas, considero a elaboração destas apresentações uma oportunidade para aquisição de mais conhecimento, movida pela motivação constante das orientadoras.

1.3.4. Implementação de Armazéns Avançados

A criação de Armazéns Avançados (AA) traduz-se numa extensão dos SF-GFM e Armazém Central da ARSC, I.P. em cada UF, para armazenamento de medicamentos, DM e diversos produtos de saúde, garantindo a existência de um *stock* previamente definido e uma monitorização constante dos produtos. Neste sentido, em cada AA, sempre que um determinado produto é consumido, o enfermeiro responsável procede à sua saída informática no SGICM, sendo mensalmente gerado de forma automática o pedido aos SF-GFM e armazém central para reposição dos *stocks* previamente definidos.

Considero a implementação de AA uma grande oportunidade, no sentido em que permite que se tenha acesso em tempo real aos *stocks* das UF. Desta forma, é possível reduzir a ocorrência de pedidos excessivos por parte das UF e, conseqüentemente, reduzir a sua acumulação e/ou desperdício de diversos produtos.

1.3.5. Implementação da consulta farmacêutica nas UF

Sendo o farmacêutico o especialista do medicamento e agente de saúde pública, apresenta capacidade técnico-científica para prestar os seus serviços a nível dos cuidados de saúde primários nos diversos ACES. Atualmente, existe uma elevada frequência de problemas associados à polimedicação, resultantes de discrepâncias nas posologias, dosagens e interações medicamentosas. A falta de adesão, bem como a duração inadequada da terapêutica, também pode comprometer diversos tratamentos. Neste sentido, a ação do farmacêutico junto destes doentes, integrado numa equipa pluridisciplinar de profissionais de saúde, tem como objetivo promover o uso racional do medicamento, realizar acompanhamento farmacoterapêutico do utente, implementar consultas de revisão de medicação com idosos polimedicados, e disponibilizar informação segura e fidedigna à população.

Os farmacêuticos desempenham um papel crucial na sociedade, sendo que a sua inclusão nos cuidados de saúde garante uma otimização da terapêutica dos utentes com uma conseqüente redução de custos de saúde. A implementação da consulta farmacêutica é uma grande oportunidade de melhoria do Sistema de Saúde com repercussões positivas na vida dos utentes.

1.4. Ameaças

1.4.1. Estimativa de consumo difícil

Os SF-GFM são responsáveis por assegurar uma boa gestão de *stocks* de medicamentos, DM e outros produtos de saúde, garantindo que as necessidades das UF da abrangência da ARSC, I.P são satisfeitas. Contudo, existem determinadas condicionantes como o aumento de consumo de determinados medicamentos pelas UF que pode conduzir à rutura de *stocks*, e/ou a aquisição de medicamentos que apresentem prazos de validade mais reduzidos por indisponibilidade de *stock* por parte do laboratório fornecedor, o que pode conduzir ao desperdício dos mesmos. A incapacidade de identificar e gerir com exatidão estas condicionantes acaba por complicar a estimativa de consumo por parte dos SF-GFM.

Este obstáculo poderá ser controlado com a implementação dos AA, previamente mencionados.

Considerações Finais

Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares são os serviços que permitem assegurar a terapêutica medicamentosa a todos os doentes, garantindo a eficácia, segurança e qualidade na utilização de medicamentos, DM e produtos de saúde. (8)

Ao longo do estágio nos SF-GFM da ARSC, I.P tive oportunidade de contactar com uma nova área da atividade farmacêutica, essencial para expandir os meus conhecimentos e contribuir para o meu crescimento e nível profissional e pessoal. Foi-me possível perceber a importância do farmacêutico numa área desconhecida e valorizar o seu papel na sociedade no que concerne à prestação de cuidados de saúde primários e, conseqüentemente, na sustentabilidade do SNS.

Posto isto, este relatório de estágio pretende traduzir um balanço muito positivo por toda a experiência que me foi proporcionada e por todas as valências que desenvolvi.

Referências Bibliográficas

1. INFARMED, I.P - Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962 - **Regulação geral da Farmácia hospitalar (1962)** [Consultado a 15 de maio de 2022]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068150/decreto_lei_44204-1962.pdf
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Farmácia Hospitalar - Áreas Profissionais - Ordem dos Farmacêuticos**. [Consultado a 2 de junho de 2022]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-hospitalar/>
3. SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE - **Administração Regional de Saúde do Centro, I.P – SNS**. [Consultado a 2 de junho de 2022]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/entidades-de-saude/administracao-regional-de-saude-do-centro/>
4. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Decreto-Lei n.º 22/2012 de 30 de janeiro (Orgânica das Administrações Regionais de Saúde). **Diário da República**. (2012);513–6. Disponível em: <https://files.dre.pt/Is/2012/01/02100/0051300516.pdf>
5. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Decreto-Lei n.º 28/2008. **Diário da República**. (2008); 1ª Série (n.º 38 de 22 de fevereiro de 2008):1182–9. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2016/04/Decreto-Lei-n.-282008.-DR-38-SÉRIE-I-de-2008-02-22.pdf>
6. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Diário da República**, 1.ª série — n.º 64 — 30/03/2017. (2017) (6). Disponível em: <https://files.dre.pt/Is/2017/03/06400/0167301678.pdf>
7. INFARMED, I.P - **Manual do Utilizador Portal RAM – Front Office**. (2022) ;1–120. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2297404/Manual+Utilizador/4b3c33c2-d9c4-47e2-887a-5c68708426f8>
8. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Manual da Farmácia Hospitalar**. (2005); 69. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/MANUAL_FARMACIA_HOSPITALAR/manual.pdf

Anexos

Anexo I - ANEXO X: Modelo de Requisição de Estupefacientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas.

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RETIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º _____ **Anexo X**

Serviços Farmacêuticos do _____

SERVIÇO SALA _____ Código _____

Medicamento (DCI)	Forma farmacêutica	Dosagem	Código		

Nome do doente	Cama/ processo	Quantidade pedida ou prescrita	Enfermeiro que administra o medicamento		Quantidade fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
<i>Total</i>					<i>Total</i>	

Assinatura legível do diretor do serviço ou legal substituto	Assinatura legível do diretor dos serviços farmacêuticos ou legal substituto	Entregue por (ass. legível)
_____	_____	_____
Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Data ____/____/____ N.º Mec. _____
		Recebido por (ass. legível)

		Data ____/____/____ N.º Mec. _____

Boletim n.º 1509 (Exclusivo da INCM, S. A.) **INCM**

Anexo 2 - Modelo de requisição, distribuição e administração de medicamentos hemoderivados.

Número de série 2958433 VIA FARMÁCIA



MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO
(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos*)

HOSPITAL _____
SERVIÇO _____

Médico _____
(Nome legível)

N.º Mec. ou Vinheta _____

Assinatura _____

Data ____/____/____

Identificação do doente
(nome, n.º de identificação civil, n.º do processo, n.º de utente do SNS)

Apor etiqueta autocolante, citógrafo ou outro. Enviar tantos autocolantes, com identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.

QUADRO A

REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (a preencher pelo médico)

Hemoderivado _____ **QUADRO B**
(Nome, forma farmacêutica, via de administração)

Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____

Diagnóstico/Justificação Clínica _____

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º _____ / _____ *(a preencher pelos Serviços Farmacêuticos) **QUADRO C**

Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED

Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____

(*) Exceionalmente, o plasma fresco congelado inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo nos Serviços de Imuno-Hemoterapia.

Recebido ____/____/____ Serviço requisitante (Assinatura) _____ N.º Mec. _____

I. Instruções relativas à documentação: **QUADRO D**

A requisição, constituída por **2 vias (VIA FARMÁCIA e VIA SERVIÇO)**, é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O Quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.

VIA SERVIÇO – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.

VIA FARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. *Exceionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da via farmácia, poderá ser feito pelos Serviços de Imuno-Hemoterapia.*

II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:

a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respetivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante;

b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No Quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).

Despacho n.º 1051/2000 (2.ª série), dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 251, de 30 de outubro de 2000.

Modelo n.º 1804 (Exclusivo da INCM, S. A.) **INCM**

Anexo 3 - Requisição de Vacinas do PNV por parte de Entidades Externas.



SNS SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE



ADMINISTRAÇÃO REGIONAL DE SAÚDE DO CENTRO, I.P.



SERVIÇOS FARMACÊUTICOS ARSC, I.P.

Edição 5 de 04.08.2020

REQUISIÇÃO DE VACINAS DO PNV AO ABRIGO DE PROTOCOLO

Entidade Externa:							
CHNM	Código ARSC	DESIGNAÇÃO da VACINA	Quantidade Requirida	Quantidade Fornecida	Lote	Validade	
10041789	110180025	TUBERCULINA 0,0004 MG/ML SOL INJ FR 1,5 ML ID					
10124726	110180005	VACINA CONTRA DIFTERIA E TETANO SUSP INJ SER 0,5 ML IM (Td DUPLA)					
10010338	110180010	VACINA CONTRA GRIPE SUSP INJ SER 0,5 ML IM SC					
10102523	110180011	VACINA CONTRA HAEMOPHILUS TIPO B 10 µG PO SOL INJ FR IM (Hib)					
10027501	110180012	VACINA CONTRA HEPATITE B 10 µG/0,5 ML SUSP INJ FR 0,5 ML IM (INFANTIL)					
10071921	110180013	VACINA CONTRA HEPATITE B 20 µG/1 ML SUSP INJ FR 1 ML IM (ADULTO)					
10109382	110180028	VACINA CONTRA MENINGOCOCO B - MEN B, SUSP INJ SER 0,5 ML IM					
10118424, 10118050	110180014	VACINA CONTRA MENINGOCOCO C-Men C, SOL INJ-UNIDOSE					
10127430	110180016	VACINA CONTRA O SARAMPO, A PAROTIDITE E A RUBEOLA PO SUSP INJ FR SC (VASPR)					
10118820	110180033	VACINA CONTRA PAPILOMAVIRUS HUMANO (TIPOS 6,11,16,18,31,33,45,52,58) - HPV9					
10067346	110180017	VACINA CONTRA POLIOMIELITE SUSP INJ SER 0,5 ML IM SC (VIP)					
10040648	110180018	VACINA CONTRA TUBERCULOSE (BCG) 0,75 MG PO SUSP INJ FR ID					
10124410	110180029	VACINA DTPa DOSE REDUZIDA (Tdp)a SUSP INJ FR 0,5ML IM					
10124797, 10124815	110180008	VACINA DTPaHibVIP PO SUSP INJ + SUSP INJ SER IM					
10124466, 10124473	110180007	VACINA DTPaVIP SUSP INJ SER 0,5 ML IM					
10124498, 10124480	110180027	VACINA HEXAVALENTE DTPaHibVIP VHB, SUSP INJ SER 0,5 ML IM					
10122294	110180019	VACINA INATIVADA CONTRA RAIVA 2,5 U.I. PO SOL INJ FR IM					
10102886	110180020	VACINA PNEUMOCOCICA POLIOSIDICA CONJUGADA SOL INJ SER 0,5 ML IM (PN 13)					
10022479	110180022	VACINA PNEUMOCOCICA POLIOSIDICA SOL INJ SER 0,5 ML IM SC (PNEUMO 23)					
10107381	110180043	VACINA TETRAVALENTE CONTRA MENINGOCOCO ACW135 Y					

As quantidades requisitadas destinam-se a consumo mensal. Deverão ser preenchidos os campos sombreados desta folha e posteriormente enviada para o mail: servicos.farmacêuticos@arscentro.min-saude.pt

Observações:	REQUISITANTE:	SF ARSCentro
	Nome:	Nome/Nº Mec.
	DATA:	DATA:

Parte II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Figueiredo



Sob orientação da Dra. Capitolina Figueiredo Pinho

Lista de Abreviaturas

ANF: Associação Nacional de Farmácias

COVID-19: *Corona vírus disease 2019*

DCI: Denominação Comum Internacional

FF: Farmácia Figueiredo

FIFO: *First In, First Out*

MM: Medicamentos Manipulados

MSRM: Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

PIC: Preço Inscrito na Cartonagem

PIM: Preparação Individualizada da Medicação

PVP: Preço de Venda ao Público

SWOT: *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

VIH: Vírus da Imunodeficiência Humana

Introdução

A farmácia comunitária corresponde ao primeiro local a que os utentes recorrem com diversas questões de saúde acabando por ser um setor de importância fundamental ao nível dos cuidados de saúde primários. O farmacêutico comunitário, como agente de saúde pública, apresenta um papel cada vez mais visível e focalizado nos utentes tendo uma importância crucial na promoção da saúde e prevenção da doença. (1) A sua atividade profissional transcende-se para além da venda de medicamentos e outros produtos de saúde, possuindo uma capacidade singular no aconselhamento e acompanhamento regular dos utentes.

No âmbito da unidade curricular “Estágio”, o presente relatório foi elaborado sob a forma de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), onde são expostos os pontos fortes e pontos fracos, bem como as oportunidades e ameaças inerentes ao estágio curricular em farmácia comunitária na Farmácia Figueiredo (FF) com início a 28 de fevereiro de 2022 e término a 27 de junho de 2022 com uma duração total de 648 horas, sob orientação da Dra. Capitolina Figueiredo Pinho e colaboração das restantes profissionais integrantes da equipa.

I. Farmácia Figueiredo

A FF, que conta com mais de 90 anos de história, localiza-se na Rua da Sofia, uma das ruas mais simbólicas da baixa de Coimbra, e apresenta vários pisos fundamentais na prestação de diversos serviços de saúde aos utentes. No piso -1, designado de *backoffice*, ocorre a conferência e receção de encomendas, bem como o armazenamento de medicamentos e outros produtos. No piso 0, zona do atendimento, realiza-se o atendimento aos utentes e existem diversos lineares e expositores de acesso ao público. No piso 1 encontram-se expostos produtos excedentes daqueles que estão expostos na zona de atendimento e, para além disso, apresenta um local próprio para a realização de consultas de podologia e determinações bioquímicas. No piso 2 é possível encontrar gabinetes de prestação de serviços ao utente, nomeadamente um gabinete para a realização de consultas de nutrição, podendo também ser utilizado para situações de atendimento personalizado ao utente, e um gabinete próprio para a realização de testes rápidos à COVID-19 (*Corona virus disease 2019*). No piso 3 encontra-se o gabinete da direção técnica, uma copa onde a equipa realiza as suas refeições e um laboratório onde se realiza essencialmente a preparação individualizada da medicação (PIM).

A FF é composta por uma equipa de cinco colaboradoras das quais quatro são farmacêuticas. Tive a oportunidade de trabalhar diretamente com uma equipa de excelência cujas premissas primordiais se baseiam na dedicação, simpatia e profissionalismo para com os utentes.

2. Análise SWOT

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Equipa técnica

A equipa da FF é constituída por cinco elementos, sendo que cada integrante da equipa desempenha um papel crucial para o bom funcionamento da farmácia. Destaco o facto desta equipa me ter acolhido desde o primeiro dia mostrando disponibilidade para esclarecer todas as minhas dúvidas e preocupação constante pela minha aprendizagem, o que me permitiu crescer tanto a nível profissional como pessoal. Para além da elevada experiência profissional, a boa disposição e simpatia foram fundamentais para que me sentisse à vontade com a equipa desde o início do estágio.

2.1.2. Localização e Fidelização

A FF encontra-se situada na baixa de Coimbra, na Rua da Sofia, sendo esta uma localização privilegiada no sentido em que é um local de passagem de diversas pessoas, muito acessível para os utentes independentemente do meio de transporte. Estando situada numa rua muito movimentada da cidade, é de realçar a grande afluência de turistas que recorriam à farmácia. O facto de ser uma farmácia histórica permite que seja maioritariamente frequentada por utentes habituais, principalmente na faixa etária mais idosa. Como a esmagadora maioria se encontra fidelizada na farmácia, beneficiam de uma ficha de utente que apresenta os dados pessoais mais relevantes bem como um histórico de medicação efetuada. A fidelização de utentes acaba por ser um ponto forte uma vez que auxilia no processo de atendimento promovendo uma maior confiança na relação entre o farmacêutico e o utente.

A grande variabilidade de utentes de diferentes faixas etárias, condições socioeconómicas e culturais que recorriam à farmácia, foi essencial para conseguir lidar com diferentes realidades.

2.1.3. Diversidade de tarefas

Ao longo do estágio realizei diversas tarefas essenciais para o bom funcionamento da farmácia. Nos primeiros meses de estágio realizei tarefas inerentes ao *backoffice* desde o processo de receção de encomendas até ao seu armazenamento. No processo de receção de encomendas, podendo estas ser diárias ou instantâneas dos principais armazenistas, bem como encomendas diretas de diversos laboratórios, procede-se à verificação das quantidades de medicamentos enviados, à verificação do preço inscrito na cartonagem (PIC) dos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), verificação do preço de venda ao público (PVP) e o respetivo prazo de validade. Posteriormente, procede-se à arrumação dos medicamentos por ordem alfabética e ordem crescente de dosagem, separando os medicamentos de marca dos medicamentos genéricos. De realçar que os medicamentos são armazenados respeitando a regra FIFO (*First In, First Out*), ou seja, os primeiros medicamentos a entrar são os primeiros medicamentos a sair. Estas tarefas revelaram-se cruciais para a minha aprendizagem pois fiquei a conhecer uma grande diversidade de medicamentos e, para além disso, o facto de saber o local certo de arrumação dos mesmos facilitou o atendimento ao público tornando-o mais rápido e eficiente.

Posteriormente, passei para o atendimento ao público, sendo esta uma tarefa de extrema importância que permitiu pôr à prova os meus conhecimentos. Inicialmente, realizava os atendimentos acompanhada de forma a aprender as melhores técnicas que devia aplicar para realizar um bom atendimento. Após sentir-me mais à vontade ao balcão, comecei a realizar atendimentos de forma mais autónoma, tendo, sempre que necessário, o apoio da equipa para esclarecer as minhas dúvidas no processo de aconselhamento farmacêutico.

2.1.4. Preparação Individualizada da Medicação

O serviço de PIM define-se como “o serviço a partir do qual o farmacêutico organiza as formas farmacêuticas sólidas, para uso oral, de acordo com a posologia prescrita, por exemplo, em um dispositivo de múltiplos compartimentos (ou em fita organizada por toma em alvéolos), selado de forma estanque na farmácia e descartado após a sua utilização”. (2) Apesar deste serviço ser requisitado maioritariamente por idosos uma vez que apresentam regimes terapêuticos complexos e vários medicamentos de utilização crónica, pode também ser adequado a utentes que se esqueçam de tomar a medicação com regularidade ou que possam ser elegíveis pelo farmacêutico. Antes da prestação deste serviço, ocorre a revisão da medicação pelo farmacêutico sendo este um passo crucial pois permite detetar discrepâncias

medicamentosas, duplicações na medicação, doses ou posologias incorretas ou possíveis interações medicamentosas. Após a revisão da medicação, prepara-se um *blister* com os medicamentos para cada utente, seguindo sempre as boas práticas de laboratório (Anexo I). Durante todo este processo, se o farmacêutico encontrar alguma não conformidade, poderá entrar em contacto com o médico responsável para possíveis esclarecimentos. Existe ainda uma dupla verificação realizada exclusivamente por farmacêuticos, prevenindo a ocorrência de erros. (2)

A elaboração da PIM permitiu-me conhecer a importância deste serviço uma vez que auxilia o utente na administração correta de medicamentos, promovendo uma melhor adesão à terapêutica.

2.1.5. Serviço de Troca de Seringas

O Programa de Troca de Seringas resulta da colaboração entre o Ministério da Saúde, através da Comissão de Luta Contra a SIDA e a Associação Nacional de Farmácias (ANF). (3) Este programa visa prevenir a transmissão do Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) e outras infeções transmissíveis por via sanguínea em pessoas com comportamentos de risco devido à utilização de drogas injetáveis. Cada *kit* gratuito é constituído por duas seringas com agulha, dois toalhetes desinfetantes, um preservativo, duas ampolas de água bidestilada, dois filtros, dois recipientes para preparar a substância, duas carteiras de ácido cítrico e um folheto informativo. (4)

A FF é uma das farmácias aderentes a este serviço, o que me permitiu entrar em contacto com esta realidade e perceber o grande impacto que a farmácia comunitária possui na promoção da saúde pública.

2.1.6. Homeopatia, Fitoterapia e Aromaterapia

A FF destaca-se pela ampla variedade de produtos de saúde que apresenta, nomeadamente ao nível da homeopatia, fitoterapia e aromaterapia. A homeopatia é um método terapêutico complementar que reconhece o corpo na sua totalidade. Os medicamentos homeopáticos possuem como principal objetivo fortalecer o sistema imunitário e fomentar a capacidade de resposta por parte do organismo à ocorrência de possíveis infeções. A homeopatia auxilia o organismo tendo por base a premissa que “se trata o semelhante pelo semelhante”. (5) A fitoterapia é também um método terapêutico não convencional que se baseia na utilização racional de plantas medicinais para a prevenção e

tratamento de doenças. De realçar que a utilização de produtos fitoterápicos tem por base três princípios chave, nomeadamente a qualidade, eficácia e segurança. Por último, a aromaterapia consiste numa terapia natural de mistura de óleos essenciais extraídos de diversas plantas aromáticas com o objetivo de harmonizar, equilibrar e promover a saúde do corpo, mente e espírito, melhorando o bem-estar e reduzindo o stress. (6)

Muitos utentes deslocam-se à farmácia à procura deste tipo de produtos e terapêuticas uma vez que notam grandes melhorias após a sua utilização. Apesar desta temática ser abordada em algumas unidades curriculares ao longo do curso, ter a oportunidade de lidar diretamente com estes produtos e aplicar estes conhecimentos de terapias complementares no aconselhamento farmacêutico foi altamente vantajoso para o meu crescimento profissional.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Dimensão da Farmácia

A FF apresenta um espaço físico reduzido, o que pode acabar por influenciar a realização de diversas tarefas. O local de atendimento é constituído por quatro balcões muito próximos, existindo uma menor confidencialidade quando estamos com o utente, podendo ser necessário deslocarmo-nos ao 1º andar de forma a proporcionar mais privacidade no momento de aconselhamento. Para além disso, durante a reposição de medicamentos nas gavetas atrás dos balcões bem como ao nível dos lineares, a limitação de espaço pode atrapalhar o atendimento.

2.2.2. Dificuldade em associar o nome comercial ao princípio ativo

Inicialmente, na minha passagem para o atendimento ao público, senti dificuldades em relacionar o princípio ativo de um medicamento ao seu nome comercial, o que pode ser justificado pelo facto de, ao longo do curso, ser abordada essencialmente a denominação comum internacional (DCI) dos medicamentos. A grande maioria dos utentes que se deslocavam à farmácia conheciam os medicamentos pelo seu nome comercial e acabavam por fazer algumas questões relacionadas com os mesmos. Enquanto estagiária, senti alguma dificuldade em dar uma resposta imediata às questões que me eram colocadas, verificando primeiramente no sistema informático os princípios ativos do medicamento em questão. Contudo, com o contacto contínuo com os medicamentos na sua receção, armazenamento e cedência, esta dificuldade foi sendo ultrapassada.

2.2.3. Stocks errados

A gestão de *stocks* de medicamentos e outros produtos de saúde é uma das grandes tarefas realizadas nas farmácias comunitárias que contribui para o bom funcionamento das mesmas. Por vezes, são detetados erros de *stock* que podem influenciar negativamente a boa gestão da farmácia. A ocorrência destes erros pode prejudicar a farmácia e o próprio utente uma vez que se gasta mais tempo à procura de um determinado produto que pode nem estar disponível. Neste sentido, estes tipos de erros devem ser evitados ao máximo e corrigidos rapidamente.

2.2.4. Medicamentos e Produtos de Uso Veterinário

Uma das grandes dificuldades que senti ao longo do estágio foi no aconselhamento de medicamentos e produtos de uso veterinário. Sempre que me eram solicitados este tipo de medicamentos, necessitava de ajuda da equipa para conseguir identificar o produto em causa e relacionar o mesmo com o tempo de utilização, o peso do animal e possíveis precauções importantes.

O aconselhamento de produtos da área de saúde animal foi um ponto fraco no meu estágio uma vez que não senti ter adquirido conhecimentos suficientes ao longo do curso nesta temática de forma a responder eficazmente às questões que me eram colocadas.

2.2.5. Medicamentos Manipulados

A preparação de Medicamentos Manipulados (MM) corresponde a uma prática inerente à atividade farmacêutica. Contudo, durante o meu período de estágio, a FF não foi solicitada para realizar a preparação deste tipo de medicamentos. Considero, portanto, um ponto fraco do meu estágio uma vez que não consegui contactar diretamente com esta área, não pondo em prática os conhecimentos que adquiri em algumas unidades curriculares ao longo do curso.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Participação em formações

A atividade farmacêutica encontra-se diretamente associada a um acompanhamento permanente dos avanços tecnológicos relacionados com os medicamentos e produtos de saúde, estando, por isso, em constante evolução. A realização de diversas formações promove uma atualização permanente dos conhecimentos em diversas áreas. (7) Desta forma, é possível

realizar um melhor aconselhamento farmacêutico, transmitindo uma maior segurança aos utentes. Durante o meu estágio, tive a oportunidade de assistir a diversas formações acerca de suplementos alimentares, fitoterapia e aromaterapia. Para além disso, assisti ainda a uma formação sobre a contraceção de emergência. Estas formações contribuíram para expandir os meus conhecimentos nestas temáticas, o que acabou por ser muito vantajoso uma vez que consegui aplicar essas valências no atendimento ao público.

2.3.2. Participação no rastreio “Movimento e Peso”

Durante o mês de maio tive oportunidade de participar na realização de um rastreio de “Movimento e Peso”, cujo objetivo primordial consistia em sensibilizar os utentes para a importância da alimentação saudável e atividade física na prevenção de diversos problemas de saúde e sedentarismo, detetando fatores de risco. Este rastreio consistia em realizar dois questionários aos utentes, um que se relacionava com o grau de sedentarismo e outro com hábitos alimentares (Anexo II). Após o utente responder a todas as questões surgia um mapa que avaliava se os parâmetros se encontravam dentro dos valores normais, apresentando, posteriormente, recomendações de melhoria de resultados.

Ter participado na realização deste rastreio mostrou-se muito vantajoso uma vez que pude abordar diretamente este tema com os utentes e esclarecer dúvidas que pudessem apresentar, melhorando as minhas capacidades de comunicação.

2.4. Ameaças

2.4.1. Medicamentos esgotados

Os medicamentos esgotados são sem dúvida uma grande ameaça ao bom funcionamento das farmácias comunitárias, com repercussões negativas para os utentes. Ao longo do estágio presenciei várias situações em que os medicamentos solicitados pelo utente se encontravam esgotados a nível nacional. Esta situação acaba por ser preocupante uma vez que podemos estar perante um utente que faça essa medicação cronicamente e não haja nenhum medicamento equivalente que se possa ceder. Não obstante, presenciei também, em algumas situações, a possibilidade de ceder um medicamento equivalente ao que se encontrava esgotado, contudo, alguns utentes mostravam-se intransigentes quanto à alteração de um medicamento para o outro, baseando-se na premissa que o novo não iria fazer o mesmo efeito terapêutico.

2.4.2. Distância entre farmácias comunitárias

Como foi referido previamente, a FF localiza-se na da Baixa de Coimbra, sendo esta uma zona altamente movimentada. Apesar da boa localização, encontra-se muito próxima de outras farmácias que estão na mesma zona. A proximidade entre as farmácias comunitárias faz com que haja uma maior competitividade entre as mesmas no sentido em que os utentes facilmente se dispersam entre as mesmas, o que acaba por prejudicar a sua fidelização. Apesar da distância entre as farmácias ser uma ameaça, faz com que haja necessidade da equipa se reinventar e inovar de forma a conseguir atrair mais utentes.

Casos Práticos

Caso Prático I

Uma utente do sexo feminino, com cerca de 30 anos, dirige-se à farmácia e queixa-se de um corrimento vaginal há cerca de 3 dias. Após conversar com a utente, referiu que sentia algum prurido e ardor, contudo, o corrimento não apresentava cheiro.

Após a caracterização de todos os sintomas, concluí que a senhora estava perante um quadro de candidíase vaginal. Aconselhei o creme vaginal Candiset[®] 3 dias que contém 20mg/g clotrimazol, um antifúngico, que proporciona um alívio mais imediato dos sintomas. Questionei à senhora se utilizava algum produto de higiene íntima adequado, ao qual me respondeu que utilizava o gel de banho corporal. Apelei à utilização de um produto de higiene íntima adequado uma vez que o pH vaginal é ligeiramente ácido contrariamente ao pH corporal, logo, era fundamental a utilização de um produto apropriado para preservar o equilíbrio da microbiota vaginal. Recomendei ainda a utilização de Libifeme[®] Protect explicando que poderia utilizar várias vezes ao dia, aplicando externamente e lavando bem com água após a utilização. Para além da terapêutica farmacológica, reforcei medidas não farmacológicas que a utente deveria implementar, nomeadamente a utilização de roupa interior de algodão, evitar vestuário muito apertado e evitar a utilização de pensos higiénicos diários.

Caso Prático 2

Uma utente do sexo feminino, na casa dos 20 anos, desloca-se à farmácia e queixa-se que o seu namorado tem dor de dentes e sensibilidade nas gengivas há cerca de 2 dias. Refere que as gengivas estão avermelhadas e que apresenta um abcesso na boca que está a começar

a aumentar. Perguntei à utente se o namorado apresentava febre, úlceras pépticas, hemorragias ativas ou histórico de ulceração ou hemorragia prévia ao qual me respondeu que não. Aconselhei a utilização de Reuxen[®] (8), constituído por naproxeno 250mg, um anti-inflamatório e analgésico, 2 vezes por dia de 12 em 12 horas, de forma a conseguir controlar o processo inflamatório que o senhor apresentava. Para além disso, aconselhei a utilização de Eludril Classic[®] constituído por clorohexidina, com propriedades antibacterianas, para garantir a higienização da boca uma vez que apresentava dificuldade em realizar a higiene bucal por causa da inflamação das gengivas. Alertei a utente que a existência de um abscesso pode indicar a presença de uma infeção bacteriana, sendo necessário recorrer ao dentista de forma a descobrir a causa subjacente. A senhora informou que iria com o namorado ao médico o mais rápido possível.

Caso Prático 3

Utente do sexo feminino, com cerca de 50 anos, desloca-se à farmácia e queixa-se que está com diarreia e mal-estar há cerca de 3 dias. Questionei a utente se apresentava febre, sangue ou muco nas fezes, se possui alguma patologia ou se fez alguma medicação nova recentemente. A senhora respondeu-me negativamente e diz que provavelmente foi alguma coisa que comeu. Aconselhei à senhora Dioralyte[®] saquetas, constituído por glicose, cloreto de sódio, cloreto de potássio e citrato dissódico que vai auxiliar na desidratação uma vez que estimula a absorção de água e eletrólitos no trato gastrointestinal. Referi que a senhora devia dissolver 1 a 2 saquetas em 200mL de água após cada dejeção. Para além disso, aconselhei a toma de Flora Intestinal saquetas orodispersíveis à base de fermentos lácticos vivos BB-12[®] (*Bifidobacterium animalis*) e TH-4[®] (*Streptococcus thermophilus*) coadjuvados com inulina. Recomendei a toma de 1 saqueta por dia, fora das refeições, durante 10 dias de forma a promover a reposição da flora intestinal.

Por fim, reforcei novamente a importância das medidas não farmacológicas, como a ingestão de líquidos, lavar as mãos com frequência e ter cuidado com os alimentos que ingeria, alertando a utente que caso os sintomas persistissem, deveria consultar um médico.

Caso Prático 4

Um senhor com cerca de 40 anos vem à farmácia com diversas receitas e refere que necessita de Entresto[®] (sacubitril 24mg/valsartan 26mg) de uma das receitas e Ezetimiba 10mg de outra receita. Detetei que as prescrições eram de médicos diferentes e que na receita

médica do Entresto[®] encontrava-se também prescrito Atozet[®] (ezetimiba 10mg/atorvastatina 10mg), sendo esta prescrição mais recente que a prescrição da Ezetimiba 10mg. Como se tratava de um utente não fidelizado na farmácia, não consegui aceder ao seu histórico. Nesse sentido, após conversar com o utente sobre a existência de Atozet[®] na prescrição, este referiu que tomava esse medicamento há muito tempo e que ainda tinha em casa, logo, não precisava de levar. Expliquei ao senhor que o Atozet[®] é um medicamento que apresenta na sua constituição a associação de 2 princípios ativos, sendo eles Ezetimiba e Atorvastatina, não havendo necessidade de o utente levar Ezetimiba 10mg da outra prescrição, uma vez que estaria perante uma situação de duplicação da medicação, ou seja, estaria a utilizar 2 medicamentos diferentes com o mesmo princípio ativo, para obter o mesmo efeito o que poderia trazer complicações e potenciar a ocorrência de efeitos secundários.

Após explicar detalhadamente a situação ao utente, aconselhei a não levar a caixa de Ezetimiba 10mg e continuar a tomar a que já tinha em casa, mas era essencial voltar ao médico e resolver esta questão.

Caso Prático 5

Um senhor descola-se à farmácia e refere que a sua esposa tem tido tosse com expetoração, dores de garganta e nariz entupido há alguns dias, sendo que este último poderia ter piorado por causa dos pólenes. Questionei ao senhor se a esposa sofria de diabetes ou asma, ao qual me respondeu que não.

Após analisar os sintomas da senhora, acabei por aconselhar Grintuss[®], um dispositivo médico de origem natural, para o tratamento da tosse com expetoração uma vez que apresenta na sua composição mel, resinas e tanchagem que vão conferir uma ação protetora ao nível da mucosa, acalmado a tosse. Recomendei a toma de 2 colheres de 10mL até 4 vezes por dia. Para as dores de garganta aconselhei as pastilhas Drill[®] que apresentam na sua composição clorhexidina, um antisséptico, e tetracaína, um anestésico local, que ajudam a aliviar a dor de garganta, podendo fazer 4 pastilhas por dia. Por último, para a congestão nasal, aconselhei a utilização do *Spray Nasal Allergoforce* da Pranarom[®], constituído por óleos essenciais que descongestionam e removem o muco acumulado, enquanto impedem a desidratação da mucosa. Relativamente à posologia, aconselhei fazer até 4 pulverizações em cada narina durante 5 dias. Para além disso, reforcei que medidas não farmacológicas deveriam ser adotadas, nomeadamente, garantir uma higiene nasal diária adequada, ingestão de líquidos

que auxiliam na fluidificação da expetoração e evitar locais com muito fumo. Alertei o utente que se os sintomas persistirem deve consultar um médico.

Considerações Finais

A realização do meu estágio curricular na FF foi uma experiência muito enriquecedora e desafiante. Adquiri novos conhecimentos e pude colocá-los em prática, o que foi fundamental para ganhar mais confiança no aconselhamento e na própria capacidade de comunicação com os utentes. Enquanto estagiária numa farmácia comunitária, consegui ter consciência da importância dos farmacêuticos comunitários que desempenham um papel preponderante na prestação de cuidados de saúde à população. Desde conhecimentos na área da gestão até à promoção da literacia em saúde, os farmacêuticos possuem aptidões técnico-científicas e humanísticas de excelência essenciais na vertente preventiva e na vertente da terapêutica.

Por fim, resta-me agradecer a toda a equipa da FF por toda a disponibilidade e motivação que fez com que a minha experiência fosse muito positiva.

Referências Bibliográficas

1. DIÁRIO DA REPÚBLICA 2.^a SÉRIE - Ordem Dos Farmacêuticos - Código Deontológico. (2021);143–59. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/0014300159_469595878620679aa0a805.pdf
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. - Preparação Individualizada de Medicação. Norma Geral. N° 30-NGE-00-010-02. (2018);9–10. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/servicos/qualidade/referenciais-da-qualidade/farmacia-comunitaria/>
3. SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE - Programa de Troca de Seringas [Acedido a 23 de junho de 2022]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2019/11/11/programa-de-troca-de-seringas-2/>
4. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Diário da República** - Portaria n.º 301-A/2016 de 30 de novembro. (2016);(2):4270.
5. ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE HOMEOPATIA – Homeopatia. [Acedido a 23 de junho de 2022]. Disponível em: <https://homeopatas-portugal.pt/ahomeopatia/>
6. International federation of aromatherapists - What is Aromatherapy? [Acedido a 23 de junho de 2022]. Disponível em: https://ifaroma.org/en_GB/home/public_employers/explore_aromatherapy/about-aromatherapy
7. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Desenvolvimento Profissional Contínuo - Formação Contínua. [Acedido a 28 de junho de 2022]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/formacao-continua/desenvolvimento-profissional-continuo/>
8. Reuxen® - **Resumo das Características do Medicamento**. [Acedido a 28 de junho de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

Anexos

Anexo I - Blister dispensador utilizado na PIM.



Anexo II - Mapa de Comportamento Alimentar e Mapa da Forma Física.



Dê peso à sua saúde Serviço de prevenção



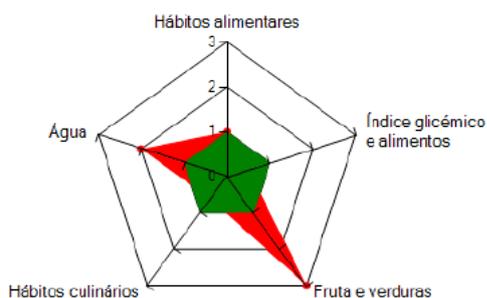
O serviço "Dê peso à sua saúde" realizado pela **Apoteca Natura** em colaboração com **SIMG** (Società Italiana di Medicina Generale) é voltado a promover a consciencialização em relação ao nosso corpo e um comportamento alimentar correto, a fim de prevenir os problemas ligados ao excesso de peso e obesidade.

O questionário inclui:

- a criação do Mapa de Comportamento Alimentar para identificar eventuais erros no estilo de vida e fornecer conselhos personalizados para os corrigir;
- A ficha das Medições Antropométricas para avaliar a distribuição da gordura corporal e as suas evoluções e para identificar eventuais fatores de risco que possam recomendar a intervenção do médico.

Atenção! O questionário não tem qualquer fim de diagnóstico e não substitui de modo algum o parecer do médico.

Mapa del Comportamento Alimentare



Promova a sua Saúde Serviço de prevenção



"Promova a sua Saúde" é um serviço promovido pela **Apoteca Natura** em colaboração com **SIMSE** e **SIMG**, que visa sensibilizar as pessoas para a importância do movimento para evitar problemas relacionados com o sedentarismo. O questionário tem 3 objetivos:

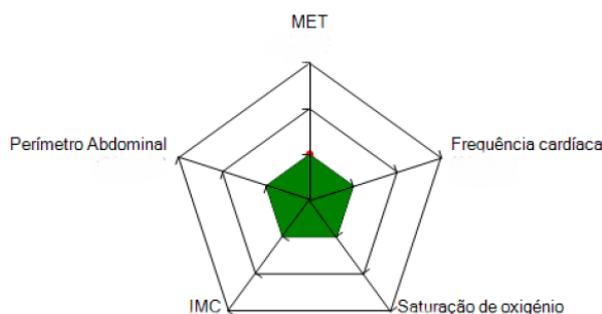
- **Estimar os MET** consumidos durante o dia de acordo com os seus hábitos (o MET é equivalente a um consumo de oxigénio de 3,5 ml por kg de peso corporal, por minuto, e expressa o consumo energético durante o movimento. Para cada atividade, e não exclusivamente para as atividades desportivas, é possível identificar um valor de MET específico para apurar o consumo de energia individual);
- **Identificar o objetivo de MET ideal** fornecendo também aconselhamento de como alcançá-lo;
- **Identificar quaisquer fatores e risco** para a realização de atividade física segura, incluindo a medição da saturação de oxigénio no sangue e a frequência cardíaca com o oxímetro de pulso.

Atenção! O questionário não tem fins de diagnóstico e não substitui, de forma alguma, a opinião do médico.

Fatores de risco para reportar ao médico

Devido ao histórico familiar de Diabetes ou problemas cardiovasculares, recomendamos que consulte o seu Farmacêutico para realizar o questionário para a prevenção cardiovascular da Apoteca Natura.

Mapa da forma física



Parte III

Monografia

“TRATAMENTO DA DEPRESSÃO EM DOENTES COM CANCRO DA MAMA A REALIZAR TERAPIA COM TAMOXIFENO”

Sob Orientação da Professora Doutora

Catarina Alexandra dos Reis Vale Gomes

Lista de Abreviaturas

5-HT: *5-hidroxi-tryptamine* or *Serotonin* (Serotonina)

BRCA1: *Breast Cancer Gene 1*

BRCA2: *Breast Cancer Gene 2*

CDIs: *Carcinoma Ductal in Situ*

CYP450: *Citocromo P450*

DA: *Dopamine* (Dopamina)

DHI: *Drug-Herb Interactions* (Interações Planta-Medicamento)

EDF: *Endoxifen* (Endoxifeno)

EDs: *Endocrine Disruptors* (Disruptores Endócrinos)

EM: *Extensive Metabolisers*

EP: *Embolia Pulmonar*

ER: *Estrogen Receptors* (Recetores de Estrogénio)

ER α : *Alpha Estrogen Receptors* (Recetores de Estrogénio alfa)

ER β : *Beta Estrogen Receptors* (Recetores de Estrogénio beta)

HDL: *High Density Lipoprotein* (Lipoproteína de Alta Densidade)

IL-2: *Interleukine-2* (Interleucina-2)

IM: *Intermediate Metabolisers*

INF- γ : *Interferon-gamma* (Interferão-gama)

NA: *Noradrenaline* (Noradrenalina)

NDT: *N-desmetiltamoxifeno*

NK: *Natural Killer*

PM: *Poor Metabolisers*

PR: *Progesterone Receptors* (Recetores de Progesterona)

RH+: *Recetores Hormonais Positivos*

SERM: *Selective Estrogen Receptor Modulator* (Moduladores Seletivos de Recetores de Estrogénio)

SNC: Sistema Nervoso Central

SNPs: *Single-Nucleotide Polymorphism* (Polimorfismos de Nucleotídeos Simples)

SNRIs: *Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors* (Inibidores não Seletivos de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina)

SSRIs: *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* (Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina)

SVM: Sintomas Vasomotores

TEV: Tromboembolismo Venoso

UM: *Ultra-rapid Metabolisers*

Resumo

Os estrogénios desempenham um papel crucial no desenvolvimento de órgãos e tecidos, na reprodução e na regulação de diversos processos fisiológicos. Por outro lado, estão implicados no desenvolvimento de tumores hormono-dependentes, como o cancro da mama. A terapia hormonal é a mais indicada no tratamento deste tipo de tumores, sendo o tamoxifeno um fármaco cujo mecanismo de ação se baseia na sua ação antagonista seletiva ao nível dos recetores de estrogénio. A grande maioria dos doentes com cancro da mama vai experienciar complicações psiquiátricas, como depressão, principalmente ao longo do primeiro ano após o diagnóstico da doença oncológica.

O principal objetivo desta revisão é avaliar as possíveis interações farmacológicas que ocorrem entre o tamoxifeno e antidepressivos, nomeadamente do grupo dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (SSRIs), bem como possíveis interações não farmacológicas que comprometam o tratamento oncológico, principalmente quando os doentes recorrem a terapias alternativas e complementares com o objetivo de controlar sintomas depressivos.

O acompanhamento regular do doente oncológico é fundamental na monitorização das interações que podem ocorrer, sendo que, nestes doentes, a utilização de SSRIs com forte poder inibidor da CYP2D6 deve ser evitada, dando sempre preferência aos SSRIs com um poder inibitório fraco ou moderado.

Palavras-chave: cancro da mama, tamoxifeno, CYP2D6, depressão, SSRIs, interações farmacológicas, interações não farmacológicas.

Abstract

Estrogens play a crucial role in organ and tissues development, reproduction and in regulation of physiological processes. However, these hormones have also been shown to be involved in the development of hormone-dependent tumors such as breast cancer. Hormone therapy is the most indicated in the treatment of this type of tumors, and tamoxifen is a drug whose mechanism of action is based on its selective antagonist action of estrogen receptors. Most breast cancer patients will experience psychiatric complications, such as depression, mainly during the first year after the diagnosis of the oncological receptors.

The main objective of this review is to evaluate the possible pharmacological interactions that occur between tamoxifen and antidepressants, namely from the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) group, as well as possible non-pharmacological interactions that compromise cancer treatment, especially when patients resort to complementary and alternative therapies to control depressive symptoms.

Regular follow-up of cancer patients is essential in monitoring interactions that may occur, and, in these patients, the use of SSRIs with strong CYP2D6 inhibitory power should be avoided, always giving preference to SSRIs with weak or moderate inhibitory power.

Keywords: breast cancer, tamoxifen, CYP2D6, depression, pharmacological interactions, non-pharmacological interactions.

Sinopse

Em 2020, 2,3 milhões de mulheres foram diagnosticadas com cancro da mama. (1) Apesar de ser o tipo de cancro mais comum no sexo feminino, os tratamentos disponíveis são eficazes, principalmente quando a doença é detetada precocemente.

Quase metade das mulheres com cancro da mama sofrem de depressão, ansiedade ou ambas, sendo mais comum no primeiro ano após o diagnóstico da doença oncológica. (2) A depressão em mulheres com cancro da mama é, muitas vezes, desvalorizada, mas esta doença psiquiátrica está associada a uma menor qualidade de vida e taxa de mortalidade aumentada, sendo crucial tratar a depressão e garantir o sucesso da terapêutica.

O tamoxifeno é um fármaco amplamente utilizado no tratamento do cancro da mama, reduzindo o risco de recorrência e mortalidade associada a este tipo de cancro. Para obter o efeito terapêutico pretendido, a isoenzima CYP2D6 atua sobre este fármaco, o que resulta na formação dos metabolitos ativos. Cerca de 25% das mulheres a realizar tratamento com tamoxifeno também utilizam SSRIs para o tratamento da depressão, sendo necessária uma avaliação cautelosa de interações farmacológicas, uma vez que alguns antidepressivos são inibidores da CYP2D6 e podem diminuir a eficácia do tamoxifeno. (2)

I. Introdução

O cancro da mama tem origem em células da mama que, por um processo proliferativo anormal se dividem excessivamente, formando um nódulo ou tumor. Numa fase inicial é um cancro não invasivo, uma vez que se encontra limitado aos ductos ou lóbulos mamários, não alastrando para os restantes tecidos. Em contrapartida, quando o cancro tem capacidade de expandir para além dos ductos e lóbulos mamários, atingindo outros tecidos e órgãos, torna-se invasivo. (3,4)

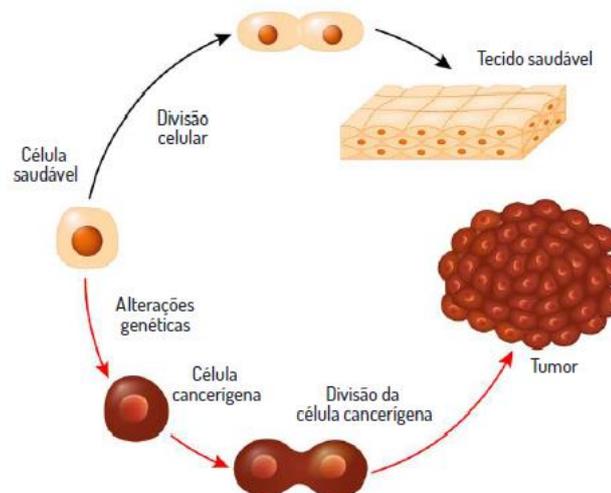


Figura I: Crescimento celular saudável e crescimento celular tumoral. (4)

O cancro da mama afeta tanto homens como mulheres, contudo, é uma doença muito incomum nos homens, representando apenas 1% de todos os cancros da mama. (3) Relativamente às mulheres, é o tipo de cancro mais comum, sendo que, em Portugal, são detetados cerca de 7000 novos casos anualmente e cerca de 1800 mulheres morreram com esta doença em 2020. (5) Apesar de ser um cancro mais comum em mulheres no período pós-menopausa com idade superior a 50 anos, estima-se que 1 em cada 8 mulheres vão ser diagnosticadas com cancro da mama ao longo da sua vida, sendo a probabilidade de não sobreviverem de 1 em 33. (6)

Apesar de não ser conhecida uma causa específica para o cancro da mama, vários fatores se associam a um risco aumentado. Os fatores de risco classificam-se em não alteráveis e alteráveis, sendo que nos primeiros se inclui o sexo (sendo o risco maior no feminino), idade avançada, história reprodutiva (menarca antes dos 12 anos e menopausa após os 55 anos), história pessoal e familiar de cancro da mama, radioterapia prévia a nível local, i.e, na zona do peito e predisposição genética. (3,4) Relativamente à predisposição genética, dá-se destaque à

mutação ao nível do *Breast Cancer Gene 1* (BRCA1) e *Breast Cancer Gene 2* (BRCA2), que codificam proteínas com capacidade de suprimir o desenvolvimento de tumores. Indivíduos portadores desta mutação são mais suscetíveis de desenvolvimento de cancro ao longo da sua vida. (7)

Entre os fatores de risco alteráveis, destaca-se o sedentarismo, excesso de peso ou obesidade, gravidez tardia, terapia hormonal de substituição e consumo de bebidas alcoólicas e tabagismo. (3,4)

Observações comuns, que muitas vezes conduzem ao diagnóstico, são nódulos no peito, alterações na morfologia dos mamilos e alterações na pele da mama. Ao nível do rastreio e diagnóstico do cancro da mama, inicialmente, realizam-se exames físicos, mamografia e ecografia, sendo, em determinados casos, necessário realizar uma ressonância magnética. Caso se verifique a presença de um tumor é necessário caracterizá-lo, sendo essencial realizar uma biópsia. (3) O processo de diagnóstico do cancro da mama tem vindo a evoluir ao longo dos tempos, baseando-se no paradigma de alteração de uma abordagem “*one-size-fits-all*” para uma terapêutica personalizada para cada doente. (8)

2. Terapia hormonal no tratamento do cancro da mama

Após a realização do diagnóstico, a escolha do tratamento depende de diversos fatores, nomeadamente do estadio de desenvolvimento do tumor, do tipo de tumor, bem como da avaliação do risco subjacente. (4) Na atualidade, existem diversas intervenções disponíveis: cirurgia, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal, terapia direcionada e imunoterapia. (9) O presente trabalho tem como principal objetivo estudar a terapia hormonal e as suas interações com fármacos antidepressivos, atendendo à elevada incidência de depressão associada ao cancro da mama.

Alguns tipos de cancro da mama são afetados pela atividade de hormonas, nomeadamente estrogénios e progesterona. As hormonas têm a capacidade de se ligar aos recetores à superfície das células cancerígenas, sendo que a ligação aos recetores de estrogénio é a mais relevante no crescimento celular. A terapia hormonal é indicada apenas em mulheres que apresentem tumores com recetores hormonais positivos (RH+), ou seja, tumores que apresentem recetores de estrogénio (ER) e recetores de progesterona (PR). (10–12) Desta forma, esta terapia vai reduzir os níveis de estrogénio e, conseqüentemente, impedir o crescimento das células tumorais.

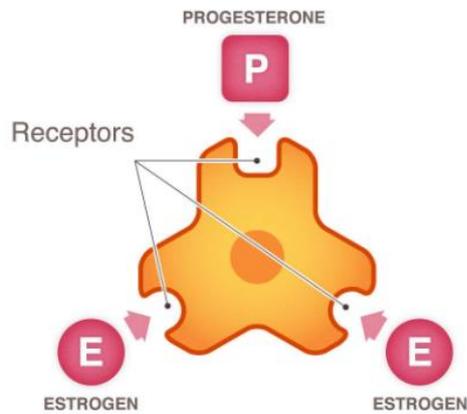


Figura 2: Recetores nas células cancerígenas. (12)

A terapia hormonal pode ser utilizada após intervenção cirúrgica, como terapia adjuvante, de forma a reduzir o risco de recorrência, ou pode ser utilizada previamente à cirurgia, como terapia neoadjuvante, com o objetivo de reduzir a massa tumoral, tornando o tumor operável. A terapia hormonal deve ter uma duração mínima de 5 anos, sendo que uma duração de tratamento superior é indicada para mulheres que apresentem fortes probabilidades de recorrência da doença oncológica. (6,10)

2.1. O caso particular do tamoxifeno: farmacodinamia e farmacocinética

A terapia hormonal tem sido utilizada ao longo de várias décadas, recorrendo à administração de tamoxifeno. Esta terapia é provavelmente a primeira terapia amplamente utilizada no tratamento de cancro da mama em doentes oncológicos que apresentem os recetores endócrinos, mais especificamente, estrogénio e progesterona. (13) O tamoxifeno pode ser utilizado em diversas situações: mulheres com risco muito elevado de desenvolver cancro da mama, mulheres previamente submetidas a uma cirurgia conservadora da mama no tratamento do carcinoma ductal in situ (CDIS), devendo, nestes casos, ter uma duração de tratamento de 5 anos, mulheres com um cancro invasivo RH+ tratado com cirurgia (após intervenção cirúrgica, a duração do tratamento pode variar entre 5 a 10 anos) (10), mulheres que, antes da menopausa, apresentem cancro em estadió inicial ou cancro RH+ disseminado a outros órgãos ou tecidos. Ao longo do tempo tem sido demonstrado o benefício na sua utilização, uma vez que reduz a taxa anual de mortalidade provocada pelo cancro da mama em cerca de um terço e a recorrência em cerca de metade, em mulheres com tumores RH+. (2)

O tamoxifeno é um fármaco com capacidade de bloquear a ligação do estrogénio aos recetores expressos pelas células cancerígenas mamárias, inibindo o seu crescimento celular.

(10) Caracteriza-se como um modulador seletivo dos recetores de estrogénio (SERM) uma vez que, apesar de apresentar uma atividade anti-estrogénica nas células mamárias, possui atividade estrogénica noutros tecidos (tópico abordado com mais detalhe no contexto dos efeitos laterais do tamoxifeno). (10) Em suma, o mecanismo de ação do tamoxifeno tem por base a sua ação antagonista seletiva ao nível dos recetores de estrogénio existentes nas células mamárias, possuindo uma forte complexidade funcional e molecular.

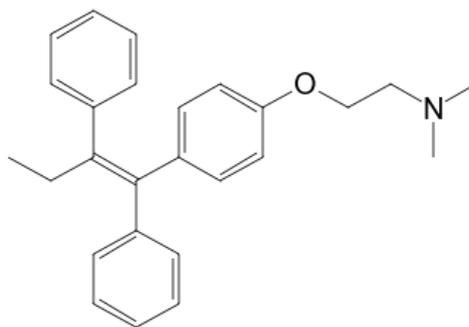


Figura 3: Estrutura molecular do tamoxifeno.

O tamoxifeno é um pró-fármaco, extensamente metabolizado no fígado, pelas isoenzimas do citocromo P450 (CYP450), originando metabolitos ativos mais potentes. A formação dos metabolitos primários baseia-se numa reação catalisada pela isoenzima CYP2D6, com uma contribuição inferior da família CYP3A4. (14,15) Os metabolitos ativos produzidos nesta reação incluem o endoxifeno (4-hidroxi-N-desmetiltamoxifeno) e o 4-hidroxitamoxifeno, sendo que ambos apresentam uma atividade anti-estrogénica 100 vezes mais potente que o composto original. As concentrações séricas de endoxifeno (EDF) são 6-10 vezes superiores às de 4-hidroxitamoxifeno, sendo mais relevante no que concerne à atividade farmacológica. (14,15) Polimorfismos de nucleótidos simples (SNPs) podem condicionar a atividade enzimática destas isoenzimas, sendo que a capacidade de metabolização do tamoxifeno vai variar tendo em conta o genótipo do indivíduo em questão (tópico abordado com mais detalhe no capítulo 3.2.1 “Interações Não Farmacológicas com o Tamoxifeno”). (16)

Uma caracterização do metabolismo do tamoxifeno *in vitro* demonstrou que a CYP3A4/5 é a principal isoforma responsável pela formação de N-desmetiltamoxifeno (NDT), enquanto a formação de 4-hidroxitamoxifeno e EDF é predominantemente catalisada pela CYP2D6 (Figura 4). Outras isoformas CYP parecem desempenhar papéis menos importantes no metabolismo do tamoxifeno *in vitro*. (14)

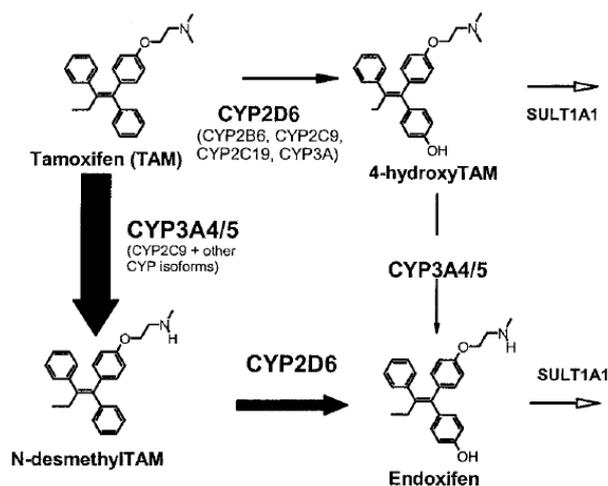


Figura 4: Processo de Biotransformação do tamoxifeno e dos seus metabolitos ativos. (14)

A terapia hormonal tem demonstrado resultados muito positivos na diminuição da taxa de mortalidade em doentes que sofrem de cancro da mama. Contudo, estão descritos diversos efeitos secundários com impacto significativo na qualidade de vida dos doentes e na adesão ao tratamento.

O tamoxifeno é um fármaco SERM, apresentando atividade anti-estrogénica ao nível das células do tecido mamário, mas, atividade estrogénica noutros tecidos, nomeadamente no útero, ossos e fígado.

Os estrogénios são hormonas fundamentais no organismo, desempenhando diversas funções. Existem 2 tipos de ER: Recetores de Estrogénio α (ER α) e Recetores de Estrogénio β (ER β). A atividade estrogénica vai ser diferente tendo em conta o tipo de tecido em que vai atuar, bem como o tipo de recetor que vai ser ativado. Os ER α são expressos no fígado com elevada densidade, enquanto os ER β são expressos maioritariamente nos ovários, pulmões e próstata. No caso da mama, ossos, útero, Sistema Nervoso Central (SNC) e Sistema Cardiovascular, a expressão destes recetores é muito semelhante. (17) Para além da atividade anti-estrogénica no tecido mamário, referida anteriormente, o tamoxifeno apresenta atividade anti-estrogénica a nível do SNC, induzindo uma disfunção termorreguladora no hipotálamo devido à diminuição dos níveis de estrogénio, que se associa a sintomas vasomotores (SVM), como ondas de calor e sudorese excessiva, sendo este um efeito secundário típico na utilização do fármaco. (18) Já ao nível da atividade estrogénica, o tamoxifeno atua no endométrio, estimulando a proliferação das células endometriais e promovendo um risco superior de desenvolvimento de carcinoma endometrial em mulheres a realizar esta terapia farmacológica.

Para além disso, a estimulação das células endometriais está associada à ocorrência de sintomas vulvo-vaginais, nomeadamente sangramento anormal e secreção vaginal, que deverão ser monitorizados. Já a nível hepático, a atividade estrogénica do tamoxifeno induz um aumento dos níveis da Lipoproteína de Alta Densidade (HDL), bem como o aumento dos fatores de coagulação, levando a um maior risco de ocorrência de Tromboembolismo Venoso (TEV) e Embolia Pulmonar (EP). (17)

Como foi mencionado anteriormente, um número significativo de mulheres que realiza terapia hormonal apresenta SVM, possuindo um impacto negativo na qualidade de vida das mesmas. Desta forma, os SVM interferem nas atividades de vida diárias, atividades profissionais e sono, podendo culminar em situações depressivas, fadiga e défice de concentração. Na Tabela I estão presentes algumas estratégias para o tratamento farmacológico deste tipo de sintomas.

Tabela I. Tratamento farmacológico de SVM.

Tratamento de SVM		
Tratamento farmacológico	<u>Antidepressivos</u>	Estima-se uma redução geral de SVM de 70-80% em sobreviventes de cancro da mama. (19) Pensa-se que, à medida que os níveis de estrogénio diminuem, os níveis de noradrenalina (NA) aumentam, promovendo um aumento dos níveis de serotonina (5-HT). (20) Ao promoverem um alargamento da zona térmica neutra, melhoram os SVM. Existem SSRIs com forte poder inibidor da CYP2D6. Neste sentido, podem utilizar-se SNRIs com fraco poder inibidor da CYP2D6, de forma a não comprometer o tratamento com tamoxifeno. (21)
	<u>Anticonvulsivantes</u>	A utilização de uma dose de 900 mg/dia durante 12 semanas reduziu a frequência e severidade dos SVM em cerca de 54%. Este fármaco atua ao nível da modulação dos canais de cálcio dependentes da voltagem no hipotálamo, o que promove uma regulação da temperatura corporal. (19)
	<u>Clonidina</u>	Agonista dos recetores α_2 hipotalâmicos e periféricos. Estes recetores apresentam atividade inibitória pré-sináptica que reduz a libertação de NA ao nível do hipotálamo, levando à vasodilatação e estabilização periférica. Contudo, não é muito utilizada devido à ocorrência de efeitos secundários. (21,22)

Muitas vezes, os efeitos secundários inerentes ao tratamento do cancro da mama são desvalorizados, o que culmina numa não adesão aos tratamentos e, conseqüentemente, falha na terapêutica. (23) Normalmente, as terapias oncológicas são muito agressivas para os doentes, o que os faz procurar produtos naturais de forma a reforçar o seu sistema imunitário (tópico abordado com mais detalhe no ponto 3.2.1 “Interações Não Farmacológicas com o Tamoxifeno). É fundamental monitorizar todos os efeitos adversos que possam ocorrer, de forma a implementar medidas farmacológicas ou não farmacológicas, quando necessário.

3. Depressão em doentes oncológicos

A depressão é uma doença psiquiátrica comum na população, que altera o funcionamento pessoal e social, sendo uma das principais causas mundiais de incapacidade. (24) Estima-se que 3,8% da população mundial sofre de depressão, e o aparecimento desta doença pode estar associado a fatores sociais, psicológicos ou biológicos. (25) Globalmente, a depressão é mais prevalente no sexo feminino (5,1%) do que no sexo masculino (3,6%). (24)

Os doentes que sofrem de cancro podem também sofrer, ao longo da sua vida, comorbilidades psiquiátricas, sendo a depressão uma das principais complicações associadas (embora possa ser uma patologia pré-existente ao diagnóstico do cancro). Diversos fatores contribuem para o desenvolvimento de comorbilidades psiquiátricas, provocando um aumento da sua incidência em doentes oncológicos. (13) A existência de um passado marcado de episódios de ansiedade ou depressão, um fraco suporte social e familiar, condições socioeconómicas, sintomatologia intensa, realização de tratamentos com fármacos específicos, preocupações excessivas associadas ao medo da morte ou recorrência da doença, alteração da imagem do corpo, feminilidade, sexualidade e atratividade são fatores preponderantes no desenvolvimento de distúrbios mentais. (13,26)

A prevalência de depressão em doentes com cancro da mama é de 32,8%, sendo que, 40% dos doentes que sofram recorrência da doença poderão sofrer ansiedade e depressão ao longo da sua vida. (26)

Doentes que estejam a realizar tratamento ou que tenham sido diagnosticados recentemente com este tipo de cancro, podem vivenciar experiências traumáticas, uma vez que esta patologia apresenta um grande impacto ao nível da autoimagem e da sexualidade, podendo levar ao aparecimento de reações psicológicas como negação, raiva e medo. (26) A grande maioria de doentes com cancro da mama apresentam complicações psiquiátricas, nomeadamente depressão e ansiedade, associadas a um sofrimento emocional que reduz a

qualidade de vida. Segundo o artigo “*Prognostic value of depression and anxiety on breast cancer recurrence and mortality: a systematic review and meta-analysis of 282,203 patients*”, foram realizados cerca de 17 estudos coorte, com um total de 282,203 doentes com cancro da mama, com o objetivo de avaliar os efeitos da depressão na diminuição da taxa de sobrevivência à doença oncológica. Estes estudos concluíram que a doença psiquiátrica está associada a um risco de mortalidade aumentado em cerca de 30% em doentes com cancro da mama, sugerindo que a depressão é um importante fator de risco. Diversos fatores estão associados ao aumento da taxa de mortalidade: os doentes que sofrem de distúrbios mentais são mais propensos a desenvolver estilos de vida pouco saudáveis (tabagismo, obesidade, alcoolismo e insónia); (27) para além disso, um doente deprimido, normalmente, está menos disposto a procurar cuidados de saúde adequados e seguir recomendações médicas; (28) por último, o risco aumentado de mortalidade pode estar associado a causas de morte não naturais, especialmente o suicídio. O diagnóstico da depressão após o diagnóstico de cancro da mama está associado a uma pior taxa de sobrevivência comparativamente ao diagnóstico prévio da depressão. Para além disso, em alguns casos, a depressão é desvalorizada face à existência de uma neoplasia, sendo que, quando não devidamente tratada, pode levar a um agravamento das complicações e aumentar o número de hospitalizações. (13,29) Neste sentido, é fundamental proceder a uma deteção e tratamento precoces, de forma a assegurar uma melhor qualidade de vida e taxa de sobrevivência. (27)

Existem estudos que comprovam a existência de uma maior taxa de prevalência de ansiedade e depressão nas mulheres, comparativamente aos homens. Este aspeto pode ser explicado pelo facto destas taxas de prevalência serem também superiores em mulheres saudáveis em comparação a homens saudáveis. Para além disso, o sexo feminino apresenta uma maior tendência para demonstrar uma abordagem mais emocional, contrariamente ao que acontece com o sexo masculino. (30)

3.1. Intervenções farmacológicas no tratamento da depressão em doentes com cancro da mama

O tratamento de distúrbios depressivos tem sido cada vez mais frequente, sendo que a utilização de antidepressivos tem vindo a aumentar nas últimas 3 décadas. (13)

A serotonina (5-HT) é um neurotransmissor que desempenha diversas funções fundamentais no organismo, incluindo a regulação do humor. A ocorrência de alterações na síntese, transporte, libertação e recaptção de 5-HT está associada ao aparecimento de

sintomas negativos como estados de humor depressivos, medo, ansiedade, irritabilidade e solidão. (31)

Os SSRIs são a primeira linha no tratamento da depressão em doentes com cancro da mama devido à sua eficácia e tolerabilidade. Existem outras opções de antidepressivos disponíveis, nomeadamente os SNRIs (Inibidores não Seletivos de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina) e os antidepressivos tricíclicos. Contudo, este último grupo reserva-se para situações de maior gravidade, uma vez que estão associados a mais efeitos secundários e interações farmacológicas. (32) Os SSRIs foram a primeira classe de fármacos antidepressivos a serem desenvolvidos racionalmente, de forma a obter um mecanismo de ação específico e diminuir significativamente alguns efeitos secundários. (33) Estes fármacos foram desenvolvidos para serem mais seguros e mais bem tolerados por parte dos doentes comparativamente aos antidepressivos previamente utilizados. Os SSRIs inibem seletivamente a recaptação de 5-HT, promovendo o aumento do efeito agonista deste neurotransmissor a nível pós-sináptico, sendo muito eficazes na melhoria dos sintomas característicos da depressão. Os fármacos pertencentes a este grupo de antidepressivos possuem mecanismos de ação semelhantes e, contrariamente às outras classes de antidepressivos, não apresentam efeitos ao nível de outras proteínas transportadoras, como transportadores da dopamina (DA) ou da NA. (33)

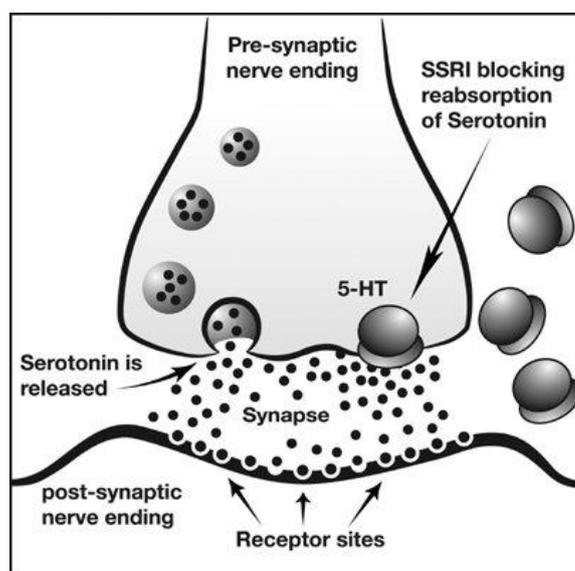


Figura 5: Mecanismo de ação dos SSRIs. (34)

Apesar de apresentarem mecanismos de ação, eficácia e efeitos secundários muito semelhantes, a principal característica que diferencia os SSRIs é de natureza farmacocinética,

ao nível das isoenzimas do CYP450, (como a seguir se explica), uma importante causa de interações farmacológicas e não farmacológicas, com impacto na terapêutica oncológica. (33)

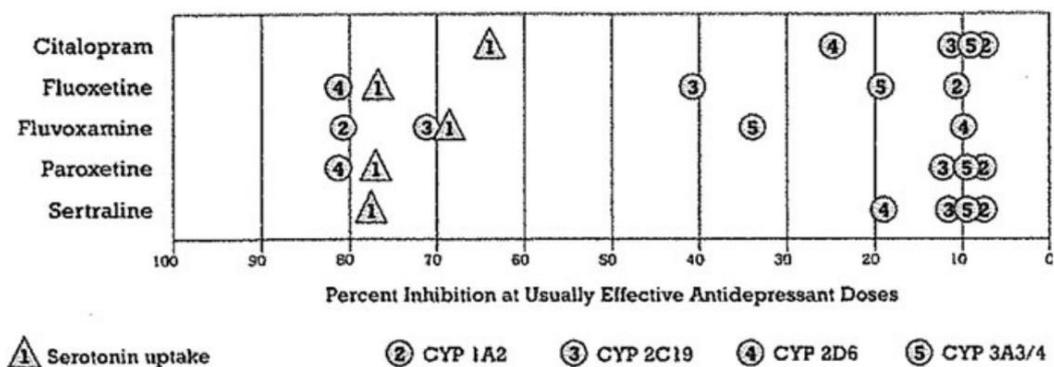


Figura 6: Inibição da Recaptação de Serotonina vs Inibição Enzimática das diferentes isoenzimas CYP. (33)

3.1.1. Interações farmacológicas entre o tamoxifeno e os antidepressivos

Como foi mencionado anteriormente, o tamoxifeno é um pró-fármaco metabolizado pelo CYP450, sendo maior o contributo da isoenzima CYP2D6. Alguns fármacos antidepressivos, nomeadamente os SSRIs, possuem efeitos inibidores das enzimas do CYP450 (13,33) e podem diminuir os níveis de EDF, alterando o perfil de eficácia do mesmo. A análise da interação entre o tamoxifeno e os antidepressivos é fundamental por diversas razões: primeiramente, o tamoxifeno é um fármaco amplamente utilizado, com capacidade de reduzir a mortalidade e a recorrência de cancro da mama; para além disso, os antidepressivos são prescritos com o tamoxifeno por longos períodos de tempo, não só quando a depressão coexiste com a doença oncológica, mas também em situações de instabilidade vasomotora provocada pelo uso de tamoxifeno; por último, esta interação farmacológica, contrariamente ao que ocorre com as restantes interações, não é imediatamente perceptível, resultando na falha da terapêutica. (35)

A Tabela 2 resume as principais características de alguns antidepressivos, nomeadamente SSRIs (sendo a maioria dos antidepressivos utilizados pertencentes a este grupo) e SNRIs, bem como o seu efeito modulador enzimático ao nível do metabolismo do tamoxifeno.

Tabela 2: Principais características de antidepressivos do grupo dos SSRIs e SNRIs.

Antidepressivo		Inibição CYP2D6	Efeito no Metabolismo do Tamoxifeno	Recomendações de utilização
SSRIs	Citalopram (36)	Fraca	Mínimo ou nenhum	Monitorizar
	Escitalopram (37)	Fraca	Mínimo ou nenhum	Monitorizar
	Sertralina (38)	Fraca a Moderada	Dose-dependente (≥ 150 mg/dia diminui as concentrações de EDF)	Monitorizar
	Fluvoxamina (39)	Moderada	Diminui os níveis plasmáticos de EDF	Considerar alternativas mais seguras
	Fluoxetina (40)	Forte	Diminui os níveis plasmáticos de EDF	Evitar
	Paroxetina (41)	Forte	Diminui os níveis plasmáticos de EDF	Evitar
SNRIs	Venlafaxina (42)	Fraca	Mínimo ou nenhum	Monitorizar
	Duloxetina (43)	Moderada	Diminui os níveis plasmáticos de endoxifeno	Considerar alternativas mais seguras

Diversos estudos foram realizados, de forma a avaliar a interação inerente ao uso concomitante de tamoxifeno com diversos antidepressivos. Segundo o artigo “*Tamoxifen and Antidepressant Drug Interaction Among a Cohort of 16.887 Breast Cancer Survivors*”, foi realizado um estudo coorte que avaliou os efeitos clínicos resultantes da interação do tamoxifeno com outros fármacos antidepressivos (paroxetina, fluoxetina, outros SSRIs, tricíclicos) em 16.887 mulheres sobreviventes de cancro da mama. (44)

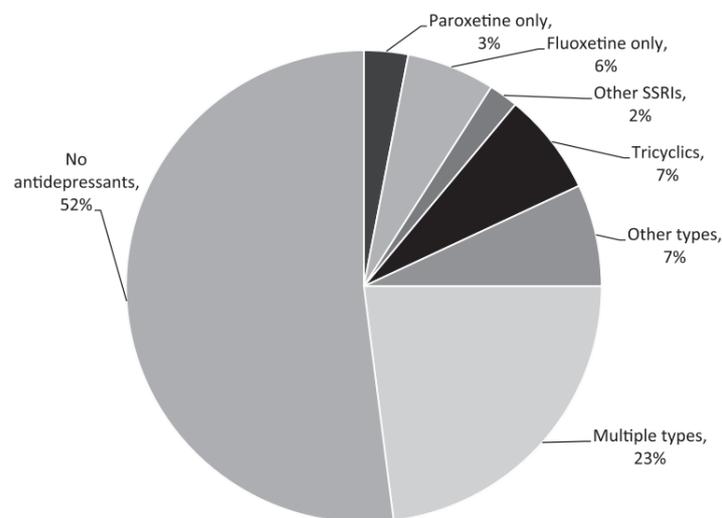


Figura 7: Distribuição da utilização de Antidepressivos no estudo coorte. (44)

Das 16.887, 17,4% desenvolveram cancro da mama posteriormente ao longo dos 14 anos de acompanhamento, 14,9% apresentaram recidivas e 2,5% apresentaram cancro da mama contralateral. Após a avaliação dos resultados, foi concluído que não existe um risco estatisticamente significativo da ocorrência de cancro da mama subsequente à utilização de antidepressivos simultaneamente com tamoxifeno. (44) Contudo, sabe-se que o tratamento simultâneo de tamoxifeno e SSRIs pode estar associado a concentrações de EDF mais baixas, o que pode pôr em causa a eficácia do tratamento do cancro da mama. (35) Neste sentido, sendo esta interação farmacológica uma das mais controversas (diversos estudos realizados concluem não haver um risco aumentado de falha da terapêutica com a utilização de antidepressivos com forte poder inibidor da CYP2D6, enquanto que outros estudos concluem que a sua utilização deve ser evitada) e difíceis de solucionar e, tendo em conta a facilidade com que diversas falhas terapêuticas podem ocorrer, o tratamento da depressão recorrendo a antidepressivos com um forte poder inibidor da CYP2D6, como a fluoxetina, duloxetina e paroxetina em mulheres com cancro da mama deve ser evitado. Os inibidores fracos como o citalopram, escitalopram e venlafaxina, são alternativas preferenciais e mais seguras. (13,35)

3.2. Intervenções não farmacológicas no tratamento da depressão em doentes com cancro da mama

Muitos doentes que sofrem de cancro da mama acabam por experienciar diversos sintomas, desde manifestações provocadas pela própria doença oncológica, até manifestações inerentes à terapêutica farmacológica. Dentro dos sintomas mais comuns, como foi referido anteriormente, destacam-se os SVM, ansiedade, depressão, neuropatia, vômitos e náuseas.

(45) Deste modo, há um aumento da procura de terapêuticas não farmacológicas para o tratamento de sintomas depressivos.

Terapias Alternativas e Complementares

A utilização de produtos naturais tem sido cada vez maior ao longo dos tempos, sendo que, em determinados casos, os doentes podem efetivamente beneficiar deste tipo de produtos. Dentro das terapias alternativas, os doentes oncológicos recorrem maioritariamente à utilização de suplementos vitamínicos (70%), seguindo-se os produtos à base de plantas (26%). (46) Contudo, estima-se que cerca de 46 a 60% das mulheres que utilizam estes produtos naturais, não informam os profissionais de saúde que as acompanham. A utilização de produtos naturais pode apresentar efeitos negativos na terapêutica da doença oncológica, sendo fundamental questionar todos os doentes sobre a possibilidade da toma destes mesmos produtos. Estes suplementos podem ter, na sua composição, constituintes que interagem com diversas terapêuticas oncológicas, como a quimioterapia, a radioterapia e a própria terapia hormonal. (46) Apesar de alguns destes produtos auxiliar no controlo de estados depressivos e de stress, a sua utilização deve ser extremamente cautelosa uma vez que, podem existir contraindicações para mulheres a realizar tratamento do cancro da mama, induzindo a ocorrência de interações prejudiciais. (46,47)

3.2.1. Interações não farmacológicas com o tamoxifeno

Como já foi referido, o tamoxifeno é um pró-fármaco muito utilizado no tratamento do cancro da mama, sendo que, a sua eficácia é fundamental para a obtenção de resultados terapêuticos positivos. Contudo, existem dois pontos primordiais que podem influenciar negativamente a utilização do tamoxifeno levando à falha da terapêutica farmacológica. (48) O primeiro fator que pode condicionar a eficácia do tamoxifeno são os SNPs, que podem modificar a atividade enzimática das isoenzimas CYP, sendo que a capacidade de metabolizar o tamoxifeno vai variar de indivíduo para indivíduo, tendo em conta o seu genótipo da CYP2D6. (15,48) Na Tabela 3 estão descritas as possíveis classificações de fenótipos na população:

Tabela 3: Fenótipos existentes ao nível da população.

Fenótipos	Alelos da CYP2D6	Atividade CYP2D6
“ <i>Poor metabolisers</i> ” (PM)	2 alelos não funcionais	Sem atividade
“ <i>Intermediate metabolisers</i> ” (IM)	1 alelo funcional e 1 alelo não funcional	Atividade reduzida
“ <i>Extensive metabolisers</i> ” (EM)	2 alelos funcionais	Atividade normal
“ <i>Ultra-rapid metabolisers</i> ” (UM)	Múltiplos alelos funcionais	Atividade excessiva

Como consequência da sua fraca atividade CYP2D6, os PM e os IM apresentam concentrações de END muito reduzidas comparativamente aos EM. (49) Contudo, estudos realizados concluíram que os PM e IM a realizar tratamento oncológico com tamoxifeno em doses mais elevadas, de forma a compensar as baixas concentrações de END, conseguiram atingir as concentrações de END pretendidas, sem aumentar a incidência de efeitos adversos e situações de toxicidade. (49)

O segundo fator que pode condicionar a eficácia do Tamoxifeno corresponde à ocorrência de interações Planta-Medicamento (DHI). (48) Tendo em conta que os tratamentos oncológicos são muito agressivos para os doentes, muitas vezes estes recorrem à utilização de produtos naturais por diversos motivos: acreditam que os produtos naturais têm capacidade de eliminar células cancerígenas; tratam sintomas inerentes à doença oncológica; por último, reduzem os efeitos adversos provocados pelos tratamentos oncológicos. (50) Contudo, os doentes muitas vezes não têm consciência das interações problemáticas que podem ocorrer, podendo levar a situações de toxicidade, que comprometem o sucesso terapêutico. Existem diversos mecanismos pelos quais as DHI comprometem a terapêutica farmacológica no tratamento do cancro da mama. Destaca-se a utilização de diversos produtos naturais que apresentam atividade estrogénio-like, plantas com potencial angiogénico e também produtos naturais com efeitos inibidores/indutores ao nível das isoenzimas CYP responsáveis pelo metabolismo do tamoxifeno e consequente efeito terapêutico. (48)

Produtos Naturais com Atividade Estrogénio-Like

Alguns produtos naturais apresentam atividade estrogénio-like, devendo ser evitados por doentes a realizar terapia com tamoxifeno. Para além da atividade estrogénica, estes produtos funcionam também como disruptores endócrinos (EDs), com capacidade de afetar qualquer aspeto funcional do sistema endócrino. A exposição a estes compostos exógenos pode ser muito prejudicial para doentes com cancro da mama, uma vez que existe uma grande semelhança estrutural com hormonas que promovem o crescimento das células mamárias. Desta forma, os EDs promovem o processo de proliferação e diferenciação celular, estimulando a carcinogénese. (48,51)

Plantas com Potencial Angiogénico

A angiogénese é um processo biológico em que novos vasos sanguíneos capilares se formam a partir da vasculatura pré-existente, fornecendo oxigénio e nutrientes necessários aos tecidos. (52) Sabe-se que o desenvolvimento de tumores está diretamente associado a este processo, sendo, por isso, um mediador chave para o desenvolvimento de cancro. Apesar da seleção de plantas com efeito angiogénico ser muito complicada, uma vez que existem plantas que apresentam simultaneamente potencial angiogénico e potencial anti-angiogénico, deve informar-se os doentes oncológicos desta possibilidade, de forma a prevenir um aumento do crescimento tumoral. (48)

Produtos Naturais com efeitos inibidores/indutores das isoenzimas CYP

Como foi referido anteriormente, o tamoxifeno é um pró-fármaco que vai sofrer metabolização a nível hepático, sendo que as principais isoenzimas envolvidas são a CYP2D6 e a CYP3A4. Só após a atuação destas isoenzimas é que se formam os metabolitos primários do tamoxifeno, permitindo alcançar o efeito terapêutico. Contudo, quando os doentes oncológicos recorrem a produtos naturais com propriedades inibidoras/indutoras destas isoenzimas (como por exemplo a valeriana para o tratamento de estados depressivos e de ansiedade, gengibre, aloé, ginseng e soja), ocorre uma redução do efeito do tamoxifeno que leva à inefetividade da terapêutica. (48)

4. Intervenção Farmacêutica

O papel do farmacêutico, quer o comunitário quer o hospitalar, tem-se expandido ao longo do tempo, estando não só centrado no uso racional dos medicamentos, como também no próprio doente e nas suas necessidades. A atividade farmacêutica não se limita à terapia medicamentosa, mas também abrange decisões cruciais relativas à utilização adequada dos medicamentos, nomeadamente na seleção da dose e via de administração mais indicada, tendo em conta o doente em particular. (53)

A oncologia é uma área muito vasta, caracterizada por um elevado grau de complexidade inerente aos fármacos utilizados e à ocorrência de efeitos adversos e situações de toxicidade. Neste sentido, a intervenção farmacêutica é fundamental para garantir uma abordagem mais direcionada e individualizada a cada doente. (54) Os farmacêuticos, inseridos numa equipa de saúde multidisciplinar, desempenham um papel crucial na monitorização da terapêutica farmacológica dos doentes oncológicos e acompanhamento regular dos mesmos, com o objetivo de prevenir a ocorrência de interações farmacológicas e não farmacológicas que comprometam a eficácia e o sucesso da terapêutica oncológica. Cabe ao farmacêutico esclarecer o mecanismo de ação dos medicamentos utilizados e consciencializar os doentes sobre os riscos associados à utilização de diversos produtos naturais, como suplementos alimentares, muitas vezes requisitados na farmácia comunitária.

5. Considerações Finais

O cancro da mama é uma das doenças com mais impacto na sociedade, principalmente nas mulheres, não só por ser uma doença muito frequente, mas também por apresentar repercussões negativas na forma como as mulheres percebem a sua autoimagem, feminilidade e sexualidade. Desta forma, é muito comum as mulheres desenvolverem complicações psiquiátricas, nomeadamente a depressão. Sendo o tamoxifeno um fármaco muito utilizado no tratamento do cancro da mama, é fulcral ter em atenção possíveis interações farmacológicas com antidepressivos, principalmente os SSRIs, que podem influenciar a eficácia da terapêutica, através da redução das concentrações de EDF. Para além das interações farmacológicas, é de realçar a possível ocorrência de interações entre o tamoxifeno e produtos naturais, como suplementos alimentares, que podem pôr em causa o sucesso do tratamento da doença oncológica.

O acompanhamento regular pelos farmacêuticos garante que as interações mencionadas sejam evitadas, promovendo uma melhor educação dos doentes oncológicos, o que leva a resultados terapêuticos favoráveis.

6. Referências Bibliográficas

1. World Health Organization. Breast cancer. (2021) [Acedido a 2 de junho de 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
2. DONNEYONG, Macarius M.; BYKOV, Katsiaryna; BOSCO-LEVY, Pauline; DONG, Yaa-Hui; LEVIN, Raisa; GAGNE Joshua J - Risk of mortality with concomitant use of tamoxifen and selective serotonin reuptake inhibitors: multi-database cohort study. **BMJ**. (2016) ISSN: 1756-1833. Sep 30;354:i5014. doi: 10.1136/bmj.i5014.
3. ESMO - What is Breast Cancer? Let us answer some of your questions. **ESMO Patient Guide Series**. (2018);1–55. Disponível em: <https://www.esmo.org/content/download/6593/114959/1>
4. MSD. Cancro da Mama - Orientações para o doente oncológico. (2020); Disponível em: https://www.cancro-online.pt/wp-content/uploads/2020/06/Manual_CancroMama_12362_v2_pt.pdf
5. WORLD HEALTH ORGANIZATION. PORTUGAL - **Global Cancer Observatory**. Globocan 2020. (2020);501:1–2. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheets.pdf>
6. FERNANDES, Isabel; CORTES, Paulo. Manual de Oncologia SPO Abordagem e tratamento do cancro da mama. **Sociedade Portuguesa de Oncologia**. (2020);81–92.
7. BRCA: The Breast Cancer Gene - **National Breast Cancer Foundation**. [Acedido a 2 de junho de 2022]. Disponível em: <https://www.nationalbreastcancer.org/what-is-brca>
8. MCDONALD, Elizabeth S.; CLARK, Amy S.; TCHOU, Julia; ZHANG, Paul; FREEDMAN, Gary M. - Clinical diagnosis and management of breast cancer. **Journal of Nuclear Medicine**. ISSN: 2159662X. (2016);57:9S-16S. doi: 10.2967/jnumed.115.157834.
9. Breast Cancer Treatment | Treatment Options for Breast Cancer - **American Cancer Society** [Acedido a 12 de junho de 2022]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment.html>
10. Breast Cancer Treatment | Hormone Therapy for Breast Cancer - **American Cancer Society** [Acedido a 12 de junho de 2022]. Disponível em: <https://www.cancer.org/>

cancer/breast-cancer/treatment/hormone-therapy-for-breast-cancer.html

11. VASCONCELOS, Ana Luísa et al. - 100 Perguntas Chave no cancro da mama, 2ª Edição. (2017). **Sociedade Portuguesa de Oncologia** [Acedido a 12 de junho de 2022]. p. 1–97. Disponível em: https://www.sponcologia.pt/fotos/editor2/publicacoes/2_100_mama.pdf
12. Growth of Cancer - **National Breast Cancer Foundation**. [Acedido a 12 de junho de 2022]. Disponível em: <https://www.nationalbreastcancer.org/growth-of-breast-cancer>
13. TORRES AGUIAR, Carlos Clayton; AUGUSTO AGUIAR, João Vicente; GONDIM ROCHA, Marcelo - Treatment of Depression in Patients under Breast Cancer Therapy: Antidepressant-Tamoxifen Drug Interactions. **Journal of Drug Metabolism and Toxicology**. ISSN: 21577609. (2017);08(02):9–11. doi: 10.4172/2157-7609.1000228.
14. JIN, Yan; DESTA, Zeruesenay; STEARNS, Vered et al. - Ward B, Ho H, Lee K-H, et al. CYP2D6 Genotype, Antidepressant Use, and Tamoxifen Metabolism During Adjuvant Breast Cancer Treatment. **JNCI Journal of the National Cancer Institute**. ISSN: 0027-8874. (2005) Jan 5;97(1):30–9. doi: 10.1093/jnci/dji005.
15. Tamoxifen and SSRI or SNRI antidepressants –is there an interaction? Specialist Pharmacy Service. (2018); Disponível em: https://www.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/02/UKMi_QA_tamoxifen_and_interaction_SSRI_SNRI_update_Dec_18.pdf
16. RUDDY, Kathryn J.; DESANTIS, Stephen D.; GELMAN, Rebecca S., WU, Alan H. B., PUNGLIA, Rina S., MAYER, Erica L.; et al. - Personalized medicine in breast cancer: tamoxifen, endoxifen, and CYP2D6 in clinical practice. **Breast Cancer Research and Treatment**. ISSN: 0167-6806. (2013) Oct 24;141(3):421–7. doi: 10.1007/s10549-013-2700-1.
17. PATEL, Hitisha K.; BIHANI, Teeru. - Selective estrogen receptor modulators (SERMs) and selective estrogen receptor degraders (SERDs) in cancer treatment. **Pharmacology and Therapeutics**. ISSN: 1879016X. (2018);186:1–24. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.12.012.
18. LEON-FERRE, Roberto A.; MAJITHIA, Neil; LOPRINZI, Charles L. - Management of hot flashes in women with breast cancer receiving ovarian function suppression. **Cancer Treatment Reviews**. ISSN: 03057372. (2017) Jan;52:82–90. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.11.012.

19. PHUA, Cheryl; BABER, Rodney. - The Management of Menopausal Symptoms in Women Following Breast Cancer: An Overview. **Drugs and Aging**. ISSN: 11791969. (2018);35(8):699–705. doi: 10.1007/s40266-018-0574-y.
20. KRAUSE, Miriam S.; NAKAJIMA, Steven T. - Hormonal and Nonhormonal Treatment of Vasomotor Symptoms. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**. ISSN: 08898545. (2015) Mar;42(1):163–79. doi: 10.1016/j.ogc.2014.09.008
21. MARQUES, Francisca - **Abordagem da síndrome vasomotora , perturbações psíquicas e do sono na menopausa**. (2016). Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Disponível em: <https://hdl.handle.net/10216/86271>
22. QUINTA, André; RIBEIRO, Jorge Cabral; SANTOS RIBEIRO, Américo. Sintomas vasomotores em doentes submetidos a tratamento hormonal. *Acta Urológica*. (2007);19–24.
23. HALE, Michael J.; HOWELL, Anthony; DOWSETT, Mitch; CUZICK, Jack; SESTAK, Ivana - Tamoxifen related side effects and their impact on breast cancer incidence: A retrospective analysis of the randomised IBIS-I trial. **The Breast**. ISSN: 15323080. (2020);54:216–21. doi: 10.1016/j.breast.2020.10.015.
24. CARVALHO, Álvaro. - Depressão e outras perturbações mentais comuns: Enquadramento global e nacional e referência de recurso em casos emergentes. **Direção-Geral da Saúde**. (2018);3–15. Disponível em: <https://www.dgs.pt/ficheiros-de-upload-2013/dms2017-depressao-e-outras-perturbacoes-mentais-comuns-pdf.aspx>
25. World Health Organization. **Depression**. (2021) [Acedido a 26 de junho de 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
26. TSARAS, Konstantinos; PAPATHANASIOU, Ioanna V.; MITSI, Dimitra; VENETI, Aikaterini et al. - Assessment of depression and anxiety in breast cancer patients: Prevalence and associated factors. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**. ISSN: 2476762X. (2018);19(6):1661–9. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.6.1661
27. WANG, Xuan; WANG, Neng; ZHONG, Lidan; WANG, Shengqi et al. -Prognostic value of depression and anxiety on breast cancer recurrence and mortality: a systematic review and meta-analysis of 282,203 patients. **Molecular Psychiatry**. ISSN: 14765578. (2020);25(12):3186–97. doi: 10.1038/s41380-020-00865-6

28. GOODWIN, James S.; ZHANG, Dong D.; OSTIR, Glenn V. - Effect of Depression on Diagnosis, Treatment, and Survival of Older Women with Breast Cancer. **Journal of the American Geriatrics Society**. ISSN: 00028614. (2004) Jan;52(1):106–11. doi: 10.1111/j.1532-5415.2004.52018.x.
29. SANJIDA, Saira; JANDA, Monika; KISSANE, David; SHAW, Joanne et al. - A systematic review and meta-analysis of prescribing practices of antidepressants in cancer patients. **Psychooncology**. ISSN: 10991611. (2016);1016(January):1002–16. doi: 10.1002/pon.4048
30. LINDEN, Wolfgang; VODERMAIER, Andrea; MACKENZIE, Regina; GREIG, Duncan - Anxiety and depression after cancer diagnosis: Prevalence rates by cancer type, gender, and age. **Journal of Affective Disorders**. ISSN: 01650327. (2012);141(2–3):343–51. doi: 10.1016/j.jad.2012.03.025.
31. LIU, Yi; ZHAO, Jingping; GUO, Wenbin - Emotional roles of mono-aminergic neurotransmitters in major depressive disorder and anxiety disorders. **Frontiers in Psychology**. ISSN: 16641078. (2018);9(NOV):1–8. doi: 10.3389/fpsyg.2018.02201.
32. IRARRÁZAVAL O, María Elisa; GAETE G, Leonardo - Elección del mejor antidepresivo en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno: revisión de la evidencia básica y clínica. **Revista médica de Chile**. ISSN: 0034-9887. (2016) Oct;144(10):1326–35. doi: 10.4067/S0034-98872016001000013
33. LOCHMANN, Dee; RICHARDSON, Tara - Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. **Handbook of Experimental Pharmacology**. ISSN: 18650325. (2019);250(2004): 135–44. doi: 10.1007/164_2018_172.
34. LATTIMORE, Keri A.; DONN, Steven M.; KACIROTI, Niko; KEMPER, Alex R.; NEAL JR, Charles R.; VAZQUEZ, Delia M. - Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and effects on the fetus and newborn: A meta-analysis. **Journal of Perinatology**. ISSN: 07438346. (2005);25(9):595–604. doi: 10.1038/sj.jp.7211352.
35. JUURLINK, David - Revisiting the drug interaction between tamoxifen and SSRI antidepressants. **BMJ**. ISSN: 1756-1833. (2016) Sep 30;354(September):i5309. doi: 10.1136/bmj.i5309
36. Resumo das Características do Medicamento - Citalopram Aurovitas. [Acedido a 14 de julho de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

37. Resumo das Características do Medicamento - Escitalopram Alter. [Acedido a 14 de julho de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
38. Resumo das Características do Medicamento - Sertralina Alter. [Acedido a 14 de julho de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
39. Resumo das Características do Medicamento - Fluvoxamina Generis. [Acedido a 18 de julho de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
40. Resumo das Características da Medicamento - Fluoxetina Alter. [Acedido a 14 de julho de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
41. Resumo das Características do Medicamento - Paroxetina Alter. [Acedido a 14 de julho de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
42. Resumo das Características do Medicamento - Venlafaxina Alter. [Acedido a 14 de julho de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
43. Resumo das Cracterísticas do Medicamento - Duloxetina Alter. [Acedido a 14 de julho de 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
44. HAQUE, Reina; SHI, Jiaxiao; SCHOTTINGER, Joanne E.; AHMED, Syed A., et al. - Tamoxifen and Antidepressant Drug Interaction among a Cohort of 16 887 Breast Cancer Survivors. **Journal of the National Cancer Institute**. ISSN: 14602105. (2016);108(3):1–8. doi: 10.1093/jnci/djv337.
45. CONDORELLI, Rosaria; VAZ-LUIS, Ines. - Managing side effects in adjuvant endocrine therapy for breast cancer. **Expert Review of Anticancer Therapy**. ISSN: 17448328. (2018);18(11):1101–12. doi: 10.1080/14737140.2018.1520096.
46. GOSAIN, Rohit; GAGE-BOUCHARD, Elizabeth; AMBROSONE, Christine; REPASKY, Elizabeth; GANDHI, Shipra. - Stress reduction strategies in breast cancer: review of pharmacologic and non-pharmacologic based strategies. **Seminars in**

- Immunopathology**. ISSN: 18632300. (2020);42(6):719–34. doi: 10.1007/s00281-020-00815-y.
47. LOVELACE, Dawn L.; MCDANIEL, Linda R.; GOLDEN, Dwynn. - Long-Term Effects of Breast Cancer Surgery, Treatment, and Survivor Care. **Journal of Midwifery & Women's Health**. ISSN: 15422011. (2019);64(6):713–24. doi: 10.1111/jmwh.13012.
48. CAMPOS, Maria Graça; CUPIDO, Mariana; TAVARES, Raquel; CONSUL, Raquel. - Clinical Outcomes from Tamoxifen Drug-herb Interactions. **International Journal of Clinical Pharmacology & Pharmacotherapy**. ISSN: 24563501. (2018) Aug 8;3(2). doi: 10.15344/2456-3501/2018/140.
49. SANCHEZ-SPITMAN, Anabel et al. - Tamoxifen pharmacogenetics and metabolism: Results from the prospective CypTAM study. **Journal of Clinical Oncology**. ISSN: 15277755. (2019);37(8):636–46. doi: 10.1200/JCO.18.00307.
50. JESUS, Nuno R et al. - Oncological Patients Under Therapy and Potential Risks Associated to Interactions with Natural Products for Constipation Relief. **International Journal of Clinical Pharmacology & Pharmacotherapy**. (2016);1(2):1–5. doi: 10.15344/2456-3501/2016/117.
51. ROCHA, Priscilla; OLIVEIRA, Valdiane; VASQUES, Christiane et al. - Exposure to endocrine disruptors and risk of breast cancer: A systematic review. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**. ISSN: 18790461. (2021);161. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103330.
52. LI, Tinglu; KANG, Guangbo; WANG, Tingyue; HUANG, He. - Tumor angiogenesis and anti-angiogenic gene therapy for cancer (Review). **Oncology Letters**. ISSN: 17921082. 2018;16(1):687–702. doi: 10.3892/ol.2018.8733.
53. SOUSA, Rita Isabel. - **Cuidados Farmacêuticos no Doente Oncológico**. Universidade Fernando Pessoa Faculdade de Ciências da Saúde; Porto, (2010). TCC:66. Disponível em: http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/1613/2/MONO_14295.pdf
54. PALUTEIA, Inês. - **O Papel do Farmacêutico em Oncologia**. Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. (2017). Universidade de Lisboa, Faculdade de Farmácia. Disponível em: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/36027/1/MICF_Ines_Patuleia.pdf