

Daniela Filipa dos Santos Valença

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “ Intercetando a Iniciação, Promoção e Progressão do Carcinoma da Mama: O Papel de uma Dieta *Vegan*” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dr. José Manuel Almeida Sousa, Doutora Marília João Rocha e do Professor Doutor Fernando Ramos e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Daniela Filipa dos Santos Valença

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Intercetando a iniciação, promoção e progressão do carcinoma da mama: O papel de uma dieta *vegan*” referentes à unidade curricular “Estágio”, sob orientação do Dr. José Manuel Almeida Sousa e da Dr.<sup>a</sup> Marília João Rocha e do Professor Doutor Fernando Ramos apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Daniela Filipa dos Santos Valença, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº2013141404, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Intercetando a iniciação, promoção e progressão do carcinoma da mama: O papel de uma dieta *vegan*” apresentados 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, 16 de julho de 2018.

Daniela Filipa dos Santos Valença

## **Agradecimentos**

Primeiramente, gostaria de agradecer ao Professor Doutor Fernando Ramos por toda a disponibilidade e acessibilidade que demonstrou ao longo deste percurso.

Gostaria, também, de agradecer à Doutora Marília João Rocha por nunca perder o gosto por ensinar e pela preocupação demonstrada e acompanhamento constante ao longo do período de estágio em Farmácia Hospitalar.

Seguidamente, queria agradecer ao Doutor Almeida Sousa e restantes colegas por colocarem sempre a minha aprendizagem em primeiro plano e por me receberem de braços abertos e confiarem nas minhas capacidades.

Queria deixar, ainda, o meu agradecimento às minhas amigas e colegas de curso Débora, Liliana, Patrícia G. e Patrícia S., pelo sentido de partilha e solidariedade e pelo apoio e força que me transmitem.

Por fim, resta-me agradecer à minha família, especialmente à minha mãe, ao meu pai, ao meu irmão e à minha avó por acreditarem em mim indefinidamente e por fazerem de mim uma pessoa mais sorridente, mais dinâmica, mais confiante e, continuamente, mais ambiciosa e motivada.

## ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	1
RESUMO .....	3
ABSTRACT .....	5
<b>CAPÍTULO I</b>	
1. Introdução.....	7
2. Análise SWOT.....	8
2.1. Pontos Fortes .....	8
2.1.1. Integração em equipa altamente competente.....	8
2.1.2. Sistema de gestão e organização interna .....	8
2.1.3. Prestação de serviços farmacêuticos diferenciados.....	8
2.1.4. Divulgação à comunidade.....	9
2.1.5. Protocolos colaborativos com diferentes instituições.....	9
2.1.6. Delegação de tarefas de <i>back-office</i> .....	9
2.2. Pontos Fracos .....	10
2.2.1. Sazonalidade.....	10
2.2.2. Pouco contacto com determinadas áreas.....	11
2.2.3. Dificuldade na associação DCI/nome comercial .....	11
2.3. Oportunidades .....	12
2.3.1. Desenvolvimento de capacidades de comunicação e autonomia.....	12
2.3.2. Cartão Saúde .....	12
2.3.3. Participação em formações .....	12
2.3.4. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de dispensa exclusiva em farmácia	13
2.3.5. Remuneração adicional pelo aumento da quota de medicamentos genéricos (MG) .....	13
2.4. Ameaças.....	13
2.4.1. Concorrência no setor farmacêutico .....	13
2.4.2. Situação económica atual e preocupações crescentes do utente .....	14
2.4.3. Impossibilidade de resposta às necessidades do utente .....	14
3. Conclusão.....	15
<b>CAPÍTULO II</b>	
1. Introdução .....	17
2. Farmácia Hospitalar .....	18
2.1. Atividade Farmacêutica.....	18
2.2. Serviços Farmacêuticos .....	18
3. Análise SWOT .....	19
3.1. Pontos Fortes .....	19
3.1.1. Farmacêutico Hospitalar como profissional de saúde multidiferenciado .....	19

3.1.2. Integração de uma equipa altamente qualificada e colaborante.....	20
3.1.3. Conhecimentos adquiridos no setor de Farmacotecnia e Controlo Analítico .....	21
3.1.4. Conhecimentos adquiridos no setor da Distribuição .....	22
3.1.5. Incorporação de sistemas semi-robotizados na distribuição de medicamentos.....	23
3.2. Pontos Fracos .....	24
3.2.1. Fraco envolvimento com o doente .....	24
3.2.2. Falta de formação orientada para a prática hospitalar .....	24
3.2.3. Estágio muito baseado numa componente observacional.....	24
3.3. Oportunidades .....	25
3.3.1. Evolução da Profissão Farmacêutica – Reconciliação Terapêutica.....	25
3.3.2. Contribuição para o alargamento das valências e cuidados prestados ao doente oncológico.....	26
3.3.3. Melhoramentos a nível da consulta farmacêutica.....	27
3.3.4. Melhoramentos relacionados com o sistema informático e com procedimentos operacionais.....	27
3.4. Ameaças.....	28
3.4.1. Desvalorização da profissão farmacêutica .....	28
<b>CAPÍTULO III</b>	
1. Introdução .....	31
2. Metodologia .....	32
3. Cancro da Mama .....	32
4. Diagnóstico .....	32
5. Tratamento .....	33
6. Fatores de risco modificáveis e prevenção do CM.....	34
7. Impacto da aplicação de uma dieta <i>vegan</i> aleada a exercício físico na melhoria do prognóstico.....	35
7.1. Relação entre consumo de produtos animais e níveis circulantes de IGF-I .....	35
7.2. Gorduras saturadas e ácidos gordos <i>trans</i> .....	37
7.3. Formação de compostos carcinogénicos durante o processo de cozedura da carne..	37
7.4. O papel da atividade física regular .....	38
8. Componentes essenciais a incluir numa dieta <i>vegan</i> e a sua atividade.....	39
8.1. Vegetais crucíferos .....	39
8.1.2. Brócolos .....	40
8.2. Cogumelos .....	44
8.2.1. Caracterização de fitoquímicos anti-aromatase em cogumelos brancos.....	45
8.2.2. Estudos de proliferação celular .....	46
8.2.3. Estudos <i>in vivo</i> .....	46
8.3. Sementes de linhaça .....	47
8.3.1. Atividade antiproliferativa dos lignanos <i>in vitro</i> .....	48

8.3.2. Atividade antimetastática dos lignanos <i>in vitro</i> .....	49
8.3.3. Redução de biomarcadores de risco mediada por lignanos .....	51
8.4. Soja.....	53
8.4.1. Consumo de soja, sobrevivência e risco de recorrência .....	54
8.4.2. Diminuição da metilação do DNA dos genes oncosuppressores BRCA1 e BRCA2 mediada pelos fitoestrogénios da soja .....	55
8.5. Nozes e outros frutos secos ricos em fibra .....	55
8.5.1. Associação entre o consumo de fibra e o aparecimento de alterações benignas do tecido mamário .....	56
8.5.2. Atividade anti-proliferativa das nozes .....	56
8.6. Algas.....	57
8.6.1. <i>Mekabu</i> .....	57
8.6.2. <i>Gim</i> .....	58
8.6.3. <i>Alaria esculenta</i> .....	58
9. Considerações Finais.....	60
BIBLIOGRAFIA .....	63
Anexo 1. Cronograma de Estágio .....	71
Anexo 2. Ciclo de Melhoria Contínua PDCA (Plan, Do, Check, Act).....	72
Anexo 3. Análise SWOT .....	73
Anexo 4. Boas práticas a observar, no que é respeitante ao pessoal e a instalações e equipamentos, na preparação de medicamentos manipulados em farmácia hospitalar (Portaria nº594/2004, de 2 de junho).....	74
Anexo 5. Trabalho desenvolvido no âmbito do estágio com o objetivo da apresentação da unidade de Radiofarmácia do setor de Farmacotecnia às colegas de estágio .....	75
Anexo 6. Avaliação da Preparação em Radiofarmácia .....	79
Anexo 7. Circuito de produção de preparações citotóxicas e imunomoduladoras na UPC .	80
Anexo 8. Avaliação da Preparação de ciclos de quimioterapia .....	81
Anexo 9. Avaliação da distribuição de medicamentos.....	84
Anexo 10. Via da farmácia de impresso de requisição, distribuição e administração de medicamentos hemoderivados .....	89

## **ABREVIATURAS**

**AG** – Ácidos Gordos

**AL** – Ácido Linoleico

**ALDH** – Aldeído Desidrogenase

**ALE** – Ácido Linolénico

**Aq** – Fração Aquosa

**BBD** – Alterações Proliferativas Benignas da Mama

**cAL** – Ácido Linoleico Conjugado

**cAL** – Ácido Linoleico Conjugado

**CHUC** – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

**CM** – Cancro da Mama

**CSC** – Células Estaminais Cancerígenas

**DCI** – Designação Comum Internacional

**DNA** – Ácido Desoxirribonucleico

**EA** – Fração Orgânica

**ED** – Enterodiol

**EL** – Enterolactona

**FC** – Farmácia Comunitária

**FH** – Farmacêutico Hospitalar

**GC-MS** – Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectroscopia de Massa

**HAA** – Aminas Aromáticas Heterocíclicas

**HER-2** – Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano Tipo 2

**IGF-I** – Fator de Crescimento Semelhante à Insulina Tipo I

**IGFBP-1** – Proteína de Ligação 1 do Fator de Crescimento Semelhante à Insulina Tipo I

**IGFBP-2** – Proteína de Ligação 2 do Fator de Crescimento Semelhante à Insulina Tipo I

**IGFBP-3** – Proteína de Ligação 3 do Fator de Crescimento Semelhante à Insulina Tipo I

**LDP** – Lignanos Derivados das Plantas

**MaSC** – Células Estaminais da Glândula Mamária

**MAT** – Matairesinol

**MB** – Membrana Basal

**MEC** – Matriz Extracelular

**MG** – medicamentos genéricos

**MMP** – Metaloproteinases da Matriz

**MNSRM** – medicamentos não sujeitos a receita médica



**MNSRM-EF** – medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia

**NOD/SI** – Não Obesas Diabéticas/Severamente Imunocomprometidas

**PA** – princípio ativo

**PV** – prazo de validade

**RE** – Recetores de Estrogénio

**RP** – Recetores de Progesterona

**SDG** – Diglicosídeo de Secoisolariciresinol

**SEC** – Secoisolariciresinol

**SEF** – serviços farmacêuticos

**SEF** – serviços farmacêuticos

**SF** – Sulfurafano

**SGICM** – Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento

**UPC** – Unidade de Preparação de Citotóxicos

## RESUMO

O presente documento é constituído por três capítulos, e tem em vista relatar a minha experiência, no âmbito da Unidade Curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, na Farmácia Almeida Sousa, na Figueira da Foz, e no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), bem como apresentar a Monografia intitulada de “Intercetando a iniciação, promoção e progressão do carcinoma da mama: O papel de uma dieta *vegan*”, segundo a ordem descrita.

O capítulo I, referente à Unidade Curricular “Estágio” em Farmácia Comunitária (FC), escrito sob a forma de uma análise SWOT, destina-se a proceder à exposição dos pontos fortes (*Strengths*) do percurso, tanto pessoais quanto institucionais, dos pontos fracos (*Weaknesses*) superados, das oportunidades (*Opportunities*) de desenvolvimento de competências e de aumento de rentabilidade e de diferenciação do farmacêutico no âmbito da FC, e, finalmente, das ameaças (*Threats*) crescentes para a FC como um negócio e como um serviço prestado à comunidade.

O capítulo II, referente à Unidade Curricular “Estágio” em Farmácia Hospitalar, tem o intuito de relatar o meu percurso no CHUC.

O CHUC é uma infra-estrutura altamente inclusiva constituída a 1 de abril de 2011, no âmbito do Decreto-Lei nº30/2011, de 2 de Março, resultante da fusão dos Hospitais da Universidade de Coimbra, do Centro Hospitalar de Coimbra e do Centro Hospitalar Psiquiátrico de Coimbra. Esta medida surgiu com vista a articular sinergicamente os distintos níveis organizacionais internos, conseguindo uma otimização das atividades assistenciais pelo desenvolvimento de programas interinstitucionais de melhoria de eficiência e, consequentemente, uma rentabilização favorável dos recursos humanos e financeiros.

Será feita uma análise SWOT com base em quatro pontos-chave:

- I. Visão global do circuito do medicamento;
- II. Focalização da atividade farmacêutica no doente;
- III. Desenvolvimento de competências de comunicação;
- IV. Aplicação prática de conhecimentos teóricos no estágio.

No terceiro e último capítulo, apresentarei a monografia intitulada de “Intercetando a iniciação, promoção e progressão do carcinoma da mama: O papel de uma dieta *vegan*”.

O cancro da mama é o tipo de cancro mais comum entre as mulheres, correspondendo à segunda maior causa de morte por cancro, no sexo feminino. Em Portugal, são detetados anualmente cerca de 5.000 novos casos de cancro da mama, sendo uma doença que tira a vida a cerca de 1.600 mulheres todos os anos.

O objetivo do presente capítulo é o de demonstrar a influência que uma dieta *vegan* pode ter na iniciação, promoção e progressão da doença, não depreciando a necessidade de acoplar esta forma de alimentação à prática regular de exercício físico. Mais concretamente, pretende-se demonstrar a atividade relevante de inúmeros componentes de alimentos que constituem os alicerces de uma dieta à base de plantas, nomeadamente, vegetais crucíferos, em particular, brócolos, cogumelos, sementes de linhaça, nozes e algas. Pretende-se, por isso, fazer uma reflexão das medidas tomadas perante os doentes no âmbito do seu acompanhamento nutricional, sendo de interesse fazer a recolha e exposição dos dados acima referidos, na perspetiva de que este contributo possa vir a assistir a redução da inflação destes indicadores de doença, que tanto causam transtorno e calamidade na população em geral.

**Palavras-chave:** farmacêutico, medicamento, utente, doente, cancro, mama, risco, vegetais, brócolos, cogumelos, linhaça, nozes, algas.

## ABSTRACT

The following document is made up of three chapters, and aims to state my experience within the scope of the Curricular Unit “Estágio” of the Master’s Degree in Pharmaceutical Sciences in “Farmácia Almeida Sousa” in Figueira da Foz and also in The Coimbra Hospital and University Centre (CHUC), as well as present the Master’s Thesis entitled “Intercetando a iniciação, promoção e progressão do carcinoma da mama: O papel de uma dieta *vegan*”, according to the depicted order.

Chapter I, relating to the Curricular Unit “Estágio” in Community Pharmacy, written in the form of a SWOT analysis, it is intended to expose the Strengths of my journey, from a personal and an institutional point of view, Weaknesses overcome, Opportunities to develop skills and to increase profitability and promote the differentiation of the pharmacist within the scope of the Community Pharmacy, and, finally, the rising Threats to the Community Pharmacy as a business and as a service to the community.

Chapter II, relating to the Curricular Unit “Estágio” in Hospital Pharmacy, aims to recount my journey in CHUC.

CHUC is an extremely inclusive infrastructure acquired on the 1<sup>st</sup> of April of 2011, under the scope of Decree-Law n°30/2011 of March 2<sup>th</sup>, as a result of the fusion of The Coimbra University Hospital, The Coimbra Hospital Centre and The Coimbra Psychiatric Hospital Centre. This action was taken in order to synergistically articulate the distinct inner organizational levels, allowing an optimization of the assistance of care activities by the development of interinstitutional programs targeted to improve the efficiency and, consequently, favour the profitability of the human and financial resources (CHUC, 2018; Ministério da Saúde, 2011).

A SWOT analysis will be made based on four key points:

- I. Global vision of the medicine circuit;
- II. Focalization of the pharmaceutical activity on the patient;
- III. Development of communication skills;
- IV. Practical application of theoretical knowledge.

In the third and final chapter, I shall be presenting the Master’s Thesis entitled “Intercetando a iniciação, promoção e progressão do carcinoma da mama: O papel de uma dieta *vegan*”.

Breast cancer is the most common type of cancer between women, corresponding to the second biggest cause of death from cancer of the female gender. In Portugal, 5.000 new cases of breast cancer are detected annually, taking the life of 1.600 women every year.

The goal of the following chapter is to demonstrate how a vegan diet can impact the initiation, promotion and progression of the disease, not depreciating the importance of attaching this form of nutrition with the regular practice of physical exercise. More specifically, I seek to demonstrate the immensely valuable activity of various components of foods that make the cornerstones of a plant-based diet, namely, cruciferous vegetables like broccoli, mushrooms, flaxseed, walnuts and seaweed. Therefore, I aim to reflect on the measures taken before the patients in concern to their nutritional follow-up, being my interest to collect and exhibit the data mentioned in the hope that my contribution can help to bring down these indicators of disease, that cause so much disturbance and calamity in the general population.

**Keywords:** pharmacist, medicine, patient, sick, cancer, breast, risk, vegetables, broccoli, mushrooms, flax, walnuts, seaweed.

## **CAPÍTULO I**

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

FARMÁCIA ALMEIDA SOUSA

## **I. Introdução**

A Farmácia Almeida Sousa situa-se na Avenida do Brasil, localização privilegiada dado que percorre a marginal da Figueira da Foz, ficando junto ao mar, numa zona de grande movimento comum a diversas infraestruturas célebres e reconhecidas que geram afluência à farmácia, congruente com os circuitos pedonais urbanos mais percorridos da cidade.

Exerce um horário alargado, das 9h às 21h de segunda a sábado, o que se pode tornar, eventualmente, um fator determinante na escolha do utente, dada a disponibilidade que assim lhe é apresentada. Em época balnear, está aberta sete dias por semana, adotando a agenda das 10h à 13h e das 15h às 19h apenas aos domingos, sendo que o fluxo horário se mantém para os restantes dias da semana.

A farmácia encontra-se na proximidade de áreas residenciais habitadas maioritariamente por idosos, constituindo este grupo etário a grande maioria da clientela abrangida. Dito isto, não deixa de servir uma população vasta e distinta pertencente a diferentes faixas etárias, com múltiplo poder socioeconómico e diversos níveis de literacia, havendo a necessidade de moldar a abordagem e a postura adotada no momento do atendimento em função do utente que requer os nossos serviços.

De forma análoga, a disposição e a própria seleção dos produtos nos lineares é feita em função da preferência e das necessidades do utente, verificando-se uma boa gestão do espaço e das zonas quentes, de forma a interpelar a atenção do utente, induzindo-lhe o desejo de compra.

O espaço de montra é bastante extensivo, de maneira que é fortemente dinamizado, instigando o utente a entrar, sendo o espaço interior da sala de atendimento bem gerido e amplo, com uma só góndola central, que atrai e estimula o cliente para a compra, sem dificultar ou bloquear de forma alguma a trajetória do utente ao balcão. A grande maioria dos produtos encontra-se exposto para cima da linha da cintura, dando-se grande valor à sua visibilidade, estando os produtos dispostos por categorias, o que facilita a condução do foco de atenção do utente para o que procura, assim como auxilia a prestação de aconselhamento farmacêutico por parte do profissional de saúde.

## **2. Análise SWOT**

### **2.1. Pontos Fortes**

#### **2.1.1. Integração em equipa altamente competente**

A equipa técnica da Farmácia Almeida Sousa é constituída por pessoal altamente formado, que muito impulsionou o meu crescimento, tanto a nível profissional como a nível pessoal, ao longo do período de estágio. Dada a responsabilidade envolvida no ato da cedência de medicamentos e produtos farmacêuticos, a competência técnica e o profissionalismo com que este é executado, determinam a qualidade perspectivada pelo utente. Consequentemente, a minha integração nesta equipa dinâmica motivou a moldagem e a aplicação prática do conhecimento pré-adquirido através das faculdades previamente desenvolvidas ao longo do curso, com o intuito de melhor corresponder às imposições e solicitações da comunidade, tendo a harmonia, união e espírito de entreajuda entre os diferentes membros da equipa ocasionado um ambiente propício à aprendizagem e ao meu desenvolvimento profissional.

#### **2.1.2. Sistema de gestão e organização interna**

A existência de sistemas de gestão e organização dos medicamentos e produtos farmacêuticos a nível interno, garante uma maior eficiência e segurança no ato da dispensa, assegurando que a localização do produto é facilmente detetada, e que este se encontra acessível, diante dos produtos da mesma categoria, auxiliando o atendimento e aconselhamento individualizados, em função das necessidades do utente.

#### **2.1.3. Prestação de serviços farmacêuticos diferenciados**

A Farmácia Almeida Sousa apresenta um vasto leque de serviços prestados ao público, que asseguram a valorização da intervenção farmacêutica por parte do utente, que, por sua vez, demonstra disponibilidade monetária para dispensar em cuidados farmacêuticos.

Dispõe de um gabinete individualizado, onde se realizam a maioria dos serviços prestados à comunidade, tais como a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, entre eles, a glicémia, o colesterol total e a pressão arterial, e a determinação do peso e altura e análise do Índice de Massa Corporal, sendo todos estes cuidados complementados com o devido aconselhamento farmacêutico, através de um contacto mais íntimo e personalizado, o que gera confiança por parte do utente, promovendo a sua fidelização. Existe, ainda, disponibilidade para administração de vacinas e medicamentos injetáveis, cuidado este realizado pelo Dr. Sousa ou pela Dra. Cláudia, que apresentam a formação necessária para a sua prestação.



Dispõe, adicionalmente, de um laboratório dotado de todos os requerimentos necessários para proceder à preparação de medicamentos manipulados em pequena escala, de maneira a responder a terapêuticas personalizadas, que, de outra forma, não seriam correspondidas. Estes preparados são realizados segundo as “Boas Práticas na Preparação de Medicamentos Manipulados”, normas aprovadas pela Portaria nº594/2004 de 2 de Junho, procedendo-se, ainda, à realização de preparações extemporâneas no mesmo laboratório, sempre que assim é necessário (Ministério da Saúde, 2004).

Ademais, a Farmácia cede apoio domiciliário, na entrega de medicamentos urgentes ou de medicação crónica em caso de impossibilidade na deslocação. Presta também os seus serviços a um lar de idosos, fazendo a entrega da medicação com a devida brevidade, garantindo que as necessidades dos utentes são correspondidas.

No âmbito da proteção e preservação ambiental, a Farmácia trabalha conjuntamente com o ValorMed (Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos, Lda.) numa iniciativa com o fim da recolha e entrega de medicamentos fora de uso e respetivas embalagens, com vista à sensibilização ambiental da população para que haja uma mudança das atitudes no que respeita à reciclagem de medicamentos e produtos farmacêuticos.

#### **2.1.4. Divulgação à comunidade**

Dado o fenómeno da globalização, especialmente a nível das comunicações, é, de facto, uma mais-valia a presença ativa da farmácia na rede da internet, servindo a página de interface entre o espaço físico da farmácia e o utente, e permitindo uma maior acessibilidade e disponibilidade perante o consumidor. Por intermédio desta plataforma, é possível fazer a dinamização de todas as campanhas a decorrer e a divulgação de eventuais novidades ou destaques, bem como todo o tipo de informações para a saúde e serviços disponíveis.

#### **2.1.5. Protocolos colaborativos com diferentes instituições**

Atualmente, celebram-se protocolos com entidades de natureza institucional e de cariz social, parcerias estas em que se estabelecem compromissos proveitosos para ambas as partes, o que culmina num aporte de novos clientes, resultando num maior número de vendas para a farmácia e na fidelização de clientes.

#### **2.1.6. Delegação de tarefas de *back-office***

Durante o período de estágio foram-me delegadas algumas tarefas de *back-office*, que em muito complementaram a minha visão e perceção dos procedimentos por de trás da dinâmica que é o ciclo do medicamento na FC.

No domínio do aprovisionamento, armazenamento e gestão de existências, tive a oportunidade de colaborar em tarefas múltiplas. Desde a aquisição de produtos mediante análise de consumos, que estimulou a minha capacidade de ponderação e discernimento, especialmente ao nível da justificação de compra de medicamentos ou produtos farmacêuticos afetados pela sazonalidade ou por outros aspetos relacionados com tendências de compra, à receção de encomendas, que me permitiu contactar com uma vasta seleção de produtos, especialmente com os que têm maior rotação. O tempo de execução desta última tarefa por vezes era reduzido, logo nem sempre havia tempo para assimilar tudo o que me passava pelas mãos, no entanto beneficieei desta atividade ficar ao meu critério, porque mais facilmente desenvolvi a capacidade de associação dos princípios ativos (PA) aos nomes comerciais e dos nomes comerciais às respetivas cartonagens e embalagens dos medicamentos, o que se tornou proveitoso no momento do atendimento ao público, assim como contribuiu para uma maior perceção da minha parte quanto à frequência das alterações do preço de venda ao público dos medicamentos, havendo uma rápida familiarização quanto ao procedimento inerente à mudança de preço de venda ao público, especialmente quando ainda dispúnhamos de medicamentos em *stock* com o preço antigo. A nível de gestão de existências, procedi à emissão de listagens de controlo de prazos de validade (PV) e sua conseqüente conferência, tendo tido a possibilidade de me inteirar no que é relevante ao mecanismo inerente à devolução dos produtos que se aproximavam do final do PV, assim como à correção dos PV dos medicamentos e produtos farmacêuticos que não correspondiam aos que estavam registados no sistema.

Finalmente, tomei participação ativa na conferência do receituário, num primeiro momento ao balcão, no ato da dispensa, e num segundo momento ao final do dia, com a supervisão da Dra. Cláudia, onde se procedeu à avaliação da concordância de todos os parâmetros com os requisitos legalmente impostos. No último dia do mês, realizava, então, a faturação, efetuando a gestão e fecho dos lotes por faturar dos diversos organismos de comparticipação que apareciam nesse mês, exercendo, cada um deles, um diferente grau de complementaridade.

## **2.2. Pontos Fracos**

### **2.2.1. Sazonalidade**

A zona urbanística em que a farmácia está inserida sofre com o fenómeno da sazonalidade. Devido ao maior aporte de pessoas durante a época balnear, o período de verão é sempre mais movimentado, enquanto que no Inverno se verifica menos afluência à

farmácia, com muitos períodos de baixo fluxo de clientes, marcados pela inconstância e intermitência. O facto do período de estágio decorrer durante esta altura, afetou, inevitavelmente, a minha experiência, já que estabeleci contacto com menos pessoas e as situações com que me deparei que exigissem alguma intervenção foram escassas, e típicas da estação do ano, sendo reduzidas as oportunidades que tive de fazer alguma indicação ou aconselhamento, já que a maioria dos utentes pretende, apenas, levantar os medicamentos que constam na prescrição médica, cabendo-me a mim passar todas as informações necessárias de forma a contribuir para o uso eficaz e seguro do medicamento no ato da dispensa.

### **2.2.2. Pouco contacto com determinadas áreas**

Certas áreas interessantes e relevantes da FC, que englobam produtos de venda livre e que constituem uma oportunidade clara para a farmácia, não têm muita rotação na farmácia Almeida Sousa, como é o caso da puericultura, dos medicamentos homeopáticos e de certas gamas de cosmética. Tal acontece porque se verifica muitas vezes a procura por um produto específico, não estando os clientes suscetíveis a sugestões, pela falta de tempo, indisponibilidade financeira ou pelas próprias características sociodemográficas dos utentes.

### **2.2.3. Dificuldade na associação DCI/nome comercial**

Dado o facto de nós, estudantes, não estarmos muito familiarizados com nomes comerciais dos medicamentos quando iniciamos o estágio, o facto de nos depararmos num ambiente em que existe uma imposição do uso da marca comercial sobre o PA que este medicamento contém, obriga-nos a adaptarmo-nos, de forma a assimilar e absorver esta informação e a melhor conseguir associar o nome comercial à designação por Denominação Comum Internacional (DCI), processo este que é gradual e requer tempo. Derivado do enunciado, ao longo do estágio manifestei alguma dificuldade em corresponder aos pedidos dos utentes com prontidão sem recorrer ao Sifarma2000® para me elucidar sobre aquele produto. Da mesma maneira, demonstrei alguma inércia ao associar medicamentos de classe homóloga apenas pelo nome comercial, algo que fazemos de forma muito mais célere se nos referirmos aos PA dos medicamentos.

Ademais, o facto da prescrição ser feita por DCI torna a cedência mais eficiente, já que facilita a interpretação do que vem prescrito, no entanto por vezes pode ser complicado associar ao PA a(s) marca(s) comercial(ais) correspondente(s) sem o suporte do sistema, o que muitas vezes se torna necessário já que o utente interpela várias vezes o farmacêutico no que toca à correspondência da DCI ao nome comercial que já conhece, antes de haver

oportunidade para abrir a receita. Assim concluo que, embora exija adaptação, a prescrição por DCI é uma mais-valia na integração e na estimulação desse sentido de associação entre PA e nome comercial.

## **2.3. Oportunidades**

### **2.3.1. Desenvolvimento de capacidades de comunicação e autonomia**

A maioria dos utentes da Farmácia Almeida Sousa são idosos e clientes fidelizados, que já conhecem os membros da equipa técnica e, por isso mesmo, muitas vezes demonstram preferência pelo atendimento de um profissional específico, devido à relação de confiança e de segurança e à afeição já desenvolvida com aquela pessoa. Coube-me a mim banalizar este tipo de ocorrência e compreender a perspetiva do utente, agarrando a oportunidade de me dar a conhecer aos utentes que voltam à farmácia de forma recorrente, e com eles desenvolver, também, uma relação de proximidade. Desta forma, fui desenvolvendo as minhas competências de comunicação, e ganhando autonomia durante o atendimento, o que acaba por transmitir segurança e confiança ao utente.

### **2.3.2. Cartão Saúde**

A Farmácia Almeida Sousa é uma das muitas farmácias aderentes ao Cartão Saúde, que veio substituir o antigo Cartão das Farmácias Portuguesas, que oferece uma série de vantagens e descontos dentro e fora da farmácia, proporcionando, assim, um possível elemento diferenciador das parafarmácias e de outros espaços de saúde. Todas as compras realizadas em produtos de saúde e bem-estar, medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e serviços farmacêuticos atribuem pontos no cartão, que, posteriormente, podem ser trocados por produtos constantes no catálogo ou transformados em vales de desconto, através do rebate de pontos, e descontados na própria compra, o que é uma mais-valia, já que é a farmácia que tem a oportunidade de oferecer essa vantagem ao utente, o que passa uma imagem positiva e marcante do espaço e do próprio atendimento.

### **2.3.3. Participação em formações**

Ao longo do período de estágio, tive o gosto de participar em diversas formações, algumas na própria farmácia, promovidas por delegados de informação médica, e outras fora do espaço físico da farmácia, promovidas pelos próprios laboratórios que desenvolvem o produto e orientadas por diversos profissionais de diferentes áreas de saúde. Este tipo de iniciativas em muito contribuem para que o farmacêutico permaneça atualizado, de forma a poder passar informações fidedignas e mais completas em relação ao produto abordado, e valorizando mais a tecnologia à qual, na maioria das vezes, já tem acesso, mas não recorre

com frequência porque é ultrapassada por outra que recebe mais visibilidade ou porque cai em desuso.

#### **2.3.4. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de dispensa exclusiva em farmácia**

Com a consagração legal da chamada “terceira lista” em 2013, através do Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 de Setembro, alguns MNSRM passaram a ser de venda exclusiva em farmácia. Isto justifica-se porque certos MNSRM exigem aconselhamento e acompanhamento farmacêutico, quer pela natureza, perfil de segurança, ou especificidades a nível de indicação terapêutica ou armazenamento na embalagem, que, porventura, possam impactuar o seu uso eficaz e seguro. Esta imposição legal, devolveu ao farmacêutico a oportunidade de fazer vencer a importância da sua intervenção, no âmbito dos MNSRM-EF (Ministério da Saúde, 2013).

#### **2.3.5. Remuneração adicional pelo aumento da quota de medicamentos genéricos (MG)**

Com vista ao aumento da quota de medicamentos genéricos comparticipados pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) e dispensados pela farmácia, passou a ser implementada a atribuição de um incentivo às farmácias participantes neste programa de saúde pública, de forma a promover a utilização de MG de custo mais reduzido, com vista à diminuição da despesa do SNS e dos utentes com os medicamentos, segundo os termos e as condições elaborados na Portaria n.º 18A/2015, de 2 de fevereiro (Ministério das Finanças e da Saúde, 2015).

Esta remuneração adicional permite recuperar, de certa forma, o lucro perdido com o aumento do fluxo de vendas de MG, dada a baixa margem de comercialização, surgindo como uma medida que suporta a sustentabilidade da farmácia.

### **2.4. Ameaças**

#### **2.4.1. Concorrência no setor farmacêutico**

A nível de concorrência direta, na Figueira da Foz existem 13 farmácias pelas quais a comunidade se distribui, sentindo-se de forma mais acentuada a competitividade do setor, atendendo à dimensão geográfica da cidade.

Adicionalmente, com a abertura e expansão de espaços de saúde em grandes superfícies comerciais, pela entrada em vigor do Decreto de Lei n.º 134/2005, passou a ser permitida a venda de MNSRM de uso humano não comparticipados pelo Estado fora das farmácias, enquadramento legislativo que surgiu com o intuito de melhorar a acessibilidade a

esta classe de medicamentos, pelo aumento de pontos de venda, e no que diz respeito ao preço (Ministério da Saúde, 2005). Inevitavelmente, devido ao elevado volume de vendas, as farmácias não conseguem competir com os preços praticados nestas grandes cadeias, havendo uma forte afirmação destes espaços, que acabam por constituir uma ameaça para a sustentabilidade económica das farmácias e para a saúde dos utentes, se, eventualmente, o devido aconselhamento e intervenção farmacêutica necessários para garantir a eficácia e segurança do medicamento estiver comprometido.

#### **2.4.2. Situação económica atual e preocupações crescentes do utente**

A situação económica atual obrigou à implementação de uma série de medidas que atendem à redução das despesas públicas de saúde, e que, conseqüentemente, afetam o setor farmacêutico, já que colocam a sustentabilidade económica e financeira das farmácias em risco. É, por isso, necessário investir em estratégias com vista ao aproveitamento e à valorização das competências técnicas e científicas do farmacêutico como especialista do medicamento e agente de saúde pública, dentro das áreas nucleares à atividade farmacêutica, de forma a suprimir os efeitos que se fazem sentir pela crescente competitividade do setor e pelas ações tomadas face à crise financeira que destabilizou o nosso país.

Coincidentemente, cada vez mais o utente procura uma solução eficaz e imediata para o problema imposto ao menor custo possível. O farmacêutico tem de ser dotado da capacidade de perceção da disponibilidade económica de cada utente, não deixando, no entanto, de fazer a gestão acertada da relação entre o fator necessidade e custo, procurando o equilíbrio que culmine na aceitação e adesão por parte do utente, que nem sempre dispõe dos meios para suportar os custos associados.

#### **2.4.3. Impossibilidade de resposta às necessidades do utente**

Dentro dos principais motivos para as falhas de abastecimento do mercado farmacêutico é de destacar as dificuldades no processo de fabrico e a exportação paralela, que tem aumentado exponencialmente nos últimos anos, contribuindo para a diminuição do abastecimento do mercado farmacêutico nacional.

Segundo um estudo da Deloitte, promovido pela APIFARMA, os principais destinos de exportação paralela são a Alemanha, a Holanda, o Reino Unido e os países escandinavos, onde os preços podem chegar ao dobro dos praticados em Portugal. Por conseguinte, os grandes distribuidores compram medicamentos a preço inferior no mercado nacional, vendendo-os a outros países a preços mais elevados, obtendo lucros superiores. Apesar de legal, esta prática envolve notificação prévia ao Infarmed e só é praticável se não puser em

risco a acessibilidade ao medicamento em território nacional, sendo que a transgressão desta medida dá direito ao pagamento de coima.

Esta problemática compromete, inevitavelmente, a adesão à terapêutica por parte do doente, gerando, muitas vezes, situações conflituosas com o utente que surgem pela falta de resposta em tempo útil às suas necessidades, juntamente à falta de compreensão do ciclo de vida do medicamento, em particular, do processo logístico que está na base do abastecimento da farmácia e da aquisição do produto (APIFARMA, 2012).

### **3. Conclusão**

O estágio em FC possibilitou a interação direta e o estabelecimento de uma relação próxima com o doente, permitindo compreender as suas preocupações e os seus receios, de forma a intervir na deteção de erros relacionados com o medicamento e noutros aspetos que culminem na melhoria da qualidade de vida.

Concedeu-me os meios necessários para desenvolver relações interpessoais com os restantes membros da equipa, dentro de um mesmo ambiente de trabalho, e fortalecer esses mesmos vínculos, favorecendo o espírito de partilha de conhecimentos e o bom ambiente de trabalho, que resulta, inevitavelmente, num aumento de produtividade e, conseqüentemente num atendimento mais eficaz do utente.

## **CAPÍTULO II**

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR  
CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA



## **I. Introdução**

O objeto dos serviços farmacêuticos (SF) hospitalares, departamento com autonomia técnica, é o conjunto de atividades farmacêuticas desenvolvidas em organismos hospitalares com foco no doente que passam pela gestão de medicamentos e outros produtos farmacêuticos, englobando a sua seleção, aquisição, armazenamento e distribuição, e assegurando a terapêutica medicamentosa aos doentes com a devida qualidade, segurança e eficácia, no doente certo, fazendo uso do medicamento correto, no momento oportuno, sob a forma farmacêutica pretendida e segundo a via de administração definida, na dose correta e adaptada à pessoa do doente, monitorizando a resposta terapêutica, sem abdicar do registo eficiente da administração, acompanhado da comunicação verbal e não verbal de toda a informação relevante, tanto aos restantes profissionais de saúde que integram a equipa multidisciplinar como ao próprio doente, que, apesar de ser o centro das atividades prestadas, encontra-se, por vezes, demasiado distanciado da equipa de saúde, constituindo, indubitavelmente, um contrassenso já que os cuidados prestados são em prol da manutenção da sua saúde e/ou da sua recuperação (Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, 2005).

Cada vez se torna mais evidente a necessidade de destacar e preservar a função do farmacêutico como elemento segmentado, multidiferenciado e primordial à equipa de saúde, como o único capaz de fazer uma gestão racional e ponderada do circuito do medicamento na prestação de cuidados de saúde em meio hospitalar, função esta que desempenha em plena e estreita colaboração com os restantes profissionais de saúde, com vista a prestigiar a dignidade da profissão farmacêutica.

O presente relatório tem como objetivo primário a documentação das atividades desenvolvidas nos diversos setores dos SF do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) (Anexo I), acompanhada de uma reflexão atenta da conjuntura das práticas desenvolvidas pelo farmacêutico hospitalar (FH) e do circuito completo do medicamento, assistida por uma introspeção continuada no que diz respeito às atividades elaboradas durante o estágio curricular referente ao plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

## **2. Farmácia Hospitalar**

### **2.1. Atividade Farmacêutica**

O Farmacêutico deve ser entendido como agente de saúde pública e profissional liberal dotado de responsabilidades técnicas pelos atos relacionados com o exercício da atividade farmacêutica exercida pelo próprio ou por outrem sob a sua direção e supervisão (Ordem dos Farmacêuticos, 2001).

A sua principal e imediata responsabilidade passa pela proteção e preservação da saúde pública e da saúde do cidadão como pessoa singular. Por forma a assegurar o estatuto profissional, deve manter sempre presentes as normas deontológicas que regem a profissão e as obrigações específicas do cargo que desempenha (Ordem dos Farmacêuticos, 2001).

O FH é, à vista deste raciocínio, responsável pela problemática do medicamento a nível hospitalar, reclamando uma adaptação muito particular ao exercício da sua atividade, que será indubitavelmente distinta da de um farmacêutico pertencente a outra esfera profissional (Ordem dos Farmacêuticos, 2001).

Posto isto, entenda-se como atividade farmacêutica todo o exercício da profissão farmacêutica que exija a execução de um ato farmacêutico que requeira especialização em qualquer uma das áreas de intervenção farmacêutica, cujo objetivo fundamental é a pessoa do doente. Como necessidade intrínseca à sua prática, é imprescindível que exista atualização constante perante a evolução iminente das ciências farmacêuticas e médicas, de forma a cumprir as obrigações profissionais. De outro modo, é de importância capital o estabelecimento de boas relações com os restantes elementos da equipa de saúde, por forma a prezar pela harmonia e colaboração entre profissionais de saúde, facilitando a garantia do uso racional do medicamento hospitalar, inserido no seu espectro de atividade (Ordem dos Farmacêuticos, 2001).

### **2.2 Serviços Farmacêuticos**

O Decreto-Lei n.º44 204 de 2 de Fevereiro de 1962 define Farmácia Hospitalar como “o conjunto de atividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados para colaborar nas funções de assistência que pertencem a esses organismos e serviços e promover a ação de investigação científica e de ensino que lhes couber”. Esta conjuntura de atividades é exercida em departamentos com autonomia técnica, os serviços farmacêuticos, cujos serviços clínicos que se praticam constituem uma estrutura importante, integrada funcionalmente na hierarquia dos serviços hospitalares (Ministério da Saúde, 1962).

O objetivo primário destes serviços é a prestação de cuidados farmacêuticos, promovendo o uso racional do medicamento no plano assistencial, na preparação, verificação analítica, armazenamento e distribuição de medicamentos com vista a ações curativas e de recuperação, dispondo os meios terapêuticos e assegurando a produção de preparações destinadas a populações especiais ou fruto de resposta à indisponibilidade ou inexistência de formas já comercializadas, no plano preventivo, cooperando com os demais organismos em ações médicas e sociais preventivas, no plano docente, na preparação e aperfeiçoamento das competências do pessoal técnico destinado a exercer a atividade farmacêutica ou na assistência e educação farmacêutica de outrem, e, finalmente, no plano de investigação, no âmbito das ciências e da técnica farmacêuticas (Ministério da Saúde, 1962).

Os serviços farmacêuticos devem ter dimensões adequadas e adaptadas, consoante a natureza dos serviços a que dão apoio, e deverão ser dirigidos por um farmacêutico com a categoria de diretor de serviço, caso se trate de um hospital central ou organismo de categoria equivalente (Ministério da Saúde, 1962).

Os serviços prestados devem ter em conta um sistema de gestão da qualidade, apoiado numa lógica de melhoria contínua e com focalização total no doente, com capacidade de aplicação a todos os processos com base num ciclo de planeamento, execução, verificação e atuação, explicitado em maior detalhe no anexo 2 (Conselho do Colégio da Especialidade de Farmácia Hospitalar, 2018).

### **3. Análise SWOT**

As tabelas apresentadas no anexo 3 têm o intuito de esquematizar a análise SWOT relevante ao meu período de estágio no CHUC, focando nos aspetos positivos que marcaram o meu percurso, fazendo referência às limitações do mesmo, tanto pela existência de lacunas a nível institucional como do ponto de vista pessoal, definindo oportunidades futuras para melhoria contínua e ameaças ao sistema que rege a atividade farmacêutica.

#### **3.1. Pontos Fortes**

##### **3.1.1. Farmacêutico Hospitalar como profissional de saúde multidiferenciado**

Nos dias que correm, é com extrema facilidade que se entende o farmacêutico como unidirecionado e se o percebe como mero dispensador ou gestor de *stocks* e controlo de

qualidade, mesmo em âmbito hospitalar e mesmo para os familiarizados com a profissão farmacêutica.

Na verdade, o farmacêutico é um profissional extremamente completo, dotado de competências técnicas e científicas altamente desenvolvidas e diferenciadas.

O ato farmacêutico em meio hospitalar é desenvolvido numa multiplicidade de setores, que vão desde o Aprovisionamento à Farmacotecnia e controlo analítico, Distribuição, Cuidados Farmacêuticos, Ensaios Clínicos, Auditoria Interna, Serviço de Informação do Medicamento e participação ativa em diversas comissões técnicas, sendo que desenvolvi, mais à frente, os setores pelos quais tive oportunidade de passar, e, cada vez mais, se adota uma visão do FH como multifacetado, que pode abarcar características de gestor, administrativo, clínico, técnico, entre outras.

As funções e âmbitos de atividade do FH passam pela seleção, aquisição e gestão do medicamento no seio da sua área técnica, pela preparação de medicamentos manipulados e intervenção na nutrição artificial, parentérica e entérica, assim como, pela reconstituição de medicamentos injetáveis, incluindo preparação de antineoplásicos citotóxicos e medicamentos experimentais usados em ensaios clínicos, ao ato de assegurar a distribuição de medicamentos em regime de ambulatório e de internamento, incluindo a gestão do circuito do medicamento experimental, fomentando e orientando procedimentos que resultem, tendencialmente, na otimização da terapêutica medicamentosa destes doentes (Conselho do Colégio da Especialidade de Farmácia Hospitalar, 2018).

### **3.1.2. Integração de uma equipa altamente qualificada e colaborante**

A disponibilidade para assistir e inteirar o estagiário da realidade profissional e da prática farmacêutica não é igual em todos os setores, no entanto, na generalidade, o balanço é bastante positivo.

Como formadores, os tutores de estágio e restantes intervenientes desempenharam as suas funções de acordo com a ética profissional, perenemente motivados e altamente competentes, demonstrando ser ótimos comunicadores, permitindo-me estabelecer uma relação de proximidade com a maioria deles, valorizando, sobretudo, a sua transparência, dado que admitiram erros e partilharam a sua experiência profissional, inclusive estimulando o envolvimento no processo de pesquisa e conseqüente comunicação com outros profissionais, vivências que se tornaram uma realidade no meu percurso essencialmente na urgência farmacêutica, sobre orientações da Dr.<sup>a</sup> Cristina Lebre.

Enalteço, ainda, a contribuição de todos os elementos para um bom ambiente de trabalho e espírito de equipa, exaltando o facto dos formadores se encontrarem constantemente atualizados, propiciando, também, a atualização de conceitos da nossa parte, pela comunicação de atividades e fomentando a leitura de artigos e de literatura que determinaram relevantes, partilhando o conhecimento prático e científico intraindividual, o que se tornou uma mais-valia já que constato que todos são entendidos e especializados em diferentes aspetos e matérias, completando, extensivamente, a nossa formação.

### **3.1.3. Conhecimentos adquiridos no setor de Farmacotecnia e Controlo Analítico**

Atualmente, são poucos os medicamentos que se produzem a nível hospitalar. As preparações que ainda se produzem destinam-se, essencialmente, a doentes individuais e específicos, como são o caso das fórmulas pediátricas, ou constituem reembalagem de doses unitárias sólidas, preparações assépticas ou preparações estéreis ou citotóxicas individualizadas. Este setor encontra-se, então, dividido em Unidade de preparações de medicamentos não estéreis, Unidade de Misturas Intravenosas, Unidade de Radiofarmácia e Unidade de Preparação de Citotóxicos (UPC), sob direção da Dr.<sup>a</sup> Lisete Lemos. Em todas estas unidades, a implementação das Boas Práticas na preparação de manipulados é essencial, prática que se rege pela aplicação da Portaria n.º594/2004, de 2 de junho, sintetizada para o pessoal e instalações e equipamentos no anexo 4 (Ministério da Saúde, 2004; Ministério da Saúde, 2005).

No âmbito da Farmacotecnia, pude vivenciar a prática farmacêutica na unidade de Radiofarmácia e na Unidade de Preparação de Citotóxicos.

A radiofarmácia está inserida no serviço de Medicina Nuclear, onde o farmacêutico é o responsável exclusivo pela aquisição, receção, preparação e marcação de radiofármacos. Durante a minha passagem por esta unidade, tive a oportunidade de elaborar um trabalho de apresentação que entra em maior detalhe sobre os materiais aqui empregues e as suas aplicações práticas, encontrando-se o mesmo transposto no anexo 5. No anexo 6, podem ser encontrados alguns dos radiofármacos aos quais assisti à preparação e marcação. A minha passagem por esta unidade ficou marcada por uma vasta contribuição na minha formação, não só pelo melhor entendimento dos radiofármacos mais usados, no que toca às suas indicações e mecanismos de atuação, mas também pela assimilação das principais técnicas de diagnóstico que se implementam no CHUC e melhor apreensão da linguagem utilizada nos resultados dos exames complementares de diagnóstico que envolvem o uso de radiação.

A Unidade de Preparação de Citotóxicos localiza-se convenientemente entre as duas salas de tratamento do Hospital de Dia do Hospital S. Jerónimo, onde numa sala são tratados os doentes da Hematologia e da Ginecologia, enquanto na outra são assistidos os doentes da Urologia, da Medicina, da Dermatologia e da Pneumologia.

De forma a melhor compreender o circuito das preparações citotóxicas na UPC, dever-se-à recorrer ao anexo 7. A preparação dos antineoplásicos deve ser efetuada por pessoal com formação técnica adequada mediante prescrição no Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM) de protocolos de quimioterapia para um doente específico. A maioria é para administração intravenosa, contudo, existem algumas preparações para administração subcutânea e intravesical. Devido às suas características tóxicas, a sua preparação deve seguir as condições de segurança já mencionadas, sendo obrigatório o uso de touca, máscara e dois pares de luvas e bata esterilizadas dentro da sala de manipulação, a que deve ter pressão negativa cujo e o fluxo de ar na câmara de fluxo laminar deve ser vertical, de forma a proteger o operador. Atentando ao anexo 8, é possível analisar as indicações de alguns fármacos citotóxicos e imunomoduladores que se produzem na UPC. Devo dizer que a minha passagem pela UPC foi cativante, já que me permitiu fazer a análise exaustiva de diferentes protocolos de quimioterapia para patologias diversas, reavivando a memória para o facto de serem fármacos com efeitos secundários bem patententes, que devem ser compensados pela atribuição de medicação que contrarie esses sintomas, dispensados em regime de ambulatório no Hospital S. Jerónimo, conjuntamente, em certos casos, com medicação adjuvante, e para o facto de apresentarem margem terapêutica estreita, reforçando a importância da verificação do medicamento, do doente a que se destina e da dose preparada.

#### **3.1.4. Conhecimentos adquiridos no setor da Distribuição**

A distribuição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos na farmácia hospitalar baseia-se no atendimento de pedidos para doentes em regime de internamento, através dos sistemas de distribuição tradicional, diária em dose unitária ou por reposição de *stocks* predefinidos, e na distribuição em regime de ambulatório e de medicamentos sujeitos a legislação especial, tais como estupefacientes e psicotrópicos e hemoderivados. O anexo 9 contempla o seguimento da distribuição de três fármacos dispensados pela farmácia.

Na urgência farmacêutica, assegurada por dois farmacêuticos encarregados da validação de prescrições, são atendidos pedidos urgentes, alterações ou faltas à prescrição e requisições de hemoderivados, sujeitos a um circuito de distribuição próprio, em que a requisição é efetuada para um doente específico, para o tempo determinado de tratamento,

e deve ser acompanhada da justificação clínica, sendo que, para o efeito, é necessário fazer chegar à urgência o impresso próprio (anexo 10), devidamente preenchido pelo prescriptor (quadro A e B), em que o preenchimento do quadro C é da responsabilidade dos SEF, aquando do atendimento do pedido.

O estágio neste setor permitiu-me encarar, de modo realístico, a vertente clínica do farmacêutico, dando-me a conhecer os circuitos de internamento e ambulatório e concedendo-me os meios para desenvolver destreza e eficiência, condicionada pelo fator temporal, na interpretação e validação, de forma autónoma, da prescrição, o que possibilitou a participação ativa no ato da cedência, com plena consciência da legislação vigente.

### **3.1.5. Incorporação de sistemas semi-robotizados na distribuição de medicamentos**

A implementação de sistemas de distribuição em dose unitária proporcionou um incremento na segurança do circuito pela obrigação de uma melhor racionalização da terapêutica, impondo maior domínio e conhecimento do perfil farmacoterapêutico do doente, diminuindo o risco e/ou detetando mais eficientemente a existência de interações medicamentosas e observando-se uma redução dos desperdícios, já que quando se atende para mais de 24h nem sempre se administra toda a medicação e, muitas vezes, esses mesmos medicamentos não são prontamente devolvidos à farmácia. Permitiu, ainda, focalizar os profissionais nas enfermarias nos cuidados do doente, perdendo-se menos tempo nas particularidades relacionadas com a gestão de medicamentos. Verifiquei, efetivamente, que quanto maior é o tempo para o qual se atende a medicação, maior é a margem para erro. Presenciei, muitas vezes, a requisição de medicamentos à urgência farmacêutica que ainda existiam na cassete do doente, já que o pedido tinha sido atendido para 48h e não tinham verificado o *stock*. Acontecia, também, administrarem o medicamento ao doente e não darem baixa do mesmo no sistema, e reclamarem uma suposta falta à farmácia, alegando que o doente não tinha efetuado a última toma. Ao verificar a quantidade enviada ao serviço, constatava-se que o pedido foi atendido para mais de 24h, ou seja, ou o medicamento tinha de estar na cassete ou já tinha sido administrado, no entanto, a falha ocorreu no registo de administração (Conselho Executivo de Farmácia Hospitalar, 2005).

O uso paralelo deste sistema, mais racionalizado, com equipamentos semi-automáticos possibilita uma melhor gestão dos pedidos, da rutura de *stocks* na unidade de distribuição, e do controlo das datas de validade. Adicionalmente, minimiza erros na distribuição e erros na administração pela disponibilização de informação útil antes de permitir o acesso ao medicamento, melhorando a qualidade do trabalho executado. Desta

forma, reduz o tempo destinado à distribuição e, conseqüentemente, o tempo até a administração da primeira dose, assegurando maior celeridade na fase crítica da terapêutica (Conselho Executivo de Farmácia Hospitalar, 2005; Grifols, 2018).

## **3.2. Pontos Fracos**

### **3.2.1. Fraco envolvimento com o doente**

Durante o período de estágio não realizei qualquer visita às enfermarias. Como resultado, não entrei em contacto com nenhum doente nem com outros profissionais de saúde, fora do domínio da farmácia, sem ser por iniciativa própria, o que dificultou a validação de certas prescrições, pois copiosas vezes é necessário conhecer determinados detalhes do doente que não se entendem sem estar na presença do próprio ou, mesmo, sem estabelecer diálogo, tais como estado de consciência, senilidade e demência, saúde mental, estados de desnutrição ou obesidade, raça, motivação e situação sócio-económica.

Destaca-se, portanto, a importância do farmacêutico, lado a lado com outros profissionais de saúde, no processo do estabelecimento de um diagnóstico mais eficiente, em que se permita compreender melhor a medicação que o doente faz no domicílio, detetar aspetos menos óbvios de falta de adesão à terapêutica ou de efeitos secundários à medicação, evitando possíveis interações, duplicações e prescrição em cascata, salvaguardando o doente e assegurando a implementação de uma terapêutica no internamento que incorra em menos erros, poupando tempo em posteriores alterações ou suspensões.

### **3.2.2. Falta de formação orientada para a prática hospitalar**

Observa-se um fraco desenvolvimento das competências do estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas para áreas da Farmácia Hospitalar como a Farmacocinética Clínica e a Radiofarmácia. Embora sejam temas abordados na formação do estudante, do ponto de vista do estagiário, requerem, ainda, adaptação profunda e estudo prévio das matérias de forma a que haja integração mais rápida e estável na prática diária.

Em seguimento do ponto anterior, existe falta de formação prática no que é relevante a estratégias de comunicação com o doente e técnicas de absorção rápidas e pragmáticas para recolha do historial clínico e farmacoterapêutico.

### **3.2.3. Estágio muito baseado numa componente observacional**

É, evidentemente, perceptível que os farmacêuticos se encontram extremamente condicionados por uma grande carga de trabalho, apresentando pouca disponibilidade para



fomentar e supervisionar a execução de tarefas práticas pelo estagiário, no entanto, a participação ativa nas atividades diárias viabiliza e estimula o conhecimento adquirido.

Apenas na distribuição me foram dadas as bases necessárias para trabalhar com o SGICM, uma inconveniência para mim já que o meu estágio teve início na farmacotecnia, onde detetei que a mera observação não é suficiente para compreender o procedimento na sua totalidade. Dito isto, na UPC e no ambulatório de S. Jerónimo, os estagiários ficariam melhor situados e orientados em relação aos procedimentos básicos, que para os farmacêuticos responsáveis são sistemáticos, se, nestes locais, explicassem, em maior detalhe, como trabalham com o SGICM, havendo a verbalização dos procedimentos e, conseqüentemente, um melhor acompanhamento das tarefas pelo estagiário.

É evidente que, para reter os ensinamentos que nos são prestados, é necessário a visualização, a explicação pormenorizada do procedimento e a repetição da metodologia pelo próprio, para que o conhecimento seja absorvido de forma permanente. Neste aspeto, e no âmbito da Farmacotecnia, a Radiofarmácia foi a única unidade em que completei estas três etapas, tendo-me sido concedida a permissão para proceder à simulação da marcação de kits com frascos usados, já sem radioatividade. O mesmo se podia desenvolver na Unidade de Misturas Intravenosas e na Unidade de Preparação de Citotóxicos e, mesmo a nível de ambulatório, no domínio da Distribuição, a participação na cedência de medicamentos podia ser mais prolongada, de maneira a que houvesse oportunidade para experienciar a grande maioria dos possíveis desfechos relacionados com a dispensa em regime de ambulatório.

### **3.3. Oportunidades**

#### **3.3.1. Evolução da Profissão Farmacêutica – Reconciliação Terapêutica**

Existem algumas áreas em que o farmacêutico pode intervir, que são da sua responsabilidade e do seu domínio, mas que não estão implementadas no CHUC, uma delas a reconciliação terapêutica. O farmacêutico encontra-se sobrecarregado com funções e, ao mesmo tempo, subaproveitado, havendo necessidade de redistribuição de encargos e contratação, para que esta possa vir a ser uma das áreas da farmácia clínica. A implementação desta prática resultaria na prevenção de erros da medicação como duplicações e interações, muitas vezes com suplementos vitamínicos, plantas medicinais ou medicamentos de venda livre, usualmente ignorados, resultantes de informações incompletas ou mal comunicadas na admissão no hospital, na transição do doente de serviço, nas

transferências de médico ou sempre que são feitas alterações à prescrição e, finalmente, na alta hospitalar (DGS, 2016).

Quando o doente recebe alta, é fulcral que haja explicação profusa, revisão e esquematização do regime terapêutico com o doente, disponibilizando as informações necessárias para o uso racional e seguro da terapêutica, respondendo a possíveis dúvidas e confirmando que o doente consegue recapitular e narrar a forma como vai proceder às tomas, já que, como explicado anteriormente, apenas a informação escrita não é suficiente para absorver todos os pormenores do tratamento, não esquecendo que existe sempre a possibilidade de incorreta interpretação do que está escrito, daí a importância do uso de linguagem acessível e do desenvolvimento gradual de boas capacidades de comunicação (Barnsteiner, 2008).

### **3.3.2. Contribuição para o alargamento das valências e cuidados prestados ao doente oncológico**

Consideremos cuidados farmacêuticos como a filosofia de intervenção profissional em que o farmacêutico acompanha a terapêutica instituída, prevenindo resultados negativos da medicação e resolvendo problemas relacionados com medicamentos, pelo aconselhamento e orientação em mais aspetos que transcendam o tratamento farmacológico, promovendo a educação para a saúde e a melhoria da qualidade de vida (Rama, 2017).

Entendo, por isso, que é importante que, na consulta de ambulatório, haja maior preocupação para questões que afetam a qualidade de vida dos pacientes, como a evolução da dor oncológica, a frequência dos transtornos gastrointestinais, a existência de disfagia, odinofagia e/ou disgeusia, a promoção de hábitos alimentares que estimulem a eliminação hepática e renal e diminuam o risco de toxicidade associada à quimioterapia, a terapêutica não farmacológica que proteja as linhagens celulares sanguíneas e diminua a necessidade de uso de fatores de crescimento e a promoção da hidratação do organismo. Para isso são necessários mais recursos humanos, para que se possa disponibilizar mais tempo por consulta e formação adequada segundo evidências mais recentes.

Para atingir tais objetivos, penso que seja necessária a instituição de um *handbook*, em colaboração com diferentes profissionais de saúde, que recomende a prática de um estilo de vida saudável e protetor contra o cancro, baseado numa alimentação nutricionalmente diversa e direcionada para o controlo dos sintomas, incluindo outros cuidados básicos que têm de ser oferecidos ao doente oncológico, como a drenagem linfática, a fisioterapia e a

hidroterapia e outros pertinentes consoante as necessidades, para maior conforto e qualidade de vida.

### **3.3.3. Melhoramentos a nível da consulta farmacêutica**

A vigilância e o controlo de determinadas terapêuticas facultadas em regime de ambulatório tem adotado valor crescente com o objetivo da deteção de ausência de resposta terapêutica, associada ou não a falta de adesão pelo doente, reações adversas, efeitos secundários, deteção de sinais de infeção em doentes imunocomprometidos e melhoramento da qualidade de vida pela intervenção em aspetos que não são do domínio de nenhum profissional de saúde e que constituem uma oportunidade para o farmacêutico. Quando se deteta falta de adesão à terapêutica, é necessário comunicar com o médico e abordar a situação com mais serenidade, criando maior proximidade com o doente de forma a compreender a problemática por inteiro, para que se chegue à razão pela qual o doente não adere à terapêutica instituída, de forma a que se possam arranjar soluções imediatas.

A falta de abertura dos doentes com o médico, pode resultar numa diminuição da segurança. Constatei que muitos destes doentes tentam esconder o facto de não tomarem o medicamento. Pois se o mesmo acontecer na consulta médica, após as análises revelarem resposta subterapêutica, o médico vai promover um aumento da dose quando esta não é necessária e pode, inclusive, colocar a saúde do doente em risco.

### **3.3.4. Melhoramentos relacionados com o sistema informático e com procedimentos operacionais**

Revela-se a necessidade de criar obrigatoriedade de preenchimento de determinados dados do doente antes de finalizar a ficha pessoal, como peso e raça, e de atualização das monitorizações dos parâmetros determinados diariamente, como a temperatura corporal, glicémia capilar e pressão arterial e preenchimento e/ou atualização do diagnóstico e da tabela terapêutica, o que não é feito em alguns serviços. Para isto, tem de haver cooperação interprofissional, de forma a alavancar a aplicação de conhecimentos farmacológicos baseados em aspetos biológicos, químicos e clínicos (Rama, 2017).

De considerar, também, a otimização da dispensa de estupefacientes e psicotrópicos pela emissão conjunta dos pedidos por atender por serviço, evitando o tempo perdido na emissão das requisições uma a uma. Adicionalmente, penso que é pertinente ponderar a possibilidade de proceder à sua gestão automatizada por intermédio de um equipamento que proceda à gestão de acesso, contagem de existências, monitorização da utilização e emissão de documentação de forma semi-automática (Grifols, 2018).

### **3.4. Ameaças**

#### **3.4.1. Desvalorização da profissão farmacêutica**

Assiste-se a uma marcada desvalorização da profissão farmacêutica, não só por outros profissionais de saúde, mas também pela própria classe farmacêutica. Sintetizando, a existência de um fraco envolvimento do farmacêutico nos serviços clínicos, a falta de cooperação interprofissional e de reconhecimento mútuo de valências, a falta de tempo para desempenhar tarefas que envolvem elevada ponderação e altos níveis de atenção, dada a sobrecarga de funções por farmacêutico, a falta de recursos humanos e consequente decréscimo da qualidade do trabalho, o aumento progressivo das competências por parte dos técnicos de farmácia e a falta de motivação para implementar novas estratégias e evoluir para novos campos de atuação da profissão farmacêutica, contribuem para uma frustração coletiva e universal que ameaça as potencialidades do farmacêutico como agente de saúde pública. É imprescindível que se adote uma nova atitude, maior espírito de inovação, e que haja evolução constante que acompanhe o ritmo de mudança que se observa no âmbito da saúde.

É, ainda, de primordial importância compreender o nosso contributo para a medicina preventiva, já que é um assunto na ordem do dia, que gera muitas perspectivas para o futuro. A dicotomia saúde-doença cada vez é mais ténue e anda de mão em mão com o estilo de vida adotado por cada indivíduo, excluindo as influências de ordem genética. O controlo destes fatores não é intangível e facilmente se enquadra no perfil de competências do farmacêutico como delegado da reversão ou contenção da doença, que facilmente apela pela proteção contra a doença e pela promoção primária da saúde, dotado de uma vertente metódica, de uma visão mais centrada no doente e de experiência no acompanhamento mais presente, desde que haja disponibilidade para suportar este encargo e abrir portas a outros rumos, mais inovadores e contemporâneos, na carreira farmacêutica.

## 4. Conclusão

O balanço que faço do estágio em Farmácia Hospitalar é bastante positivo. Dada a abrangência, incluindo a passagem por diversos setores, permitiu-me contactar com diferentes realidades profissionais e diversas pessoas, que em muito contribuíram para o meu crescimento e para a descoberta da minha identidade a nível profissional, servindo-me de preparação para a adaptação à prática farmacêutica, pela forçosa moldagem a diferentes ambientes e metodologias de ensinamento e de trabalho, obrigando-me a estabelecer boas relações, a fortalecer capacidades de comunicação e a desenvolver juízo crítico perante um universo de opiniões e de perspetivas, que em nada se assemelham às qualificações desenvolvidas em Farmácia Comunitária.

Essencialmente, abriu portas para um futuro mais luzente e permitiu-me alcançar os objetivos que determinei a mim própria no início deste trajeto e colocar à prova os meus conhecimentos e aptidões para competências distintas, tornando-se determinante para a minha formação académica.

## **CAPÍTULO III**

**“INTERCETANDO A INICIAÇÃO, PROMOÇÃO E PROGRESSÃO DO  
CARCINOMA DA MAMA: O PAPEL DE UMA DIETA VEGAN”**

## I. Introdução

O cancro da mama (CM) é o segundo tumor maligno mais comum em Portugal, tornando-se no mais frequente se considerado apenas e isoladamente o sexo feminino (Miranda *et al.*, 2016). São detetados, anualmente, no nosso país, mais de 5.000 novos casos de CM, sendo que temos vindo a assistir a um aumento tendencial da incidência da doença ao longo dos anos, em parte justificado pela crescente implementação e funcionamento dos rastreios oncológicos de base populacional e pelo seu registo e publicação pelas respetivas Administrações Regionais de Saúde. É estimado que morram cerca de 1600 mulheres todos os anos, em Portugal, à mercê desta patologia, correspondendo o CM à principal causa de morte antes dos 70 anos nas mulheres no nosso país, obviando-se a gravidade e magnitude imposta por esta problemática, não só no que é respeitante à letalidade, mas ainda a nível de encargos de saúde com medicamentos oncológicos para o Sistema Nacional de Saúde, realidade esta que também se reflete a nível mundial (Mama Help, 2015; Miranda *et al.*, 2016).

Dado o panorama, o presente trabalho tem em vista destacar a relevância de inúmeros componentes em determinados alimentos de origem vegetal, que constituem os alicerces de uma dieta à base de plantas, como moduladores do risco de CM e, numa visão mais fechada, agentes que amenizam a sintomatologia associada ao doente oncológico e incrementam a resposta terapêutica, ou, numa perspetiva mais alargada, verdadeiros potenciadores da sobrevivência, após um diagnóstico com este peso.

O farmacêutico tem um papel importante neste domínio, pelo caráter de investigador, vanguardista e pioneiro, podendo e devendo investir nesta problemática e contribuir para o aumento das comunicações relevantes a este tema, de forma a que se verifique uma revolução no conceito de *saudável* e para que as pessoas, em particular, os doentes, tomem um papel ativo e consciente sobre a sua saúde.

Para além dos doentes, é de relevância consciencializar os outros profissionais de saúde para que estes reconheçam os benefícios metabólicos e funcionais destes alimentos e implementem estas noções nas suas práticas.

## 2. Metodologia

Atendendo à experiência da autora na adoção de uma alimentação à base de plantas há mais de dois anos, foi iniciado um processo de recolha de artigos científicos pouco tempo depois, quando a temática começou a suscitar maior interesse à autora. Por conseguinte, até ao dia 17 de junho, foram realizadas pesquisas consecutivas na base de dados Pubmed® utilizando como palavras-chave (*breast cancer*) AND (designação do alimento de origem vegetal ou da sua potencial atividade). Apresenta-se, por isso, os seguintes exemplos: (*breast cancer*) AND (*sulforaphane*); (*breast cancer*) AND (*anti-aromatase activity*); (*breast cancer*) AND (*flaxseed*).

## 3. Cancro da Mama

O cancro da mama (CM) é uma neoplasia epitelial maligna caracterizada pela proliferação anormal e descontrolada das células, que, devido à sua capacidade de crescimento exponencial, formam uma massa densa a que se dá o nome de tumor, com competência para invadir os tecidos circundantes, podendo, também, disseminar-se para outras partes do organismo, onde atinge outros órgãos à distância, processo que se designa de metastização (André, 2017; Carvalho, 2007).

## 4. Diagnóstico

De forma a efetuar um diagnóstico íntegro, o CM deve ser avaliado segundo diferentes vertentes, nomeadamente, o tipo histológico (classificação da Organização Mundial de Saúde), o grau histológico (sistema de Elston e Ellis) e o estágio anatómico em que se encontra segundo a classificação do sistema TNM (American Joint Committee on Cancer [AJCC]/ The Union for International Cancer Control [UICC]), parâmetros estes que compõem o exame anatomo-patológico, que deve ser complementado pela classificação molecular (André, 2017).

A avaliação do tipo histológico consiste num exame extensivo ao microscópio ótico do padrão histológico da neoplasia em que, em função da variedade de padrões, é determinada a heterogeneidade morfológica do CM (Lakhani *et al.*, 2012).

O grau histológico reflete o grau de diferenciação do CM, e a sua classificação faz-se por intermédio da avaliação de três características histológicas – a formação de ductos, o pleomorfismo nuclear e o número de mitoses – às quais é atribuído, designadamente, um



valor, que, posteriormente, resulta na atribuição final de um 'score', dando abertura à realização de inferências respeitantes à terapêutica e ao prognóstico (Elston e Ellis, 1991).

O sistema TNM permite aferir o estágio anatómico do CM, focando na dimensão do tumor (T), na ausência ou presença de metástases nos gânglios linfáticos regionais (N) e na ausência ou presença de disseminação metastática à distância. Permite realizar o estadiamento do CM, que se torna determinante no apuramento da terapêutica mais adequada e na proclamação do prognóstico (André, 2017).

Embora a análise do perfil de expressão genética levasse a um melhor entendimento e discernimento dos diferentes subtipos moleculares, é um procedimento moroso e dispendioso, de modo que o método que tem sido implementado de forma rotineira é a determinação dos seguintes marcadores biológicos (American Cancer Society, 2017):

- Presença ou ausência de recetores de hormonas, nomeadamente estrogénio e progesterona, na massa tumoral;
- Níveis de recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER-2), uma proteína promotora do crescimento celular;  
e/ou
- Presença de cópias extra do gene HER-2.

Por sua vez, o Ki-67 é um indicador do grau de proliferação celular, sendo uma proteína que está presente em todas as fases ativas do ciclo celular (G1, S, G2 e mitose), estando, no entanto, ausente em células em repouso (G0). A sua aplicação na prática clínica não está, ainda, bem definida (Inwald, 2013).

## **5. Tratamento**

O tratamento do cancro pode ser local, atuando numa área específica, ou generalizado, pela administração de terapêutica sistémica, sendo que a escolha do tratamento dependerá do tamanho, tipo e localização do tumor, presença ou ausência de metastização, idade e estado de saúde do doente (Carvalho, 2007).

Na maioria dos casos, a abordagem inicial é a remoção total ou parcial do tumor por intermédio de uma intervenção cirúrgica, que permite a confirmação do diagnóstico e poderá promover algum alívio sintomático. Juntamente com a radioterapia, que conforma a radiação à região tumoral, promovendo a destruição das células cancerígenas, constituem as

duas abordagens de tratamento local (Carvalho, 2007).

A terapêutica sistêmica, normalmente administrada por via oral ou intravenosa, é habitualmente feita em regime de ambulatório, e tem como finalidade destruir ou impedir o crescimento das células cancerígenas, englobando (Carvalho, 2007):

- Quimioterapia, que pode ser classificada como adjuvante, se o tratamento é aplicado após um procedimento com intuito curativo, e tem como objetivo diminuir a probabilidade de doença residual; neo-adjuvante, se aplicada antes da intervenção curativa, de forma a diminuir a massa tumoral e possibilitar ou facilitar o procedimento; ou paliativa, quando já não existe perspectiva de cura e o único intuito é o alívio sintomático;
- Terapêutica hormonal, que reduz a quantidade de hormonas ou bloqueia a sua ligação aos recetores tumorais, usada em CM positivo para recetores de hormonas, da qual são exemplos o tamoxifeno e o anastrozol;
- Imunoterapia, que consiste na aplicação de fármacos, de entre eles os anticorpos monoclonais trastuzumab e o pertuzumab, entre outros, que estimulam o sistema imunitário, através de diversos mecanismos, a combater o CM pela indução de apoptose, bloqueio do crescimento celular ou evitando a sua disseminação.

Em conclusão, designa-se por terapêutica alvo qualquer tratamento com um fármaco que detete e destrua seletivamente as células cancerígenas, preservando as células normais (Carvalho, 2007).

## **6. Fatores de risco modificáveis e prevenção do CM**

São vários os eventuais fatores etiológicos responsabilizados pela instalação do CM. Estima-se que cerca de um terço dos CM em mulheres pós-menopáusicas tenham na sua origem fatores ambientais considerados modificáveis, tais como obesidade, sedentarismo e dieta na vida adulta, o que nos permite inferir que, dado o poder de modulação que estes fatores podem ter sobre o estado de saúde e considerando que são plenamente controláveis, visto que advêm diretamente das nossas escolhas, alguns dos casos de CM são, por conseguinte, evitáveis (American Cancer Society, 2017; Tamimi *et al.*, 2016).

Debater-se-à, de seguida, a importância da aplicação de um regime alimentar *vegan* como promotor da saúde, na minimização do risco de CM, bem como interveniente crítico

na estagnação da progressão deste carcinoma. Considere-se uma dieta *vegan* como um regime 100% vegetal que exclui, na sua totalidade, quaisquer produtos de origem animal, designadamente, carne, peixe, ovos, laticínios e outros produtos que possam, de alguma forma, derivar dos aqui enumerados. Entenda-se, também, que o presente documento se refere à implementação de uma dieta que se baseie no consumo estratégico e frequente dos nutrientes mencionados, em complemento de outros alimentos de proveniência vegetal, desde que sobre a sua forma orgânica, evitando, totalmente, o consumo de matérias alimentares processadas.

## **7. Impacto da aplicação de uma dieta *vegan* aleada a exercício físico na melhoria do prognóstico**

### **7.1. Relação entre consumo de produtos animais e níveis circulantes de IGF-I**

O fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-I) é uma hormona polipeptídica sintetizada a nível hepático em resposta ao estímulo da hormona de crescimento humano ou por mecanismos de secreção autócrina ou parácrina de forma a atuar localmente sobre tecidos específicos, com potente atividade mitogénica e anti-apoptótica, acreditando-se que pode influenciar o crescimento e proliferação de células normais e malignas do tecido mamário (Holly and Hughes, 1994; Toniolo *et al.*, 2000).

Uma metanálise de 2010, que reuniu resultados de 17 estudos prospetivos neste âmbito, concluiu que as mulheres com níveis mais elevados de IGF-I tinham um risco acrescido de cerca de 28% de desenvolver CM, independentemente de serem pré ou pós-menopáusicas (Key *et al.*, 2010).

Já tinha sido demonstrado que uma severa restrição energética e proteica, particularmente de proteínas rica em aminoácidos essenciais, como a proteína animal, contribuíam para a redução dos níveis plasmáticos de IGF-I em humanos (Thissen *et al.*, 1994), o que pode explicar porque o consumo energético bem abaixo das necessidades culmina na diminuição do crescimento tumoral e leva a querer que a maioria dos aminoácidos essenciais, no seu conjunto, são necessários para maximizar a produção de IGF-I (Harp *et al.*, 1991; Miura *et al.*, 1992).

Pegando na premissa que certos fatores nutricionais específicos de uma dieta *vegan* podem reduzir os níveis plasmáticos de IGF-I, foram confrontados os consumos diários de certos nutrientes de ‘vegans’, ovo-lacto-vegetarianos e omnívoros com as respetivas concentrações plasmáticas de IGF-I, através de análises ajustadas para múltiplas variáveis,

deliberando-se que o nutriente com associação mais forte a níveis elevados de IGF-I é a proteína animal associada a proteína de soja, sendo os valores de IGF-I 13% mais elevados no quartil com ingestão mais alta ( $\geq 41,5$  g/dia) quando comparados com o quartil de ingestão mais reduzida ( $< 16,2$  g/dia), verificando-se o mesmo com o quociente entre a concentração plasmática de IGF-I e a sua principal proteína de ligação (IGF-I:IGFBP-3). Concluiu-se, então, que existe correlação positiva entre o consumo de proteína animal e os níveis plasmáticos de IGF-I e correlação negativa entre estes e o consumo de proteína vegetal que não inclua soja (Allen *et al.*, 2002).

Verificou-se que os níveis de IGF-I eram 13% mais baixos em *vegans* do que em vegetarianos e omnívoros, no entanto não se conseguiu demonstrar uma associação muito evidente com fatores nutricionais específicos. Observou-se, ainda, que a razão IGF-I:IGFBP-3 era significativamente mais baixa em *vegans*, verificando-se forte correlação positiva neste grupo para todas as proteínas de ligação, especialmente para a IGFBP-1, que se apresentou 41% mais elevada em *vegans* e 21% mais elevada em ovo-lacto-vegetarianos, comparativamente a omnívoros, e para a IGFBP-2, 40% mais elevada em *vegans* que em omnívoros (Allen, NE, *et al.*, 2002). Este fenómeno parece resultar numa ligação aumentada de IGF-I, reduzindo a sua fração livre, responsável pela invasão de diversos tecidos e com potencial para aumentar a proliferação celular (Allen *et al.*, 2002).

Confirma-se, por isso, que certos fatores nutricionais típicos de uma dieta *vegan*, como baixo consumo de gorduras saturadas, e elevado consumo de polissacarídeos não derivados do amido e proteínas vegetais não derivadas da soja estão associados a diminuição da concentração plasmática de IGF-I e aumento dos níveis plasmáticos de IGFBP-1 e IGFBP-2 (Allen *et al.*, 2002). Mecanismos possíveis passam pelo facto de uma dieta *vegan* ser baixa em certos aminoácidos essenciais, sendo que já foi demonstrada que a restrição dietética de um ou mais destes culmina numa quebra da produção de IGF-I e, conseqüente subida das suas proteínas de ligação 1 e 2 (Smith, *et al.*, 1995), que tanto pode ser por um efeito indireto devido à diminuição da secreção da hormona de crescimento humano e conseqüente descida dos níveis de IGF-I e aumento dos níveis de IGFBP-2 (Ketelslegers *et al.*, 1995), ou por efeito direto da restrição em certos aminoácidos essenciais, o que impulsiona a produção de IGFBP-1 a nível hepático (Jousse *et al.*, 1998; Ketelslegers *et al.*, 1995).

## **7.2. Gorduras saturadas e ácidos gordos *trans***

Constata-se, adicionalmente, que a gordura saturada e a gordura *trans* aumentam, de forma independente, o risco de mortalidade por qualquer causa, sendo que a mesma associação se verifica para a mortalidade específica por CM nas mulheres que consomem valores mais elevados destas gorduras, não havendo, no entanto, a mesma relevância estatística e linearidade que se verifica para a correlação inicial. Para mulheres que consomem, em média, 13% de calorias derivadas de gordura saturada, o risco de mortalidade por qualquer causa aumenta em 41%, comparativamente a mulheres cujo consumo energético diário de gordura saturada corresponde apenas a 7% da ingestão calórica diária. Relativamente a gorduras *trans*, o risco acrescido é de 78% em mulheres em que a contribuição das gorduras *trans* para o consumo energético diário é de 1,6% face às que consomem apenas 0,7% de calorias derivadas destes ácidos gordos (Beasley *et al.*, 2011).

## **7.3. Formação de compostos carcinogénicos durante o processo de cozedura da carne**

Durante o processo de cocção da carne e do peixe assiste-se à formação de determinados compostos carcinogénicos, como aminas aromáticas heterocíclicas (HAA), que resultam da ação do calor sobre os aminoácidos existentes nas carnes e pescado, cuja produção é influenciada pelo tipo de carne, tempo, temperatura e método de cozedura, entre outras variáveis, sendo oxidadas a derivados de hidroxiaminoácidos por enzimas do citocromo P450 e, posteriormente convertidas a ésteres por acetil e sulfotransferases. Eventualmente, levam à produção de adutos de ácido desoxirribonucleico (DNA), pelo estabelecimento de ligações N-C nas bases de guanina, induzindo instabilidade no genoma e suscetibilidade aumentada a promotores tumorais (Sugimura *et al.*, 2004).

Rohrmann *et al.* (2009) demonstraram correlação positiva entre a ingestão total de HAA provenientes do consumo de carne, principalmente, carne vermelha e processada, e a existência de adutos de DNA no tecido mamário das mulheres em estudo. Não se verificou uma relação causal direta entre as modificações covalentes do DNA observadas e o consumo de HAA, ao que se conclui que o potencial carcinogénico das mesmas é marcadamente reforçado pela presença de promotores tumorais e agentes que induzem a proliferação celular, nos quais se incluem outras substâncias presentes na carne cozinhada a altas temperaturas, como é o caso dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e dos compostos N-nitroso que se formam endogenamente (Sugimura *et al.*, 2004).

De todas as HAA, destaca-se a 2-amino-1-metil-6-fenil-imidazo[4,5-b]piridina (PhIP), que apresenta potencial genotóxico bem estabelecido a concentrações superiores a  $10^{-6}$  M, sendo capaz de estimular a proliferação celular pela sua atividade *estrogênio-like*, já que induziu a ativação da transcrição usando recetores de estrogênio (ER) expressos endogenamente em linhagens celulares tumorais da mama (Lauber *et al.*, 2004).

Supletivamente, e devido à forte atividade hormonal, é dotada da capacidade de estimular o poder invasivo de células tumorais da mama ER-positivas, induzindo a sua penetração através de um modelo de membrana basal *in vitro*, pelo aumento da expressão de proteases que digerem a matriz extracelular dos tecidos circundantes do tumor primário, promovendo, assim, a expressão do fenótipo pró-invasivo. Esta atividade é dose-dependente e pode ser revertida por co-tratamento com os anti-estrogénios ICI 182,780 (Lauber *et al.*, 2004).

Posto isto, conclui-se que PhIP tem potencial para impulsionar a iniciação e a promoção ativa do processo de carcinogénese (Lauber *et al.*, 2004).

#### **7.4. O papel da atividade física regular**

São vários os estudos que atestam o efeito independente da atividade física no risco de CM e demais patologias pelo seu papel relevante no controlo do peso e do Índice de Massa Corporal, na insulinoresistência e na inflamação crónica (Monninkhof *et al.*, 2007). Contudo, esta variável encontra-se irremissivelmente correlacionada com outras, nomeadamente, o padrão alimentar e o consumo de álcool e tabaco, por integrarem um determinado modelo que constitui o estilo de vida, influenciado por características intrapessoais, sociais e culturais (Sanchez-Zamorano *et al.*, 2011).

Sanchez-Zamorano *et al.*(2011) confirmaram que as mulheres adotantes de um estilo de vida saudável, classificado através de um índice composto por diversas variáveis, em que se considera salutar a prática de pelo menos trinta minutos de atividade física moderada a intensa todos os dias, baixo consumo de gorduras, alimentos processados, cereais refinados e hidratos de carbono complexos e consumo mínimo a nulo de álcool e tabaco, tinham um risco de desenvolver CM modestamente inferior, proposição esta que se demonstrou verdadeira em mulheres pré e pós-menopáusicas.

Pierce *et al.* (2007) seguiram 1490 mulheres entre 1991 e 2000 com CM detetado em fase precoce, em que apenas a combinação de elevado consumo de frutas e vegetais, designadamente cinco ou mais porções diárias, e desenvolvimento regular de atividade física

elevada, especificamente igual ou superior a 540 MET-min/semana, o equivalente a caminhar 30 minutos 6 dias por semana, se traduziu numa vantagem de sobrevivência clara e significativa, mais concretamente, numa redução de cerca de 50% na taxa de mortalidade ao longo de 10 anos em mulheres obesas e não obesas.

Conclui-se, portanto, que este efeito sobre a sobrevivência pode não ser independente de cada uma das variáveis e que é fulcral a adesão das mulheres a estas alterações no estilo de vida, devendo ser implementadas estratégias integradas de forma a instituir estes hábitos de vida saudáveis (Pierce *et al.*, 2007).

## **8. Componentes essenciais a incluir numa dieta *vegan* e a sua atividade**

### **8.1. Vegetais crucíferos**

Os vegetais crucíferos são alimentos que para além das propriedades antioxidantes conferidas pelos isotiocianatos hidrolisados a partir dos glucosinatos presentes em vegetais profundamente enraizados na cultura dos portugueses como o repolho, o nabo, os bróculos, a couve-flor, o rabanete, a couve galega, a couve chinesa, a rúcula e o agrião, promovem, ainda, a desintoxicação hepática, devendo ser consumidos diariamente, especialmente pelo doente oncológico, como preparação para os ciclos de tratamento (Li *et al.*, 2010).

De forma a comprovar a associação entre o consumo de vegetais totais e crucíferos e o risco de recorrência, Thomson *et al.* (2011) deram início a um ensaio clínico randomizado, controlado e estratificado em relação ao uso de tamoxifeno, que decorreu entre 1995 e 2006. Antes do início do ensaio, todas as participantes foram sujeitas a análise clínica e histopatológica, com realização prévia de mamografia de forma a confirmar a ausência de doença loco-regional recorrente ou primária. O consumo médio de vegetais totais e vegetais crucíferos foi de 3,1 e 0,5 porções, respetivamente, sendo que uma porção de vegetais crucíferos correspondia a uma unidade da unidade de volume *cup*, enquanto que uma porção de vegetais totais correspondia a metade dessa medida (1/2 *cup*).

Na análise global para todas as mulheres, as que se encontravam no tercil superior em relação ao consumo de vegetais totais observaram uma redução no risco de recorrência de 31%. Quando estratificadas em relação ao uso de tamoxifeno, verificou-se uma redução dose-dependente de 44 e 35% para mulheres que tomam tamoxifeno em associação ao consumo de vegetais totais e ao consumo de vegetais crucíferos, respetivamente (Thomson *et al.*, 2011).

Com o intuito de testar a existência de um efeito independente dos vegetais crucíferos sobre o risco de recorrência de CM em mulheres a tomar tamoxifeno, a razão de risco foi avaliada para cada tercil de vegetais totais, estratificando em relação ao valor médio de consumo de vegetais crucíferos. Os resultados foram os seguintes (Thomson *et al.*, 2011):

- Para mulheres cujo consumo de vegetais crucíferos era inferior ao valor médio, não se verificou efeito protetor, independentemente do tercil de consumo de vegetais totais analisado;
- Para mulheres cujo consumo de vegetais crucíferos se encontrava acima da média, detetou-se um efeito protetor para o tercil intermédio e superior relativamente ao consumo de vegetais totais, observando-se reduções de 44 e 52%, respetivamente, no risco de recorrência.

O efeito protetor em relação à recorrência do CM desencadeado pelo consumo de vegetais pode estar associado a um aumento de eficácia do tamoxifeno ou à existência de complementaridade da bioatividade preventiva dada a ação quimiopreventiva de determinados componentes existentes nos vegetais, concluindo-se que se observa a manifestação de um efeito aditivo ou sinérgico associado a dietas em que o consumo de vegetais é elevado, com uma contribuição particular e significativa dos vegetais crucíferos (Thomson *et al.*, 2011).

## **8.1.2. Brócolos**

### **8.1.2.1. Células estaminais cancerígenas (CSC) e suas potencialidades**

Dados os ciclos de crescimento da glândula mamária durante a puberdade, a remodelação profunda a que é sujeita durante a gravidez, envolvendo a formação de unidades lobulares ductais terminais com morfologia distinta e diferentes graus de diferenciação, e posterior fenómeno de remodelação estrutural da glândula após o período de aleitamento, em que grande parte das células epiteliais mamárias sofrem um processo bem coordenado de apoptose, foi constatada a existência de células estaminais na glândula mamária (MaSC), capazes de se diferenciar em múltiplas células durante os processos de crescimento e gravidez, com capacidade de auto-renovação, mesmo após o *términus* do período de lactação, assegurando o crescimento e remodelação da glândula em gravidezes subsequentes (Tiede e Kang, 2011).

Derivado dessa conjuntura, desenvolveu-se a premissa de que existem células estaminais cancerígenas (CSC), que constituem uma subpopulação de um tumor heterogéneo, que quando separadas e transplantadas são capazes de se auto-renovar e



diferenciar em tumores com o mesmo grau de heterogeneidade, enquanto que as restantes células tumorais são desprovidas desta aptidão por serem células diferenciadas. Determinando a linhagem celular que deu origem à população de CSC, seria possível identificar passos-chave na formação do CM e de muitos outros cancros. De facto, várias características das MaSC apoiam a hipótese de que estas células podem estar na origem da formação de CSC, nomeadamente (Tiede e Kang, 2011):

- Longevidade, necessária para acumular mutações genéticas que sustentam o processo de transformação celular;
- Auto-renovação, sendo dotadas da capacidade de diferenciação em múltiplas linhagens celulares e de potencial proliferativo indefenido, características imprescindíveis ao desenvolvimento de resistência e de recorrência tumoral.

Por serem providas de quiescência, as CSC resistentes ao regime terapêutico aplicado podem precipitar o aparecimento de recorrência local após vários anos ou mesmo deslocar-se para localizações distintas, podendo ser responsáveis pelo fenómeno de metastização, que pode ocorrer muito tempo após o tratamento cirúrgico do tumor primário (Clevers, 2011).

#### **8.1.2.2. Propriedades anti-proliferativas e indutoras da apoptose do sulfurafano (SF)**

Li *et al.* (2010) exploraram a eficácia anticancerígena do sulfurafano (SF), um componente que ocorre naturalmente nos bróculos, especialmente nos seus rebentos, quanto à sua capacidade para inibir a formação de CSC, visto que já tinham sido relatadas as suas propriedades antiproliferativas e indutoras da apoptose (Azarenko *et al.*, 2008; Pledgie-Tracy *et al.*, 2007).

De forma a comprovar as propriedades antiproliferativas do SF, as linhagens celulares de CM MCF7 e SUM159 foram tratadas com concentrações crescentes de SF e incubadas por 48 horas, sendo posteriormente avaliada a razão entre células viáveis em poços sujeitos a tratamento com SF (teste) e poços com populações de células não expostas ao SF (controlo) (Li *et al.*, 2010).

Observou-se um declínio da sobrevivência celular com o aumento da concentração de SF, em que a  $IC_{50}$ , correspondente à concentração inibitória de 50% da viabilidade celular, foi de aproximadamente 10 e 16  $\mu\text{mol/L}$  para as linhagens celulares SUM159 e MCF7, respetivamente. O SF demonstrou potente atividade indutora da apoptose a uma

concentração de 10  $\mu\text{mol/L}$ , pela promoção da ativação da caspase 3, duplicando, praticamente, a sua atividade, deduzida por intermédio de um ensaio fluorimétrico que deteta a clivagem do substrato da caspase 3, um dos passos sequenciais no processo de apoptose celular (Li *et al.*, 2010).

#### **8.1.2.3. Capacidade do sulfurafano (SF) para inibir células estaminais cancerígenas (CSC) *in vitro***

As MaSC são conhecidas por se disporem em aglomerados esféricos de células não aderentes, designados de mamosferas, que são capazes de originar esferas secundárias à medida que se processa o crescimento tumoral. A atividade do SF para inibir a formação de mamosferas *in vitro* foi testada expondo esferas primárias de células MCF7 e SUM159 a concentrações crescentes de SF, numa primeira passagem, sendo apenas enriquecidas com meio de cultura numa segunda e terceira passagem, desta vez na ausência de SF (Li *et al.*, 2010).

Assistiu-se a uma redução de 45 a 75% no número de esferas e a um declínio gradual no tamanho das mamosferas, que passaram a ser 8 a 125 vezes menores do que eram originalmente, concordantes com o aumento da concentração de exposição ao SF, em que uma [SF] igual a 5  $\mu\text{mol/L}$  produziu um declínio de 125 vezes no tamanho de mamosferas da linhagem SUM159, tumores RE/RP-negativos sem sobreexpressão para HER-2, dos tipos de CM mais agressivos e associados a pior prognóstico. Adicionalmente, verificou-se uma diminuição progressiva de unidades formadoras de mamosferas nas passagens subsequentes, o que remete a uma redução da capacidade de auto-renovação das CSC, incitada pela ação do SF. É de notar que, para a linhagem MCF7, as células perderam a capacidade de gerar descendência por completo à terceira geração, quanto expostas a uma [SF] de 5  $\mu\text{mol/L}$ . A  $\text{IC}_{50}$  variou entre 0,5 a 1  $\mu\text{mol/L}$  para esferas das linhagens celulares MCF7 e SUM159 e foi cerca de 10 vezes mais baixa que as [SF] necessárias para exibir efeitos antiproliferativos (Li *et al.*, 2010).

#### **8.1.2.4. Atividade do SF sobre o possível potencial tumorigénico de células com elevada atividade de aldeído desidrogenase (ALDH)**

Foi reportado que células com elevada atividade de ALDH manifestam propriedades e comportamento de células estaminais (Ginestier *et al.*, 2007). Visto que a linhagem SUM159 apresenta uma percentagem elevada de células com alta atividade de ALDH, foi escolhida para avaliar a atividade inibitória *in vitro* do SF sobre estas células potencialmente tumorigénicas. Apurou-se que uma concentração de SF de 1  $\mu\text{mol/L}$  é capaz de reduzir em

65% a população de células SUMI59 ALDH-positivas, enquanto que a 5  $\mu\text{mol/L}$  de [SF] a redução observada atingiu os 80% (Li *et al.*, 2010).

Entenda-se que, as concentrações para as quais o SF demonstra capacidade de inibição de células estaminais são concentrações que pouco afetam a população de células tumorais na sua generalidade, o que nos permite concluir que o SF ataca preferencialmente as células estaminais relativamente às células tumorais em estados mais avançados de diferenciação (Li *et al.*, 2010).

#### **8.1.2.5. Competência do SF para erradicar CSC da mama *in vivo***

Com a finalidade de testar a potencialidade do SF sobre CSC *in vivo*, foi levado a cabo um ensaio que consistiu na injeção de células humanas SUMI59 em ratinhos fêmeas não obesos diabéticos/ severamente imunocomprometidos (NOD/SI), com monitorização constante do volume de massa tumoral. Duas semanas após injeção, os ratos foram divididos em dois grupos: controlo (injeção com NaCl a 0,9%) e SF (injeção com SF a 50 mg/kg dissolvido em NaCl a 0,9%), sendo a administração efetuada diariamente durante o período de duas semanas. Findado esse período, e após monitorização do volume de massa tumoral, os tumores tratados com SF encontravam-se reduzidos a cerca de 50% do tamanho dos tumores nos ratos pertencentes ao grupo controlo. A partir do tecido tumoral foi feita uma suspensão de uma única célula usada no ensaio Aldefluor. A população de células ALDH-positivas no grupo tratado com SF correspondia a menos de metade da população do grupo controlo, o que sugere que o alvo do SF seja, de facto, as células que apresentam comportamento de célula estaminal (Li *et al.*, 2010).

Os ratos secundários foram, então, xenotransplantados, com células viáveis do tumor primário de forma a comprovar a sua aptidão para desencadear a iniciação de um tumor secundário. Cada rato NOD/SI foi inoculado com 50 000 células tumorais de ratos controlo tratados com NaCl a 0,9% e 50 000 células tumorais de ratos tratados com SF em locais distintos, com monitorização do crescimento tumoral e medição do volume de massa tumoral bissemanalmente. As células tumorais provenientes de ratos controlo primários deram origem a tumores a partir do sétimo dia, sendo que no dia quinze já todos os ratos secundários tinham desenvolvido tumores no local de inoculação das células tumorais de ratos controlo. Como era espectável, as células tumorais de ratos tratados com SF foram incapazes de dar origem a tumores nos ratos xenotransplantados, exceptuando um único tumor que se detetou no décimo nono dia de apenas 6 mm<sup>3</sup>, que surgiu após 7 inoculações de células tumorais tratadas com SF (Li *et al.*, 2010).

Estes resultados sugerem que o SF contribuiu para a erradicação das CSC nos primeiros ratos xenotransplantados, evitando, assim, o surgimento de tumores nos ratos secundários. Juntamente com o resultado do ensaio Aldefluor *in vivo*, conclui-se que o SF tem elevada potencialidade para interceptar as diferentes valências das CSC nas diversas etapas do processo de carcinogênese. Estes efeitos parecem ser conferidos pela modulação de vários mecanismos celulares que inibem o crescimento de células transformadas, como a regulação de diferentes vias de sinalização, uma delas a via do wnt/ $\beta$ -catenina, que desempenha um papel importante na regulação da capacidade de auto-renovação das células estaminais, já que se verifica um declínio até 85% dos níveis de  $\beta$ -catenina em ambas as linhagens celulares MCF7 e SUM159 e diminuição da expressão da ciclina D<sub>1</sub>, um dos alvos transcripcionais mais relevantes desta via, quando tratadas com SF. Este componente ativo presente de forma concentrada nos rebentos de brócolos parece, ainda, inibir enzimas metabólicas de fase I responsáveis pela conversão de procarcinogêneos em carcinogêneos e induzir reações de fase 2 que promovem a excreção dos últimos, de forma que o seu consumo regular, com as devidas precauções de maneira a preservar a enzima mirosinase, encarregue da produção do SF, é, indubitavelmente, aconselhável (Clarke *et al.*, 2008; Li *et al.*, 2010).

## 8.2. Cogumelos

O estrogénio tem um papel crítico na promoção do CM, já que a sua ligação aos RE expressos nas células tumorais levam à expressão de fatores de crescimento que potenciam a proliferação celular destes tumores. A grande maioria dos CM são RE-positivos, de tal maneira que alterações na expressão da aromatase, a enzima responsável pela biossíntese de estrogénio, nestas células cancerígenas podem influenciar profundamente a promoção e a progressão da doença (Chen *et al.*, 2006).

O típico cogumelo branco (*Agaricus bisporus*) provoca a supressão da atividade da aromatase e, conseqüentemente, a abolição da biossíntese de estrogénio, apresentando potencial como agente quimiopreventivo. O extrato termorresistente destes cogumelos contribuiu para a diminuição da proliferação celular induzida por testosterona em células MCF-7aro (RE-positivas/aromatase-positivas), não tendo qualquer efeito sobre a linhagem celular não tumorigénica MCF-10A (Chen *et al.*, 2006).

A maioria dos componentes ativos encontrados na fase alcoólica, demonstrada como a fase com maior potência para inibir a aromatase, são ácidos gordos insaturados, nomeadamente o ácido linoleico (AL), o ácido linolénico (ALE) e o ácido linoleico conjugado

(cAL), entre outros. A interação do AL e do cAL com mutantes da aromatase expressos por células ováricas de hamsters chineses revelaram que estes AG inibem a aromatase com potências semelhantes e que as mutações no local ativo afetam a sua interação com a enzima (Chen *et al.*, 2006).

Conclui-se, por isso, que o AL e o cAL se comportam como inibidores não competitivos em relação à androstenediona, o substrato da aromatase, após análise de inibição cinética. Contudo, só o cAL inibiu a proliferação celular de células MCF-7aro *in vivo*, de forma que, juntamente com os seus derivados, constituem os inibidores da aromatase mais prováveis e mais relevantes fisiologicamente (Chen *et al.*, 2006).

O ensaio *in vivo* foi levado a cabo em ratos nus injetados com células MCF-7aro, determinando que o tratamento com o extrato do típico cogumelo branco afetou a proliferação celular e diminuiu a massa tumoral sem, no entanto, provocar alterações na taxa de apoptose (Chen *et al.*, 2006).

### **8.2.1. Caracterização de fitoquímicos anti-aromatase em cogumelos brancos**

Primeiramente, procedeu-se à separação das fases do extrato de cogumelos obtido por filtração do preparado, após cortados e fervidos os cogumelos. As formas concentradas do extrato total (10x) e da fração aquosa (Aq) revelaram potente atividade inibitória da aromatase ( $3,9 \pm 0,72\%$  e  $12,3 \pm 0,84\%$  de atividade total remanescente da aromatase, relativamente ao controlo, cuja atividade foi considerada como 100%). Contudo, os mesmos extratos diluídos a uma concentração concordante com a das subfrações da fração orgânica (EA) (100 mg/L) apresentaram discrepância acentuada na sua atividade, sendo o extrato orgânico e as correspondentes subfrações consideravelmente mais potentes a esta concentração. As subfrações do extrato aquoso, designadamente, o precipitado de polissacarídeos a 80% de etanol e os resíduos solúveis (açúcares de baixo peso molecular) exibiram fraca potência para inibir a aromatase, observando-se 96,4 e 83% de atividade remanescente, respetivamente. Tanto o extrato orgânico como a sua subfração EA<sub>2</sub> provocaram um decréscimo significativo da atividade da aromatase ( $29,9 \pm 0,64\%$  e  $43,9 \pm 2,6\%$ , respetivamente), a uma concentração de 100 mg/L (Chen *et al.*, 2006).

Constata-se, portanto, que diferentes fitoquímicos presentes nos cogumelos apresentam potência, em diversos graus, para inibir a aromatase, sendo os mais ativos os constituintes solúveis na fase orgânica. Ao avaliar as suas subfrações através de cromatografia gasosa acoplada a espectroscopia de massa (GC-MS), a fração EA<sub>2</sub> revelou-se

mais potente, pelo que contém, à partida, os constituintes com maior atividade no cogumelo branco. Esta subfração foi, então, sujeita a separações adicionais por GC-MS, e a posterior determinação da atividade anti-aromatase, tendo evidenciado relevância estatística quando comparada ao controlo (DMSO). Esta subfração foi purificada, procedendo-se à confirmação da sua entidade química por cromatografia de camada fina e comparação com padrões de referência dos espetros de GC-MS (Chen *et al.*, 2006).

Dentro dos ácidos gordos (AG) insaturados, que se revelaram como os principais inibidores da aromatase, demonstrando a maior potência para a sua inibição, o AL (C18:2; EA<sub>2-2</sub>) foi o mais potente (IC<sub>50</sub>=0,21 mmol/L), seguido do ALE (C18:3; IC<sub>50</sub>=0,28 mmol/L) e do ácido oleico (C18:1; IC<sub>50</sub>=0,39 mmol/L). Os AG saturados (ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, entre outros), também parte integrante da subfração EA<sub>2</sub>, demonstraram baixa atividade anti-aromatase (atividade remanescente de 86,4%, 77,9% e 84,2%, respetivamente) (Chen *et al.*, 2006).

Os resultados da análise de inibição cinética, com vista à determinação da natureza do mecanismo de inibição, concluíram que tanto o AL como o cAL se comportam como inibidores não competitivos, ligando-se à aromatase de forma semelhante, por intermédio dos mesmos resíduos de aminoácidos críticos (Chen *et al.*, 2006).

### **8.2.2. Estudos de proliferação celular**

Concluído o ensaio, constatou-se que o extrato de cogumelos testado provocou supressão da proliferação celular da linhagem MCF-7aro (RE-positiva, que sobreexpressa a aromatase), induzida por testosterona, tendo apresentado atividade muito mais modesta sobre a linhagem MCF10A (não tumorigénica), o que sugere que os fitoquímicos nos cogumelos apresentam alguma seletividade para as células cancerígenas (Chen *et al.*, 2006).

Quando analisados os compostos com atividade mais potente no ensaio microssomal (cAL e AL), apenas o cAL travou a proliferação de células MCF-7aro, de maneira que é, provavelmente, o principal inibidor da aromatase com relevância fisiológica nos cogumelos brancos, juntamente com os seus derivados. Nenhum dos dois afetou com grande relevância a proliferação celular da linhagem MCF-10A (Chen *et al.*, 2006).

### **8.2.3. Estudos *in vivo***

Pela análise dos resultados, foi possível constatar que o consumo de extrato de cogumelos 4x concentrado (100 µL) provocou uma diminuição significativa de 58% na massa tumoral, relativamente ao controlo (100 µL de água). Por análise histológica, a proliferação

celular decresceu cerca de 21,6%, não se verificando alterações na taxa de apoptose nos animais que receberam o extrato de cogumelos, comparativamente aos animais no grupo controlo (Chen *et al.*, 2006).

Infere-se, por isso, que o banal cogumelo branco tem potencial como agente protetor sobre tumores da mama, pelo seu impacto a nível da proliferação celular das células malignas, não tendo qualquer efeito sobre o mecanismo de apoptose, logo, não exerce a sua ação por intermédio de efeitos citotóxicos (Chen *et al.*, 2006).

Já foi evidenciado o papel do estrogénio na regulação de enzimas metabolizadoras de AG, não se podendo excluir a possibilidade da existência de um mecanismo de *feedback* negativo que resulte na subregulação da expressão da aromatase ou na supressão da sua atividade, pela ação de alguns dos AG existentes nos cogumelos brancos (Chen *et al.*, 2006; Nemoto *et al.*, 2000).

Ambos AL e cAL inibiram a atividade da aromatase, no entanto só o cAL demonstrou propriedades antiproliferativas (Chen *et al.*, 2006). Já foi referido que o cAL consegue modular a função e a fosforilação e, portanto, a atividade dos RE, sugerindo-se ainda que possa bloquear a síntese de DNA e de proteínas reguladoras do ciclo celular, reduzindo, assim, a proliferação celular (Belury, 2002; Liu e Sidell, 2005; Tanmahasamut *et al.*, 2004).

É, por isso, sensato inferir que os cogumelos brancos têm potencial como agentes protetores, equilibrando os níveis de estrogénio em mulheres pós-menopáusicas, prevenindo contra o CM estrogénio-dependente (Chen *et al.*, 2006). Estas propriedades são comuns a outras variedades de cogumelos, no entanto este é o mais potente e mais acessível, constituindo o seu consumo uma estratégia facilmente adquirida na prevenção do CM ou na coadjuvância do seu tratamento, dada a acessibilidade do produto (Grube *et al.*, 2001). Consumindo 100 g diárias destes cogumelos teoricamente seria suficiente para estagnar o crescimento tumoral, de forma que é plausível que doses inferiores consumidas regularmente sejam efetivas na prevenção da iniciação de tumores da mama em mulheres de todas as idades (Chen *et al.*, 2006).

### **8.3. Sementes de linhaça**

Existem duas classes estruturais principais de fitoestrogénios, as isoflavonas e os lignanos, fitoquímicos não esteroides com potencial anticancerígeno (Abarzua *et al.*, 2012).

Os lignanos são constituintes de origem exclusivamente vegetal, podendo ser encontrados em maior concentração em sementes de linhaça e de sésamo, estando, ainda, presentes em diversas frutas e vegetais, cereais integrais, chá verde, entre outras fontes, embora em quantidades bastante menores, ainda que apreciáveis (Buck *et al.*, 2010).

Numa determinante meta-análise de 2010, que incluiu 21 estudos (11 estudos cohort prospectivos e 10 estudos caso-controlo), o consumo elevado de lignanos foi associado a uma redução significativa do risco de CM em mulheres pós-menopáusicas (Buck *et al.*, 2010).

De frisar que estes compostos têm de sofrer metabolização pela microbiota intestinal, de forma a originar os metabolitos que exercem a ação biológica, os enterolignanos, designadamente, enterolactona (EL) e enterodiol (ED) (Buck *et al.*, 2010).

A exposição a enterolignanos foi, também, associada a uma redução de risco de CM, não se verificando alterações significativas quando considerados os subgrupos de CM de forma isolada, consoante classificação quanto à presença de RE (Buck *et al.*, 2010).

### **8.3.1. Atividade antiproliferativa dos lignanos *in vitro***

Como já foi referido, os compostos presentes na planta não são, necessariamente, os mesmos que produzem o efeito biológico no organismo humano. Todavia, os lignanos derivados das plantas (LDP) não são metabolizados completamente, de forma que a atividade dos precursores deve ser contraposta à atividade dos metabolitos bioativos, no que diz respeito ao seu efeito sobre a proliferação celular (Abarzua *et al.*, 2012).

Abarzua *et al.* (2012) testaram as atividades antiproliferativas dos LDP matairesinol (MAT) e secoisolariciresinol (SEC), comparativamente aos enterolignanos bioativos EL e ED, num ensaio que ocorreu a várias concentrações finais ( $1 \times 10^{-3}$ ,  $5 \times 10^{-4}$ ,  $1 \times 10^{-4}$ ,  $1 \times 10^{-5}$ ,  $1 \times 10^{-6}$ ,  $1 \times 10^{-7}$  mol/L), com um controlo negativo (1  $\mu$ l de etanol) e dois controlos positivos (1  $\mu$ l de  $17\beta$ -estradiol a  $1 \times 10^{-11}$  e  $1 \times 10^{-13}$  mol/L; 1  $\mu$ l de tamoxifeno a  $1 \times 10^{-4}$  e  $1 \times 10^{-7}$  mol/L).

Observou-se uma inibição mais modesta e inconsistente da proliferação celular das linhagens MCF-7 (RE-positiva) e BT20 (RE-negativa) com os LDP. SEC inibiu a proliferação celular em MCF-7 a concentrações de  $10^{-5}$  e  $10^{-6}$  mol/L, não se verificando um efeito inibitório significativo para concentrações mais elevadas. O efeito sobre a linhagem celular BT20 foi semelhante. MAT provocou o bloqueio do crescimento celular de forma concentração-dependente em células MCF-7. A mais alta concentração aplicada ( $10^{-3}$  mol/L) reduziu a proliferação celular em cerca de 60%. Contudo, o seu efeito sobre a linhagem



BT20 só se verificou em concentrações de  $10^{-3}$  mol/L, não se manifestando uma redução concentração-dependente, como a que se observou na linhagem MCF-7 (Abarzua *et al.*, 2012).

Os metabolitos ativos dos LDP, ED e EL, induziram estagnação praticamente completa do crescimento tumoral, observando-se uma redução de 98 e 97% na proliferação de células MCF-7, respetivamente, a concentrações de  $10^{-3}$  mol/L. A concentrações menores, o efeito inibitório foi bastante mais moderado. O impacto a nível da linhagem celular BT20 foi semelhante, embora menos marcado, comparativamente à linhagem MCF-7, todavia, o seu efeito inibitório foi mais forte e consistente quando comparado com os percursores SEC e MAT (Abarzua *et al.*, 2012).

Conclui-se, portanto, que os enterolignanos ED e EL são biologicamente mais ativos que os seus percursores, havendo a necessidade de reforçar a importância do equilíbrio pleno da microbiota intestinal.

### **8.3.2. Atividade antimetastática dos lignanos *in vitro***

Sabe-se, neste momento, que em cerca de 50% dos casos a metastização ocorre quando a doença ainda é, aparentemente, localizada, sendo que aproximadamente 30% dos doentes em que não se verifica disseminação para os gânglios linfáticos desenvolvem metástases à distância no período de 5 anos (Lacroix, 2006).

O processo de formação de metástases é complexo e envolve múltiplas etapas (Mali *et al.*, 2012):

- Adesão celular: Interação de células tumorais metastáticas com a matriz extracelular (MEC), envolvendo adesão à matriz;
- Invasão: Após separação das células metastáticas do tumor primário, assiste-se à destruição da membrana basal (MB) mais próxima, que constitui a principal barreira entre as células malignas e a corrente sanguínea, para que estas possam entrar em circulação. Esta degradação da MB envolve mobilização de enzimas proteolíticas, as metaloproteinases da matriz (MMP), com atividade específica para componentes da MEC, estando a sua sobreexpressão ligada a capacidades aumentadas de invasão em células de CM *in vitro* (Balduyck *et al.*, 2000);
- Motilidade: A locomoção celular envolve atividade coordenada do citoesqueleto da membrana, e do sistema de adesão e de filamentos de actina, envolvidos em

múltiplos mecanismos geradores de força. De tal forma, é previsível que alterações a nível do citoesqueleto de actina comprometam o processo metastático.

Mali *et al.* (2012) demonstraram que a EL, um dos metabolitos ativos dos LDP, é capaz de modular diversos passos-chave na cascata de metastização.

Na etapa de adesão e migração, a EL afeta a normal formação de estruturas filopoidais e lamelipoidais, interferindo na polimerização dos filamentos de actina na linha de frente, intercetando a adesão e motilidade celular a concentrações tão baixas quanto 25 e 50  $\mu\text{M}$  em ensaios *in vitro* usando a linhagem celular humana de CM MDA MB 231 (RE-negativa, com potencial metastático *in vitro* e *in vivo*) (Mali *et al.*, 2012).

No processo de invasão tumoral, as MMP desempenham funções críticas, sendo capazes de degradar todos os tipos de proteínas que constituem a MEC. Esta é constituída pela MB e por tecido conjuntivo intersticial (em primeira instância rompem a MB, atravessando o tecido intersticial até ganharem acesso à circulação sanguínea pelo rompimento, num segundo momento, da MB vascular), em que o colagénio IV é o principal componente da MB, existindo, porém, outras proteínas envolvidas na sua composição. O colagénio IV é ativamente degradado pelas MMP 2 e 9 que, à partida, contribuem fortemente para a formação de lesões invasivas (Duffy *et al.*, 2000). Contudo, a MMP2 é secretada sob a forma inativa, necessitando da MMP14 para modular a sua conversão, juntamente com o inibidor tecidual das metaloproteinases, TIMP-2 (Têtu *et al.*, 2006). Pensa-se que a MMP11 apenas complementa o processo invasivo, ativando a sinalização de componentes ligados à MEC ou, pelo menos, exercendo efeitos sinérgicos com fatores de crescimento como o IGF-1 (Kasper *et al.*, 2007).

Mali *et al.* (2012) demonstraram, por intermédio de reação de polimerização em cadeia usando a enzima transcriptase reversa, que a EL, em concentrações de 25 e 50  $\mu\text{M}$ , provocou decréscimo na expressão de genes da MMP 2, 9 e 14 em ambas as linhagens testadas, MDA MB 231 (RE-negativa) e MCF-7 (RE-positiva), não provocando qualquer alteração na expressão da MMP11, excluindo a linhagem MCF-7 a concentrações de 50  $\mu\text{M}$ . Posto isto, sugere-se que a EL bloqueia a invasão das células tumorais através da MB.

Deduz-se, portanto, que este composto, derivado dos lignanos presentes em grande abundância nas sementes de linhaça, tem atividade anti-metastática *in vitro*, inibindo as etapas de adesão, invasão e migração através de mecanismos celulares e moleculares.

### 8.3.3. Redução de biomarcadores de risco mediada por lignanos

Fabian *et al.* (2010) avaliaram, durante 12 meses, alterações a nível do biomarcador de risco de CM Ki-67, associado à proliferação de células tumorais, pela administração de 50 mg diárias de diglicosídeo de secoisolariciresinol (SDG), o correspondente a cerca de 1 colher de chá de sementes de linhaça trituradas por dia (aproximadamente 2,5 g). Quarenta e cinco mulheres completaram o estudo, observando-se um aumento de cerca de 9 vezes no nível de EL e de 16 vezes nos níveis plasmáticos de lignanos totais. Trinta e seis das quarenta e cinco mulheres, o correspondente a 80% das participantes, observaram redução nos níveis de Ki-67, que evoluiu de um valor médio de 4% para 2%, constituindo um decréscimo médio de cerca de 50%.

**Tabela I** - Efeitos do consumo de linhaça na excreção urinária de lignanos e em biomarcadores de risco de CM (Adaptado de Thompson *et al.*, 2005).

		Placebo		Sementes de linhaça	
		Início do estudo	Fim do estudo	Início do Estudo	Fim do Estudo
<b>Lignanos urinários (µmol/L/dia)</b>	<b>Mediana (25-75%)</b>	2.8(2.3-3.3)	0.9(0.2-2.3)	1.0(0.9-10.0)	58.7(9.0-128.5)
	<b>(Média ±desvio-padrão)</b>	(2.8±0.3)	(1.2±0.8)	(5.1±2.5)	(71.5±28.4)
<b>Índice de proliferação celular Ki-67 (%)</b>	<b>Mediana (25-75%)</b>	15.1(9.1-21.0)	12.0(9.5-16.2)	15.2(12.1-23.8)	10.0(6.9-17.4)
	<b>(Média ±desvio-padrão)</b>	(15.8±2.5)	(13.7±2.6)	(18.1±2.0)	(12.6±1.6)
<b>Taxa de apoptose (%)</b>	<b>Mediana (25-75%)</b>	0.87(0.75-1.1)	0.94(0.77-1.26)	0.88(0.6-1.07)	1.15(0.89-1.72)
	<b>(Média ±desvio-padrão)</b>	(1.04±0.15)	(1.08±0.15)	(0.89±0.09)	(1.44±0.24)
<b>Expressão de HER-2</b>	<b>Mediana (25-75%)</b>	0.2(0.09-1.17)	0.31(0.06-0.69)	0.31(0.12-0.84)	0.09(0.04-0.6)
	<b>(Média ±desvio-padrão)</b>	(0.58±0.20)	(0.53±0.18)	(0.47±0.09)	(0.34±0.10)
<b>Expressão de RE</b>	<b>Mediana (25-75%)</b>	1.01(0.13-1.27)	0.70(0.17-1.06)	0.78(0.48-1.0)	0.81(0.53-0.98)
	<b>(Média ±desvio-padrão)</b>	(0.72±0.17)	(0.65±0.13)	(0.75±0.10)	(0.79±0.12)
<b>Expressão de RP</b>	<b>Mediana (25-75%)</b>	0.1(0.02-0.26)	0.07(0.01-0.40)	0.11(0.01-0.28)	0.14(0.09-0.33)
	<b>(Média ±desvio-padrão)</b>	(0.19±0.07)	(0.17±0.06)	(0.2±0.05)	(0.21±0.04)

O número de mulheres com citologia atípica decresceu de 62% para 42%, verificando-se, por isso, uma diminuição na deteção de alterações pré-cancerígenas, não se tendo detetado mudanças significativas nos níveis hormonais ou nos fatores de crescimento

avaliados, observando-se apenas um declínio médio não significativo de 6,3% na densidade mamária das participantes (Fabian *et al.*, 2010).

Um outro estudo prospetivo, randomizado, duplamente cego e controlado por placebo avaliou os efeitos do consumo dietético de sementes de linhaça em marcadores biológicos tumorais em doentes pós-menopáusicas com CM primário, recentemente diagnosticadas (Thompson *et al.*, 2005).

Entre a primeira biópsia e o tratamento cirúrgico do tumor, as pacientes foram randomizadas para o grupo de tratamento (n=19), consumindo um *muffin* todos os dias contendo na sua composição 25 g de sementes de linhaça, ou para o grupo controlo (n=13), consumindo um *muffin* isocalórico em comparação aos do grupo de tratamento e equivalente em gordura, proteína e fibra, sendo a preparação segundo um método standardizado. Todas as doentes receberam as devidas orientações e acompanhamento no que era relevante ao seu plano alimentar, de forma a evitar flutuações significativas na ingestão calórica diária e consequentes oscilações no peso corporal. Todas as determinações de biomarcadores foram realizadas a tempo zero, no início do estudo, e imediatamente antes do tratamento cirúrgico do tumor, encontrando-se os resultados esquematizados na Tabela I (Thompson *et al.*, 2005).

O estudo decorreu durante sensivelmente 30 dias, não havendo discrepâncias relevantes para qualquer uma das variáveis entre o grupo de tratamento e o grupo controlo, nem variações significativas dentro dos elementos do mesmo grupo. Findado o estudo, observou-se uma diminuição na proliferação celular associada a uma redução média de 34,2% no Ki-67 e a um decréscimo relevante de 71% na expressão de HER-2 no grupo de tratamento, juntamente com um aumento médio de 30,7% na taxa de apoptose celular. Não se observaram alterações relevantes na expressão dos RE nem na expressão dos recetores de progesterona (RP) em nenhum dos dois grupos. Verificaram-se, também, algumas alterações no grupo controlo, todavia foram diminutas e insignificativas, colocando-se a possibilidade de serem atribuídas à presença de fitoquímicos na farinha de trigo integral usada no *muffin* controlo para equilibrar a quantidade de fibra dietética relativamente ao *muffin* de linhaça, que foi preparado com farinha de trigo branca (Thompson *et al.*, 2005).

Antes do *terminus* do ensaio, realizou-se uma colheita de urina de 24h, onde se observou uma subida bastante substancial nos níveis de lignanos na urina no grupo de tratamento (1300%), algo que não se verificou no grupo controlo. O aumento do consumo

de sementes de linhaça foi, então, significativamente correlacionado às alterações no score de HER-2 e na taxa de apoptose, não apresentando correlação com as características do tumor ao tempo 0 (idade da doente, estadiamento, avaliação do tumor consoante estado RE/RP) (Thompson *et al.*, 2005).

Como já referido anteriormente, a sobreexpressão de HER-2 está associada a fenótipos de CM mais agressivos e a maior potencial de metastização (Tan *et al.*, 1997), desempenhando um papel crítico na diferenciação celular e nas etapas de adesão e motilidade da cascata de metastização (Hanna *et al.*, 1999).

Desta forma, o consumo diário de sementes de linhaça tem o potencial de atrasar a progressão do CM pré-invasivo ou invasivo, pela alteração do fenótipo das células tumorais para uma forma menos agressiva, devendo ser considerada a sua incorporação no plano dietético de pacientes com este diagnóstico (Thompson *et al.*, 2005).

Estes efeitos podem surtir da possibilidade de os lignanos se comportarem como antagonistas parciais dos RE, agindo como antiestrogénios e, conseqüentemente, competindo pela ligação aos RE, ou pelas possíveis propriedades anti-aromatase já demonstradas para a EL (Brooks, 2005). A nível de mecanismos não endócrinos, as suas propriedades antioxidantes e antiangiogénicas podem ter impacto na sua ação biológica, já que o consumo de 25 gramas por dia de sementes de linhaça provocou aumento na IL-1Ra de cerca de 50% (enquanto que o tamoxifeno induziu um aumento de 40%), um inibidor endógeno da citocina pró-inflamatória IL-1, envolvida na angiogénese tumoral, na proliferação celular e associada a invasão local (Abrahamsson *et al.*, 2012).

#### **8.4. Soja**

É globalmente compreendido que os estrogénios têm um contributo expressivo na promoção do crescimento tumoral, afetando ativamente a progressão da doença. Todos os produtos derivados da soja são ricos em fitoestrogénios, estruturalmente semelhantes aos estrogénios endógenos e moduladores naturais dos RE, que podem apresentar efeitos estrogénio-*like* ou propriedades anti-estrogénicas, consoante a afinidade da ligação para os dois subtipos de RE ( $\alpha$  e  $\beta$ ), de acordo com a sua atividade após ligação, já que são capazes de provocar a sua indução ou supressão (Mueller *et al.*, 2004).

As isoflavonas de soja, quando ingeridas diariamente com moderação, ligam-se preferencialmente aos RE  $\beta$ , promovendo a sua ativação (Mueller *et al.*, 2004). É importante realçar que os dois RE têm distribuições diferenciais nos diversos tecidos do organismo, muitas vezes funcionando de formas diferentes, o que se verifica na glândula mamária. A

ativação do RE  $\beta$  parece inibir os efeitos proliferativos resultantes da ativação do RE  $\alpha$ , tendo a grande maioria dos fitoestrogénios uma posição neutra ou até benéfica no que é relevante à proliferação de células cancerígenas, dependendo do tipo, dose e, conseqüentemente, da modulação dos RE na mama (Messina e Messina, 2013).

A controvérsia afiliada à soja surgiu com a demonstração da atividade estimuladora de tumores mamários em ratos atímicos da genisteína, um dos principais fitoestrogénios da soja. Contudo, as reações de fase 2 envolvidas na metabolização deste composto são drasticamente diferentes do rato para o humano, o que resulta em concentrações plasmáticas 20 a 150 vezes superiores nos ratos, sendo necessário ingerir quantidades desmesuradas de soja para atingir tais níveis no ser humano. Ademais, as células MCF-7 foram incubadas em meio de cultura saturado de estrogénio, tornando-as extremamente sensíveis a estímulos induzidos por esta hormona, o que não reflete as condições presentes em mulheres pós-menopáusicas (Messina e Messina, 2013). Por fim, as isoflavonas, especialmente a genisteína, parecem exercer efeitos fisiológicos independentes da ligação aos RE, pois afetam vias de sinalização críticas envolvidas no crescimento celular e inibem a atividade de enzimas e fatores reguladores que controlam o crescimento e a diferenciação celular (Sarkar e Li, 2003).

#### **8.4.1. Consumo de soja, sobrevivência e risco de recorrência**

Uma metanálise de 3 estudos prospectivos com um período de seguimento médio de 7,4 anos, num total de 9514 sobreviventes de CM, verificou que um consumo de derivados de soja após diagnóstico que culminasse na ingestão de 10 mg ou mais de isoflavonas de soja por dia induzia uma redução do risco não significativa de mortalidade por todas as causas e de mortalidade específica por CM, e uma redução significativa no risco de recorrência, apenas para as mulheres com CM positivo para RE, e entre utilizadoras de tamoxifeno, embora esta relação possa não ser relevante nas não utilizadoras pela baixa amostragem deste subgrupo, dada a elevada prescrição deste fármaco (Nechuta *et al.*, 2012).

Nas mulheres com o consumo mais elevado de derivados de soja, observou-se uma redução significativa de 29% no risco de mortalidade diretamente associado ao CM e uma redução de 36% no risco de recorrência (Nechuta *et al.*, 2012).

A diferença na incidência de CM entre as populações asiáticas e ocidentais pode ser justificada por uma série de hábitos que compõem o estilo de vida oriental, onde se insere o consumo de soja. Além de este ser consideravelmente superior nos países asiáticos, a

exposição precoce aos derivados de soja presumivelmente fundamenta os resultados diferenciais nesta população com direta associação aos seus costumes e tradições (Kang et al., 2012).

#### **8.4.2. Diminuição da metilação do DNA dos genes oncosuppressores BRCA1 e BRCA2 mediada pelos fitoestrogénios da soja**

Bosviel et al. (2012) comprovaram que as isoflavonas que ocorrem em maior quantidade na soja, a genisteína (18,5 µM) e a daidzeína (78,5 µM), têm a capacidade de reverter a metilação do DNA induzida sobre os genes BRCA1 e 2, aumentando, consecutivamente, a sua expressão, nas três linhagens celulares avaliadas (MDA-MB-231; MCF-7; MCF-10A).

Apesar desta reversão da metilação do DNA, observada no tratamento com as isoflavonas, ser menos intensa que a induzida pelo agente desmetilante, é necessário avaliar os efeitos de uma exposição prolongada a estes constituintes em mulheres com CM em que se expressa esta mutação, por forma a comprovar a eficácia desmetilante destes componentes presentes na soja (Bosviel et al., 2012).

Contudo, esta mutação apenas se observa em cerca de 5% das mulheres com CM. No entanto, a potencialidade de reverter a expressão de genes supressores tumorais poderá não ser específica para estes genes, sendo provável que o efeito observado se estenda à globalidade do genoma, de modo que é prudente que mulheres com risco aumentado de CM, como é o caso do cancro da mama hereditário devido a mutações nos genes BRCA ou à existência de polimorfismos genéticos, façam um consumo mais elevado e consistente de isoflavonas de soja (Bosviel et al., 2012).

#### **8.5. Nozes e outros frutos secos ricos em fibra**

Foi formulada a hipótese de que a fibra dietética pode estar associada a uma redução do risco de CM, baseada na observação de que as mulheres vegetarianas apresentavam níveis mais elevados de estrogénios eliminados nas fezes e concentrações séricas menores, quando comparadas a mulheres omnívoras (Goldin et al., 1982). Pensa-se, por isso, que a fibra dietética possa inibir a reabsorção intestinal de estrogénios e aumentar a sua excreção fecal (Aune et al., 2012).

De facto, numa metanálise de 16 estudos prospetivos, 6 europeus, 9 americanos e 1 asiático, com uma amostragem de 26523 casos, no total, observou-se uma associação inversa entre o consumo de fibra dietética e o risco de CM em adultos, em doze dos dezasseis

estudos analisados, mais pronunciada quando a ingestão se encontrava acima das 25 gramas/dia, sugerindo um efeito protetor associado ao elevado consumo de fibra solúvel e fibra derivada da fruta, vegetais e cereais, não se verificando qualquer associação se considerada apenas a fibra insolúvel (Aune *et al.*, 2012).

### **8.5.1. Associação entre o consumo de fibra e o aparecimento de alterações benignas do tecido mamário**

Visto que o consumo de frutas e vegetais é mais elevado em países com baixo risco de CM, colocou-se a hipótese de que a fibra pudesse constituir o alicerce para esta associação. Assim, Su *et al.* (2010) desenvolveram um estudo prospetivo que associou o consumo de fibra em adolescentes com a incidência de alterações proliferativas benignas da mama (BBD), consideradas preditivas do risco de CM.

As mulheres no quintilho superior de consumo de fibra alimentar tinham um risco reduzido em 25% de desenvolver BBD, quando comparadas às mulheres do quintilho inferior. O consumo de frutos secos na adolescência, destacados pelo seu particular efeito protetor, também foi significativamente relacionado com o risco de BBD, induzindo uma redução de risco de 36% em mulheres que consumiam duas ou mais porções por semana, relativamente às cujo consumo era inferior a uma vez por mês (Su *et al.*, 2010).

Estes resultados agregam dados dos primeiros estudos retrospectivos desenvolvidos em enfermeiras, onde foram observados os hábitos alimentares de enfermeiras com e sem BBD, correlacionando o consumo de fibra e, em particular, de frutos secos com a patologia, e dados dos mais recentes estudos prospetivos com as respetivas filhas, em que o questionário de frequência alimentar foi preenchido antes de qualquer diagnóstico (Colditz *et al.*, 1997).

Restringindo a análise aos estudos prospetivos apenas, os resultados obtidos são semelhantes, confirmando que as mulheres que não consumiram frutos secos com regularidade correspondem à grande maioria das que, anos depois, foram diagnosticadas com BBD, sustentando, assim, a existência de uma relação inversa (Su *et al.*, 2010).

### **8.5.2. Atividade anti-proliferativa das nozes**

De todos os frutos secos, as nozes parecem demonstrar maior relevância no combate ao CM, manifestando atividade antiproliferativa após incubação de células MCF-7 com o soro de indivíduos 1, 2, 4 e 6 horas após a ingestão de nozes, sob diversas formas (noz por inteiro, noz sem casca, casca de noz e óleo de noz). Esta tendência sobre a



proliferação celular da linhagem MCF-7 demonstrou ser tempo-dependente, observando-se relevância estatística para a ingestão de nozes na íntegra e de nozes sem casca, em indivíduos cujo IMC fosse abaixo de 30 Kg/m<sup>2</sup>, não se verificando significância estatística para indivíduos obesos (IMC>30 kg/m<sup>2</sup>) (Heuvel *et al.*, 2012).

Estes resultados permitem concluir que determinados componentes presentes nas nozes, possivelmente os AG polinsaturados, nomeadamente, o ácido- $\alpha$ -linoleico, são absorvidos, circulam no sangue e têm a possibilidade de atingir o tecido mamário, afetando a proliferação de células tumorais, direta ou indiretamente. O mecanismo pelo qual esta ação decorre ainda não foi elucidado, sendo necessários mais estudos para comprovar esta associação.

## **8.6. Algas**

As algas são organismos marinhos muito discutidos quando às suas propriedades quimiopreventivas, essencialmente pelo alto teor em iodo, que lhes confere propriedades antioxidantes, apresentando um papel relevante na potenciação da função da superóxido dismutase, e antiproliferativas, contribuindo para a manutenção da integridade da glândula mamária normal, embora englobem muitos outros componentes com propriedades fitoquímicas interessantes que podem estar envolvidos nos efeitos quimiopreventivos (Eskin *et al.*, 1995).

### **8.6.1 Mekabu**

De forma a testar a sua ação antitumoral, Funahashi *et al.* (2001) recorreram a uma solução da alga *mekabu*, resultante do sobrenadante obtido pela adição de 1000 ml de água destilada a 1,5 g de *mekabu* em pó (5,9 mg de iodo/100 g), após repouso de 24h a 4°C e posterior filtração, tendo esta manifestado forte atividade supressora do processo de carcinogénese induzido por DMBA em ratos de 8 semanas de idade.

Como é possível perceber ao consultar os resultados, a incidência de tumores da mama e o número de tumores induzidos decresceram exponencialmente em ratos cuja água de beber consistiu na solução de *mekabu*, verificando-se o mesmo decréscimo quando comparado o diâmetro total dos tumores nestes ratos, nos quais os tumores não eram visíveis macroscopicamente, ao diâmetro dos tumores nos ratos controlo, que beberam água destilada durante as 32 semanas do ensaio (Funahashi *et al.*, 2001).

Após conversão da dose para humanos, é espectável que estes efeitos se manifestem com uma ingestão diária de 7 g de *mekabu*, sendo prudente a sua inclusão na dieta do doente

oncológico pelas propriedades acima referenciadas, especialmente por ser um alimento que não é empregue nos costumes e hábitos alimentares dos portugueses, embora seja interessante do ponto de vista nutricional, já que engloba profusos nutrientes que não ocorrem naturalmente em plantas terrestres.

Nos ensaios *in vitro*, a solução de *mekabu* induziu um aumento perfeitamente considerável na taxa de apoptose em 3 linhagens diferentes de CM humano, ação essa que se demonstrou mais forte que a induzida pelo 5-fluorouracilo, aplicado a uma concentração próxima da  $CI_{50}$  (Funahashi *et al.*, 2001).

Na linhagem celular da mama não tumorigénica MCF-10A, não se verificou indução da apoptose, sugerindo que o extrato de algas diminui seletivamente a proliferação de células tumorais, sem, no entanto, afetar a integridade das células normais, contrariamente ao que se observa com a maioria dos agentes usados em quimioterapia (Funahashi *et al.*, 2001).

#### **8.6.2. Gim**

Yang *et al.* (2010) desenvolveram um estudo caso-controlo em ambiente hospitalar emparelhando 362 mulheres, entre os 30 e os 65 anos, com diagnóstico de CM confirmado por avaliação histológica, com controlos na mesma gama de idades e com o mesmo estatuto menopáusico.

Verificaram a existência de uma associação inversa entre o consumo de *gim* (*Porphyra sp.*) e o risco de CM, com a indução de uma redução de risco de 47% após ajuste para diversas variáveis de confusão, associação essa que se manteve significativa após análise estratificada consoante estatuto menopáusico (Yang *et al.*, 2010).

Diga-se, por isso, que o consumo frequente de *gim* (palavra coreana para *nori*, denominação de origem japonesa), nomeadamente, 1 a 2 folhas, o equivalente a sensivelmente 2 g por dia, tem a potencialidade de diminuir o risco de CM em metade, independentemente do estatuto menopáusico da mulher em questão (Yang *et al.*, 2010).

#### **8.6.3. Alaria esculenta**

O risco de CM em mulheres Japonesas que emigram para os Estados Unidos da América quase que duplica nos primeiros 10 anos (20 em cada 100000 para 35 em cada 100000) (Shimizu *et al.*, 1991). O risco dos Japoneses-Americanos residentes é apenas ligeiramente inferior (103/100000) ao dos Americanos (118/100000), provavelmente pela manutenção de alguns costumes tradicionais baseados no consumo de alimentos protetores

(McCracken *et al.*, 2009). Estes dados suportam a hipótese de que as diferenças no estilo de vida associadas a costumes alimentares e as interações gene-nutriente são uma das bases de suscetibilidade ao CM (Teas *et al.*, 2009).

Adicionalmente, mulheres japonesas que consomem uma dieta tradicional têm desde o dobro ao triplo das taxas de excreção fecal de estradiol, preconizando que os fatores dietéticos e os seus efeitos sobre as bactérias da flora intestinal são críticos para um melhor entendimento das discrepâncias globais no que diz respeito às taxas de incidência de CM nos diferentes universos geográficos (Adlercreutz *et al.*, 1994).

Teas *et al.* (2009), num estudo duplamente cego, randomizado e controlado com 15 mulheres pós-menopáusicas, conseguiram provar que a espécie *Alaria esculenta*, uma alga castanha relacionada com *wakame*, apresenta capacidade para diminuir a concentração sérica de estrogénios, aumentar o seu metabolismo e posterior excreção e promover a conversão de fitoestrogénios, quando estimulada pela ingestão concomitante de um suplemento de soja. A dose a ser ingerida para a manifestação destes efeitos é de cerca de 75 mg/kg.

As algas parecem apresentar propriedade higroscópicas e capacidade de entumescimento quando rehidratadas durante a ingestão. Estudos *in vitro* e *in vivo* reportaram o aumento da retenção hídrica e do volume fecal associado a um aumento do trânsito gastrointestinal (Hoebler *et al.*, 2000). É possível que a componente insolúvel da fibra das algas diminua a exposição a estrogénios que são conjugados no trato gastrointestinal para reabsorção, promovendo locais de ligação e consequente adsorção. Também é possível que se promovam alterações a nível da microbiota intestinal, em enzimas envolvidas na metabolização do estradiol, de maneira a impedir a sua passagem para a circulação enterohepática (Li *et al.*, 2005).

## 9. Considerações Finais

O diagnóstico de cancro é parte de um processo indubitavelmente destabilizador e altamente traumático para o doente, ao qual se associa de imediato um elemento modificador da qualidade de vida, com possível deterioração da função psicológica que, consequentemente, condiciona alterações na forma como os doentes perspetivam a vida, resultando, muitas vezes, num enorme sofrimento e angústia para o próprio e para todos aqueles que o rodeiam (Carvalho *et al.*, 2011).

Associado a esse diagnóstico, advêm numerosas alterações metabólicas provocadas pelo cancro, particularmente, uma maior dificuldade de obtenção de energia pelas células não cancerígenas, um aumento dos gastos energéticos e uma maior destruição das células musculares e de gordura em associação a menor formação de tecido muscular (Capra, S., Ferguson, M. e Ried, K., 2001). Também as diversas formas de tratamento empíricas têm impacto sobre o estado geral do doente, afetando funções orgânicas básicas que, juntamente com as modificações causadas a nível metabólico, contribuem ativamente para a deterioração nutricional do doente (Carvalho *et al.*, 2011).

O uso de fármacos citotóxicos e/ou citostáticos como o 5-fluorouracilo e a cisplatina, que, para além de exercerem toxicidade sobre as células malignas, também afetam as células normais com elevadas taxas de ‘turnover’, podem afetar a capacidade de ingestão de alimentos e, posteriormente, a sua absorção, sendo frequente induzir sintomas graves como anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal, febre, diarreia, estomatite ou mucosite. Por sua vez, a radioterapia está associada a perda de peso em cerca de 90% dos doentes e a um aumento do risco de desnutrição, quando existe forte captação de radiação pela mucosa orofaríngea e pelo trato gastrointestinal, efeitos secundários estes que dependerão do tumor, do local de irradiação, da duração e dose de radiação usada no tratamento, assim como do fracionamento da mesma. Estes locais são altamente sensíveis à radiação, pelo que é frequente a ocorrência de xerostomia, disfagia, odinofagia e disgeusia no doente oncológico. Por fim, o tratamento cirúrgico do tumor está, geralmente, associado a uma resposta de stress e conseqüente hipermetabolismo, perda proteica e lesão tecidual, outras agravantes que podem culminar na perda de peso e na deterioração da capacidade funcional (Capra *et al.*, 2001; Carvalho *et al.*, 2011).

Todos estes fatores alteram profundamente diversas funções orgânicas básicas, daí a necessidade imediata da integração da intervenção nutricional precoce no doente com cancro, que além da atribuição de um plano alimentar adequado, deve considerar as

alterações do paladar e falta de apetite, as aversões alimentares, dificuldades de mastigação e/ou deglutição e sintomas gastrointestinais, possivelmente associados a alterações funcionais ou mecânicas do trato gastrointestinal, parâmetros para os quais o doente deve ser monitorizado com a devida frequência (Carvalho *et al.*, 2011).

Dado o aumento da degradação proteica, característico do doente neoplásico, que, juntamente com outros fatores, contribui para sintomas frequentes como astenia, falta de força muscular e fadiga física e psicológica, destaca-se a importância do consumo de proteína de origem vegetal, nomeadamente derivados da soja e essencialmente, leguminosas, consideradas como o principal indicador de sobrevivência em populações idosas, que em muito se assemelham aos doentes oncológicos, no que se refere à deterioração das funções biológicas, assegurando a longevidade e promovendo uma melhor qualidade de vida (Argiles *et al.*, 1997; Carvalho *et al.*, 2011; Darmadi-Blackberry *et al.*, 2004).

Depreende-se, então, que a intervenção nutricional individualizada e precoce, integrada numa abordagem multidisciplinar centrada no doente e não na doença, tem, forçosamente, de fazer parte da estratégia terapêutica e deverá ser integrada no tratamento primário da doença, pela sua influência determinante na qualidade de vida e no prognóstico, pelo potencial de minimizar a sintomatologia, potenciar a resposta à terapêutica e garantir a recuperação rápida e completa do doente, atuando, de forma integral, na progressão da doença e reduzindo a morbilidade e mortalidade associadas à patologia, funcionando como adjuvante no tratamento oncológico convencional (Carvalho *et al.*, 2011).

De forma a colocar estas medidas em prática, será preciso gerar o envolvimento de todos os profissionais de saúde que contactam com o doente, que, em uníssono, deverão unir forças de maneira a implementar estas estratégias ou, pelo menos facilitar o acesso das mesmas aos doentes, sendo, do meu ponto de vista, essencial o desenvolvimento de um *handbook* com recomendações básicas e universais, de forma a instituir um plano alimentar a cada doente, adaptado às suas necessidades individuais e às suas preferências, em conjugação com a prescrição de outras medidas acima enumeradas, motivando o doente a tomar controlo da sua situação clínica, dentro dos parâmetros que são modificáveis, desenvolvendo objetivos tangíveis e propiciando, assim, uma maior proximidade com o doente e entre os diferentes profissionais de saúde, apelando à multidisciplinaridade e à competência social do farmacêutico.

A formação base dos farmacêuticos concede uma importante teia de qualificações do ramo técnico e científico a serem aplicadas no desenvolvimento de uma múltipla de

projetos no âmbito da investigação nas várias áreas das Ciências da Vida. Compete ao farmacêutico dedicar-se com afinco a novos projetos com vista à promoção e preservação da saúde pública, que preencham lacunas nos cuidados de saúde e que respondam a necessidades concretas dos doentes (Ordem dos Farmacêuticos, 2018). Existe uma necessidade iminente de investir em estratégias que impliquem fácil implementação e bons resultados no decréscimo de indicadores de risco de doenças crónicas que estão a tomar conta da nossa salubridade, onde a doença oncológica constitui, sem dúvida, uma das cimeiras no campo das prioridades. Pretende-se, por isso, incentivar a curiosidade e o sentido crítico dos farmacêuticos, para que se explore mais a presença de fitoquímicos em alimentos vegetais e a sua aplicação na prevenção da doença e no tratamento adjuvante do carcinoma da mama. Indo mais além, explorar a aplicação de uma dieta à base de plantas em doentes com diagnóstico oncológico recente e incentivar a sua adaptação a um estilo de vida protetor contra a patologia.

Em parceria com o farmacêutico hospitalar, poderá até considerar-se a aplicação prática da administração de extratos naturais vegetais e preparados à base dos componentes mencionados, investindo na “nutroterapia” como complemento da farmacoterapia.

Por fim, e no caso de um farmacêutico comunitário, este deverá ser visto como comunicador primário e modulador do estilo de vida adotado pelo doente oncológico, tendo o poder de induzir, também, uma mudança nos ideais alimentares que ainda se implementam, contribuindo para a tendência à evolução para uma alimentação maioritariamente vegetal e para uma revolução da pirâmide alimentar clássica.

## BIBLIOGRAFIA

ABARZUA, S., SERIKAWA, T., SZEWCZYK, M., RICHTER, D.U., PIECHULLA, B., BRIESE, V. - Antiproliferative activity of lignans against the breast carcinoma cell lines MCF 7 and BT 20. **Archives of Gynecology and Obstetrics**. ISSN 09751491. 285: 2 (2012), 1145–1151. doi: 10.1007/s00404-011-2120-6.

ABRAHAMSSON, A., MORAD, V., SAARINEN, N.M., DABROSIN, C. - Estradiol, tamoxifen, and flaxseed alter IL-1 and IL-1Ra levels in normal human breast tissue in vivo. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. ISSN 0021972X. 97:11 (2012), 2044–2054. doi: 10.1210/jc.2012–2288.

ADLERCREUTZ, H., GORBACH, S.L., GOLDIN, B.R., WOODS, M.N., DWYER, J.T., HÄMÄLÄINEN, E. - Estrogen metabolism and excretion in Oriental and Caucasian women. **Journal of the National Cancer Institute**. 86:14 (1994), 1076–1082.

ALLEN, N. E., APPLEBY, P.N., DAVEY, G.K., KAAKS, R., RINALDI, S., KEY, T.J. - The Associations of Diet with Serum Insulin-like Growth Factor I and Its Main Binding Proteins in 292 Women Meat-Eaters , Vegetarians , and Vegans The Associations of Diet with Serum Insulin-like Growth Factor I and Its Main Binding Proteins in 292 Women. **Cancer, Epidemiology, Biomarkers & Prevention**. 11:11 (2002), 1441–1448.

AMERICAN CANCER SOCIETY - **Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018**. Atlanta: American Cancer Society, Inc. ,2017. [Acedido a 4 de junho de 2018]. Disponível em <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2017-2018.pdf>.

ANDRÉ, S. – **Caracterização e classificação em Subtipos do Carcinoma da Mama (Cancro da Mama)**. In: TRAVADO, L., CARDOSO, M.J., BATISTA, M.V., DIONÍSIO, M.R., AFONSO, N., GOUVEIA, P., ANDRÉ, S., CASTEDO, S., BRAGA, S.A., PEDRO, S., MATIAS, T. 100 Perguntas Chave no Cancro da Mama. Lisboa: Permanyer, 2017. ISBN: 978-8-49926-829-3, 1–7.

APIFARMA – **Exportação Paralela é uma das Principais Causas de Faltas de Medicamentos em Portugal** [Em linha]. Lisboa: APIFARMA. [Acedido a 2 de abril de 2018]. Disponível em <https://www.apifarma.pt/salaimpresa/noticias/Paginas/ExpMedpt.aspx>.

ARGILES, J.M., ALVAREZ, B., LÓPEZ-SORIANO, F.J. - The metabolic basis of cancer cachexia. **Medical Research Reviews**. 17:5 (1997), 477–498.

ARROO, R. R. J., ANDROUTSOPOULOS, V., PATEL, A., SURICHAN, S., WILSHER, N., POTTER, G.A. - Phytoestrogens as natural prodrugs in cancer prevention: a novel concept. **Phytochemistry Reviews**. 7:3 (2008), 431–443.

AUNE, D., CHAN, D.S., GREENWOOD, D.C., VIEIRA, A.R., ROSENBLATT, D.A., VIEIRA, R., NORAT, T. - Dietary fiber and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. **Annals of Oncology**. ISSN 09237534. 23:6 (2012), 1394–1402. doi: 10.1093/annonc/mdr589.

BALDUYCK, M., ZERIMECH, F., GOUVYER, V., LEMAIRE, R., HEMON, B., GRARD, G., THIEBAUT, C., LEMAIRE, V., DACQUEMBRONNE, E., DUHEM, T., LEBRUN, A., DEJONGHE, M.J., HUET, G. - Specific expression of matrix metalloproteinases 1, 3, 9 and 13 associated with invasiveness of breast cancer cells in vitro. **Clinical & Experimental Metastasis**. 18:2 (2000),171–178.

BARNSTEINER, J.H. - Medication Reconciliation. **Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses** [em linha]. 1, 08-0043 (2008), 986-999. [Acedido a 6 de julho de 2018]. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2648/>

BEASLEY, J. M., NEWCOMB, P.A., TRENTAM-DIETZ, A., HAMPTON, J.M., BERSCH, A.J., PASSARELLI, M.N., HOLICK, C.N., TITUS-ERNOFF, L., EGAN, K.M., HOLMES, M.D., WILLET, W.C. - Post-diagnosis dietary factors and survival after invasive breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**. 128:1 (2011), 229–236. doi:10.1007/s10549-010-1323-z.

BELURY, M. A. - Inhibition of carcinogenesis by conjugated linoleic acid: Potential mechanisms of action. **The Journal of Nutrition**. 132:10 (2002), 995–998.

BERNARD, T. *et al.* - The influence of MMP-14, TIMP-2 and MMP-2 expression on breast cancer prognosis. **Breast Cancer Research**. 8:3 (2006), 19–28.

BOSVIEL, R. *et al.* - Can Soy Phytoestrogens Decrease DNA Methylation in *BRCA1* and *BRCA2* Oncosuppressor Genes in Breast Cancer? **OMICS: A Journal of Integrative Biology**. ISSN 1536-2310. 16:5 (2012), 235–244. doi: 10.1089/omi.2011.0105.

BROOKS, J. D., THOMPSON, L.U. - Mammalian lignans and genistein decrease the activities of aromatase and 17 $\alpha$ -hydroxysteroid dehydrogenase in MCF-7 cells. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**. 94:2 (2005), 461–467.

BUCK, K., ZAINEDDIN, A.K., VRIELING, A., LINSEISEN, J., CHANG-CLAUDE, J. - Meta-analyses of lignans and enterolignans in relation to breast cancer risk. **The American Journal of Clinical Nutrition**. ISSN 00029165. 92:1 (2010), 141–153. doi: 10.3945/ajcn.2009.28573.

CAPRA, S., FERGUSON, M., RIED, K. - Cancer: impact of nutrition intervention outcome-nutrition issues for patients. **Nutrition**. 7:9 (2001), 769–772.

CARVALHO, G. DE; CAMILO, M. E.; RAVASCO, P. - Qual a relevância da nutrição em oncologia? **Acta Medica Portuguesa**. ISSN 16460758. 24:4 (2011), 1041–1050. doi: 22863516.

CARVALHO, T. - **Aprender Sobre o Cancro**. Conhecer para vencer. , 1, 10 (2007), 5–15.

CHEN, S., OH, S.R., PHUNG, S., HUR, G., YE, J.J., KWOK, S.L., SHRODE, G.E., BELURY, M., ADAMS, L.S., WILLIAMS, D. - Anti-aromatase activity of phytochemicals in white button mushrooms (*Agaricus bisporus*). **Cancer Research**. ISSN 00085472. 66:24 (2006), 12026–12034. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2206.



CHUC: CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA, EPE - **Missão, Visão e Valores** [Em linha] [Acedido a 5 de julho de 2018]. Disponível em <http://www.chuc.min-saude.pt/paginas/centro-hospitalar/missao-visao-e-valores.php>.

CLEVERS, H. - The cancer stem cell: Premises, promises and challenges. **Nature Medicine**. 17:3 (2011), 313–319. doi:10.1038/nm.2304.

Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. Diário da República: série II, nº 261 (2001). Acedido a 4 de julho de 2018. Disponível em <http://www.ceic.pt/documents/20727/38736/C%C3%B3digo+Deontol%C3%B3gico+da+Ordem+dos+Farmac%C3%A8uticos/0e2861ff-ab1f-4368-b6b8-ed097ba4eda3>

COLDITZ, G. A., MANSON, J. E., HANKINSON, S.E. - The Nurses' Health Study: 20-year contribution to the understanding of health among women. **The Journal of Women's Health**. 6:1 (1997), 49–62.

CONSELHO DO COLÉGIO DE ESPECIALIDADE DE FARMÁCIA HOSPITALAR (2018). **Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar (7-9)**. Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpfh\\_capitulo\\_i\\_vfinal\\_17815111995a8eee5ad0c17.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpfh_capitulo_i_vfinal_17815111995a8eee5ad0c17.pdf)

CONSELHO EXECUTIVO DE FARMÁCIA HOSPITALAR (2005). **Manual da Farmácia Hospitalar**. (10-12). Ministério da Saúde. Disponível em <http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>

DARMADI-BLACKBERRY, I., WAHLQVIST, M.L., KOURIS-BLAZOS, A., STEEN, B., LUKITO, W., HORIE, Y., HORIE, K. - Legumes: The most important dietary predictor of survival in older people of different ethnicities. **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**. ISSN 09647058. 13:2 (2004), 217–220.

Decreto-Lei nº30/2011 de 2 de Março. **Diário da República**: Série I, nº43 (2011). Acedido a 4 de julho de 2018. Disponível em <http://www.sg.min-saude.pt/NR/rdonlyres/4C47465E-C2F2-46F3-98FB-CD3F726C53B0/0/0127401277.pdf>

Decreto-lei nº44 204 de 2 de Fevereiro. **Legislação Farmacêutica Compilada (1962)**. Acedido a 4 de julho de 2018. Disponível em [http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068150/decreto\\_lei\\_44204-1962.pdf](http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068150/decreto_lei_44204-1962.pdf)

Decreto-Lei nº128/2013 de 5 de Setembro. **Diário da República**: Série I, nº171 (2013). Acedido a 4 de julho de 2018. Disponível em <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/499269/details/maximized>

Decreto-Lei nº134/2005 de 16 de Agosto. **Diário da República**: érie I-A, nº156 (2005). Acedido a 4 de julho de 2018. Disponível em <https://dre.pt/pesquisa/-/search/243692/details/maximized>

Decreto-Lei nº594/2004 de 2 de Junho. **Legislação Farmacêutica Compilada (2004)**. Acedido a 4 de julho de 2018. Disponível em [http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria\\_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a](http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a)

DELLOITE – **Caracterização e valorização do (des)abastecimento do mercado farmacêutico nacional** [Em linha]. Lisboa: APIFARMA. [Acedido a 2 de abril de 2018].

Disponível em [https://www.apifarma.pt/salaimprensa/noticias/Documents/Apifarma\\_Desabastecimento\\_Relat%C3%B3rio\\_09102012%20\(2\).pdf](https://www.apifarma.pt/salaimprensa/noticias/Documents/Apifarma_Desabastecimento_Relat%C3%B3rio_09102012%20(2).pdf)

DGS - **Reconciliação de Medicação** [em linha]. Lisboa: DGS. [Acedido a 6 de julho de 2018]. Disponível em <https://www.dgs.pt/ms/3/pagina.aspx?codigoms=5521&back=1&codigono=0011001500450170AAAAAAAA>

DUFFY, M.J., MAGUIRE, T.M., HILL, A., MCDERMOTT, E., O'HIGGINS, N. - Metalloproteinases: Role in breast carcinogenesis, invasion and metastasis. **Breast Cancer Research**. 2:4 (2000), 252–257.

ELSTON C.W., ELLIS I.O. - Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. **Histopathology**. 19:5(1991), 403–410. doi: 10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x.

ESKIN, B. A., GROTKOWSKI, C.E., CONNOLLY, C.P., GHENT, W.R. - Different tissue responses for iodine and iodide in rat thyroid and mammary glands. **Biology Trace Element Research**. 49:1 (1995), 9–19.

FABIAN, C. J., KIMLER, B.F., ZALLES, C.M., KLEMP, J.R., PETROFF, B.K., KHAN, Q.J., SHARMA, P., SETCHELL, K.D., ZHAO, X., PHILLIPS, T.A., METHENY, T., HUGHES, J.R., YEH, H.W., JOHNSON, K.A. - Reduction in Ki-67 in benign breast tissue of high-risk women with the lignan secoisolariciresinol diglycoside. **Cancer Prevention Research**. ISSN 19406207. 3:10 (2010), 1342–1350. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0022.

FUNAHASHI, H., IMAI, T., MASE, T., SEKIYA, M., YOKOI, K., HAYASHI, H., SHIBATA, A., HAYASHI, T., NISHIKAWA, M., SUDA, N., HIBI, Y., MIZUNO, Y., TSUKAMURA, K., HAYAKAWA, A., TANUMA, S. - Seaweed prevents breast cancer? **Japanese Journal of Cancer Research**. ISSN 09105050. 92:5 (2001), 483–487. doi: 10.1111/j.1349-7006.2001.tb01119.x.

GOLDIN, B.R., ADLERCREUTZ, H., GORBACH, S.L., WARRAM, J.H., DWYER, J.T., SWENSON, L., WOODS, M.N. - Estrogen excretion patterns and plasma levels in vegetarian and omnivorous women. **The New England Journal of Medicine**. 307:25 (1982), 1542–1547.

GRIFOLS - **Pyxis® Sistemas de fornecimento automatizado** [em linha]. Barcelona: Grifols [Acedido a 6 de julho de 2018]. Disponível em <https://www.grifols.com/documents/10192/75436/pyxis-soluciones-dispensacion-pt-br/185228dd-bec3-4476-ac93-89d051b16ee6>

GRUBE, B. J., ENG, E.T., KAO, Y.C., KWON, A., CHEN, S. - Nutrition and Cancer White Button Mushroom Phytochemicals Inhibit Aromatase Activity and Breast Cancer Cell Proliferation. **The Journal of Nutrition**. , 131:12 (2001), 3288–3293.

HANNA, W., KAHN, H. J., TRUDEAU, M. - Evaluation of HER-2/neu (erbB-2) status in breast cancer: from bench to bedside. **Modern Pathology**. 12:8 (1999), 827–834.

HARP, J. B., GOLDSTEIN, S., PHILLIPS, L. S. - Nutrition and somatomedin. XXIII. Molecular regulation of IGF-I by amino acid availability in cultured hepatocytes. **Diabetes**. 40:1 (1991), 95–101.

HEUVEL, J. P., BELDA, B.J., HANNON, D.B., KRIS-ETHERTON, P.M., GRIEGER, J.A., ZHANG, J., THOMPSON, J.T. - Mechanistic examination of walnuts in prevention of breast cancer. **Nutrition and Cancer**. ISSN 01635581. 64:7 (2012), 1078–1086. doi:

10.1080/01635581.2012.717679.

HOEBLER, C., GUILLON, F., DARCY-VRILLON, B., VAUGELADE, P., LAHAYE, M., WORTHINGTON, E., DUÉE, P., BARRY, J. - Supplementation of pig diet with algal fibre changes the chemical and physicochemical characteristics of digesta. **Journal of the Science of Food and Agriculture**. 80:9 (2000), 1357–1364.

HOLLY, J. M., HUGHES, S. C. - Measuring insulin-like growth factors: why, where, and how? **Journal of Endocrinology**. 140:1 (1994), 165–169.

INWALD, E. C.; KLINKHAMMER-SCHALKE, M.; HOFSTADTER, F.; ZEMAN, F.; KOLLER, M.; GERSTENHAUER, M.; ORTMANN, O. - Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: Results of a large population-based cohort of a cancer registry. **Breast Cancer Research and Treatment**. ISSN 01676806 , 139:2 (2013), 539–552. doi: 10.1007/s10549-013-2560-8.

JONES, J. I., CLEMMONS, D. R. - Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. **Endocrine Reviews**. 16:1 (1995), 3–34.

KASPER, G., REULE, M., TSCHIRSCHMANN, M., DANKERT, N., STOUT-WEIDER, K., LAUSTER, R., SCHROCK, E., MENNERICH, D., DUDA, G.N., LEHMANN, K.E. - Stromelysin-3 over-expression enhances tumourigenesis in MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cell lines: Involvement of the IGF-1 signalling pathway. **BMC Cancer**. 7:1 (2007), 1–12.

KETELSLEGERS, J. M., MAITER, D., MAES, M., UNDERWOOD, L.E., THISSEN, J.P. - Nutritional regulation of insulin-like growth factor I. **Metabolism**. 44:10 (1995), 50–57.

KEY, T. J., APPLEBY, P.N., REEVES, G.K., RODDAM, A.W. - Insulin-like growth factor I (IGFI), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: Pooled individual data analysis of 17 prospective studies. **Lancet Oncology**. 11:6 (2010), 530–542. doi:10.1016/S1470-2045(10)70095-4.

LACROIX, M. - Significance, detection and markers of disseminated breast cancer cells. **Endocrine Related Cancer**. 13:4 (2006), 1033–1067.

LAKHANI S.R., ELLIS I.O., SCHNITT S.J., TAN P.H., VIJVER, M.J.V. **WHO Classification of Tumours of the Breast**. 4<sup>a</sup> ed. Lyon: IARC Press, 2012. ISBN: 978-9-28322-433-4.

LAUBER, S. N., ALI, S., GOODERHAM, N. J. - The cooked food derived carcinogen 2 amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b] pyridine is a potent oestrogen: A mechanistic basis for its tissue-specific carcinogenicity. **Carcinogenesis**. 25:12 (2004), 2509–2517. doi:10.1093/carcin/bgh268.

LI, L.(a), LI, L.(b), SHI, H., CHEN, P., QI, B., YANG, X. - Adsorption effect of dietary fibers from seaweeds on estrogens. **Chinese Journal of Marine Drugs**. 24:1 (2005), 1–4.

LI, Y., ZHANG, T., KORKAYA, H., LIU, S., LEE, H.F., NEWMAN, B., YU, Y., CLOUTHIER, S.G., SCHWARTZ, S.J., WICHA, M.S., SUN, D. - Sulforaphane, a dietary component of broccoli/broccoli sprouts, inhibits breast cancer stem cells. **Clinical Cancer Research**. 16:9 (2010), 2580–2590. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-2937.

LIU, J., SIDELL, N. - Anti-estrogenic effects of conjugated linoleic acid through modulation of estrogen receptor phosphorylation. **Breast Cancer Research and Treatment**. 94:2 (2005), 161–169.

MALI, A. V., WAGH, U.V., HEDGE, M.V., CHANDORKAR, S.S., SURVE, S.V., PATOLE, M.V. - In vitro anti-metastatic activity of enterolactone, a mammalian lignan derived from flax lignan, and down-regulation of matrix metalloproteinases in MCF-7 and MDA MB 231 cell lines. **Indian Journal of Cancer**. ISSN 0019-509X. 49:1(2012), 181–187. doi: 10.4103/0019-509X.98948.

MCCRACKEN, M., OLSEN, M., CHEN, M.S., JEMAL, A., THUN, M., COKKINIDES, V., DEAPEN, D., WARD, E. - Cancer incidence, mortality, and associated risk factors among Asian Americans of Chinese, Filipino, Vietnamese, Korean, and Japanese ethnicities. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**. 57:4 (2007), 190–205.

MESSINA, M., MESSINA, V. L. - Exploring the soyfood controversy. **Nutrition Today**. ISSN 0029666X. 48:2 (2013), 68–75. doi: 10.1097/NT.0b013e31828fff54.

MIRANDA, N. PORTUGAL, C., NOGUEIRA, P.J., OLIVEIRA, A.L., SOARES, A.P., ALVES, M.I., MARTINS, J., MENDANHA, T., ROSA, M.V., SILVA, C., SERRA, L. - **Doenças Oncológicas em Números – 2015**. Lisboa: Direção-Geral da Saúde. [Consult. 21 março 2018]. Disponível em <https://www.dgs.pt/em-destaque/portugal-doencas-oncologicas-em-numeros-201511.aspx>

MIURA, Y., KATO, H., NOGUCHI, T. - Effect of dietary proteins on insulin-like growth factor I (IGF-I) messenger ribonucleic acid content in rat liver. **British Journal of Nutrition**. 67:2 (1992), 257–265.

MONNINKHOF, E. M., ELIAS, S.G., VLEMS, F.A., VAN DER TWEEL, I., SCHUIT, A.J., VOUSKUIL, D.W., VAN LEEUWEN, F.E. - Physical activity and breast cancer. A systematic Review. **Epidemiology**. 18:1 (2007), 137–157.

MOTA, C. – **A fisioterapia na oncologia: movimentar para sobreviver**. Lisboa: Stop Cancer Portugal. [Consult. 17 junho de 2018]. Disponível em <http://stopcancerportugal.com/2016/01/12/fisioterapia-na-oncologia-movimentar-sobreviver/>

MOTA, C. – **Hidroterapia na recuperação oncológica**. Lisboa: Stop Cancer Portugal. [Consult. 17 junho de 2018]. Disponível em <http://stopcancerportugal.com/2016/03/15/hidroterapia-e-recuperacao-oncologica/>

MUELLER, S. O., SIMON, S., CHAE, K., METZLER, M., KORACH, K.S. - Phytoestrogens and their human metabolites show distinct agonistic and antagonistic properties on estrogen receptor (ER $\alpha$  and ER $\beta$  in human cells. **Toxicological Sciences**. ISSN 10966080. 80:1 (2004), 14–25. doi: 10.1093/toxsci/kfh147.

NECHUTA, S. J., CAAN, B.J., CHEN, W.Y., LU, W., CHEN, Z., KWAN, M.L., FLATT, S.W., ZHENG, Y., ZHENG, W., PIERCE, J.P., SHU, X.O. - Soy food intake after diagnosis of breast cancer and survival : an in-depth analysis of combined evidence from cohort studies of US and Chinese women. **The American Journal of Clinical Nutrition**. ISSN 1938-3207. 96:1 (2012), 123–32. doi: 10.3945/ajcn.112.035972.Soy.

NEMOTO, Y., TODA, K., ONO, M., FUJIKAWA-ADACHI, K., SAIBARA, T., ONISHI, S., ENZAN, H., OKADA, T., SHIZUTA, Y. - Altered expression of fatty acid-metabolizing enzymes in aromatase-deficient mice. **The Journal of Clinical Investigation**. 105:12 (2000), 1819–1825.

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Investigação científica** [Em linha]. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos. [Acedido a 7 de julho de 2018]. Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/investigacao-cientifica/>

PIERCE, J. P., STEFANICK, M.L., FLATT, S.W., NATARAJAN, L., STERNFELD, B., MADLENSKY, L., AL-DELAIMY, W.K., THOMSON, C.A., KEALEY, S., HAJEK, R., PARKER, B.A., NEWMAN, V.A., CAAN, B., ROCK, C.L. - Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity. **Journal of Clinical Oncology**. 25:17 (2007), 2345–2351. doi:10.1200/JCO.2006.08.6819.

PLEDGIE-TRACY, A., SOBOLEWSKI, M. D., DAVIDSON, N. E. - Sulforaphane induces cell type-specific apoptosis in human breast cancer cell lines. **Molecular Cancer Therapy**. 6:3 (2007), 1013–21.

Portaria nº18-A/2015 de 2 de Fevereiro. **Diário da República**: Série I, nº22 (2015). Acedido a 4 de julho de 2018. Disponível em <https://dre.pt/pesquisa/-/search/66414246/details/normal?l=1>

Portaria nº594/2004 de 2 de Junho. **Legislação Farmacêutica Compilada** (2004). Acedido a 4 de julho de 2018. Disponível em [http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria\\_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a](http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a)

PROFISSIONAIS MAMA HELP – Estatísticas. Lisboa: Mama Help. [Consult. 21 março de 2018]. Disponível em <http://www.mamahelp.pt/index.php/temas/item/49-b-estatisticas>

RAMA, A.C.R. - **Rede Cuidados de Saúde** [em linha]. Comunicação pessoal, Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, 7 de setembro de 2017, Coimbra. [Acedido a 6 de julho de 2018]. Disponível em <file:///C:/Users/HP/Downloads/Aula%20T%202-3%202017090711%20Rede%20Cuid%20Sa%C3%BAde%20Carr%20Compet%20Ativ%20Farm%20Pt%2>

ROHRMAN, S., JUNG, S.U.L., LINSEISEN, J., PFAU, W. - Dietary intake of meat and meat-derived heterocyclic aromatic amines and their correlation with DNA adducts in female breast tissue. **Mutagenesis**. 24:2 (2009), 127–132. doi:10.1093/mutage/gen058.

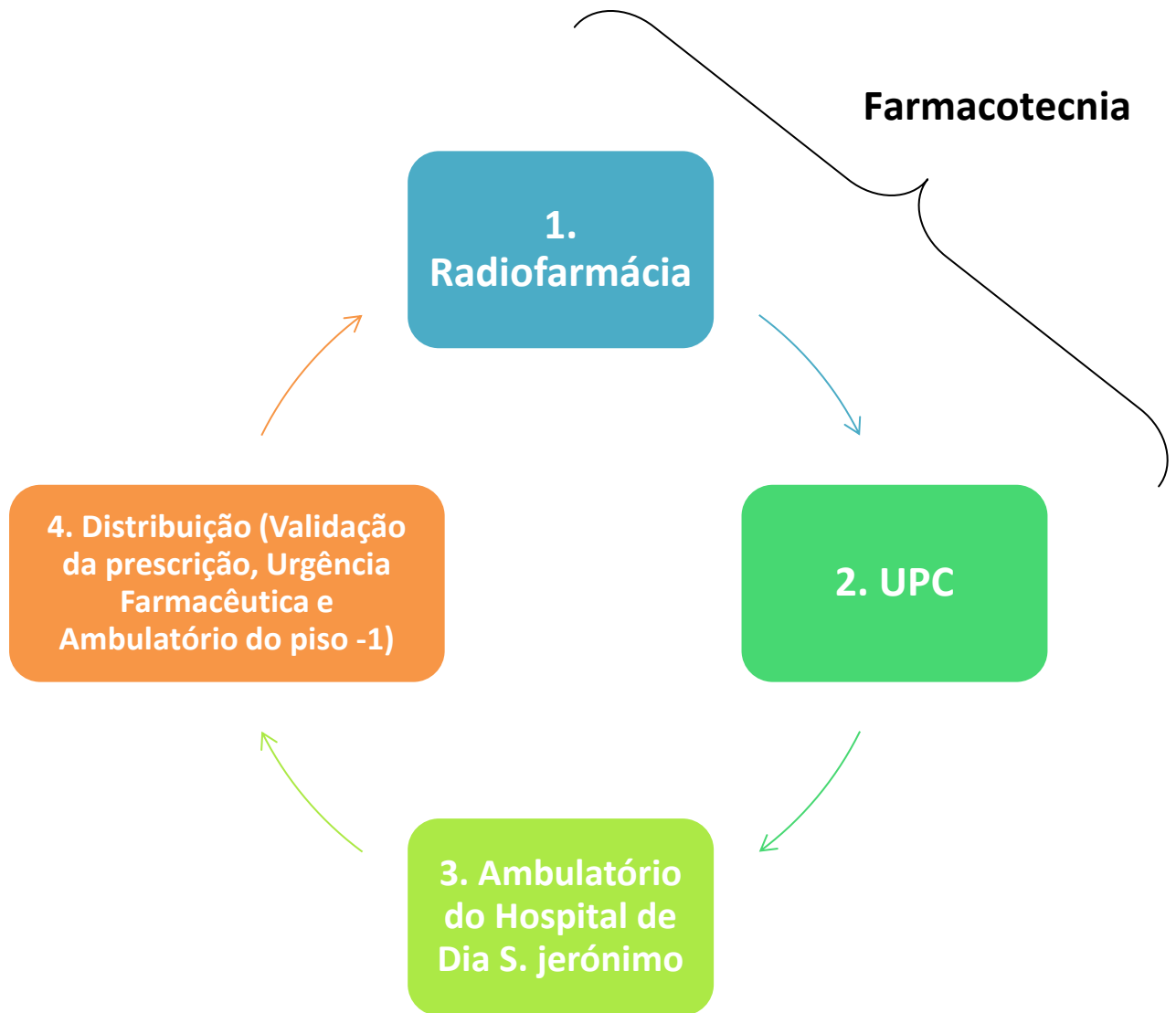
SANCHEZ-ZAMORANO, L. M., FLORES-LUNA, L., ANGELES-LLERENAS, A., ROMIEU, I., LAZCANO-PONCE, E., MIRANDA-HERNÁNDEZ, H., MAINERO-RATCHELOUS, F., TORRES-MEJÍA, G. - Healthy Lifestyle on the Risk of Breast Cancer. **Cancer, Epidemiology, Biomarkers & Prevention**. 20:5 (2011), 912–922. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-1036.

SARKAR, F. H., LI, Y. - Soy isoflavones and cancer prevention. **Cancer Investigation**. 21:5 (2003), 744–757.

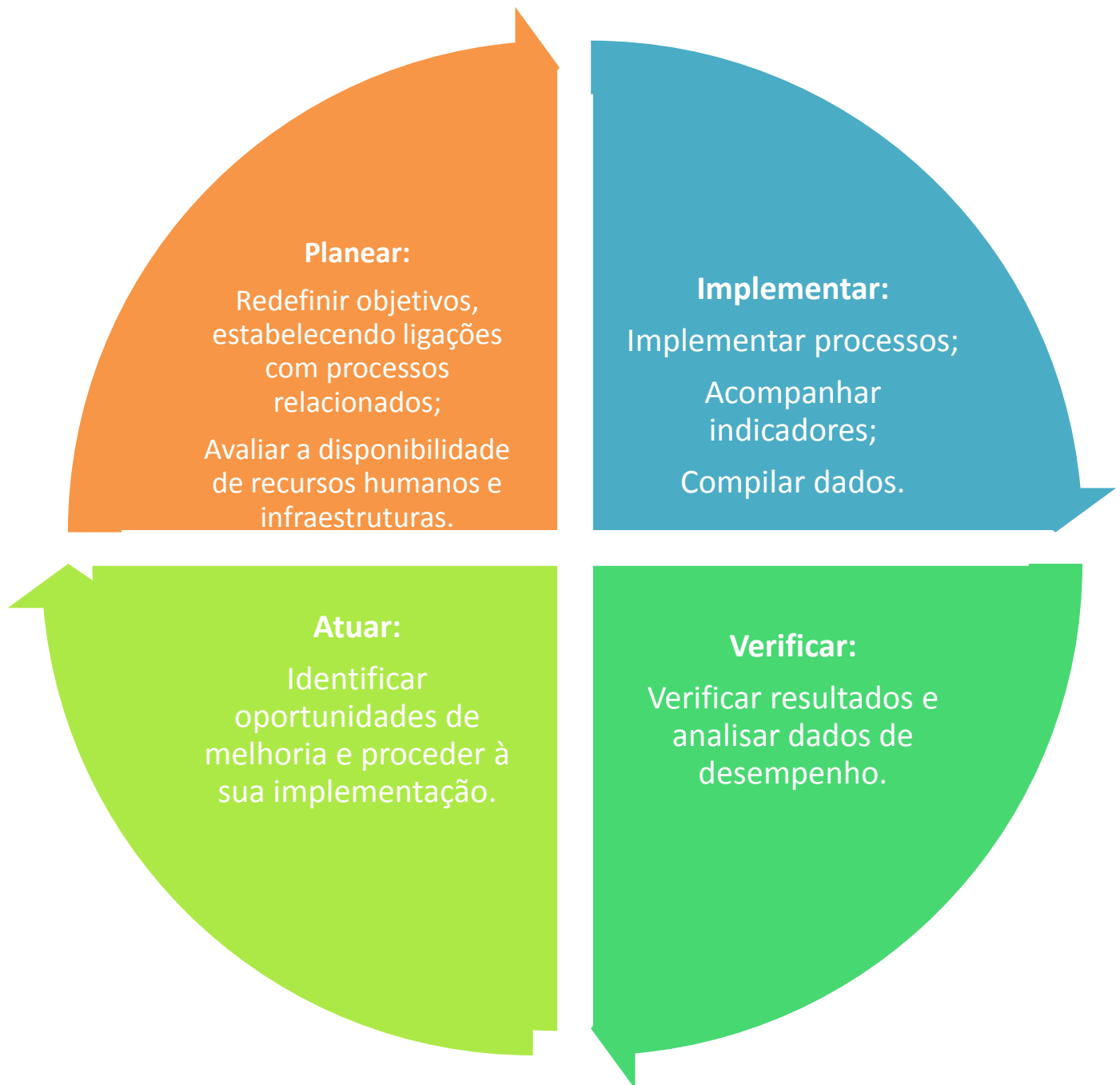
SHIMIZU, H., ROSS, R.K., BERNSTEIN, L., YATANI, R., HENDERSON, B.E., MACK, T.M. - Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. **British Journal of Cancer**. 63:6 (1991), 963–966.

- SMITH, W. J., UNDERWOOD, L. E., CLEMMONS, D. R. - Effects of caloric or protein restriction on insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding proteins in children and adults. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 80:2 (1995), 443–449.
- SU, X. TAMIMI, R.M., COLLINS, L.C., BAER, H.J., CHO, E., SAMPSON, L., WILLETT, W.C., SCHNITT, S.J., CONNOLLY, J.L., ROSNER, B.A., COLDITZ, G.A. - Intake of Fiber and Nuts during Adolescence and Incidence of Proliferative Benign Breast Disease. **Health Psychology**. ISSN 1097-4164. 21:7 (2010), 1033–1046. doi: 10.1016/j.clinph.2008.06.019.
- SUGIMURA, T., WAKABAYASHI, K., NAKAGAMA, H., NAGAO, M. - Heterocyclic amines: Mutagens / carcinogens produced during cooking of meat and fish. **Cancer Science**. 95:4 (2004), 290–299.
- TAMIMI, R. M., SPIEGELMAN, D., SMITH-WARNER, S.A., WANG, M., PAZARIS, M., WILLETT, W.C., ELIASSEN, A.H., HUNTER, D.J. - Population Attributable Risk of Modifiable and Nonmodifiable Breast Cancer Risk Factors in Postmenopausal Breast Cancer. **American Journal of Epidemiology**. 184:12 (2016), 884–893.
- TANMAHASAMUT, P., LIU, J., HENDRY, L. B., SIDELL, N. Conjugated linoleic acid blocks estrogen signaling in human breast cancer cells. **The Journal of Nutrition**. 134:3 (2004), 674–680.
- TAN, M., YAO, J., YU, D. - Overexpression of the c-erbB2 gene enhanced intrinsic metastasis potential in human breast cancer cells without increasing their transformation abilities. **Cancer Research**. 57:6 (1997), 1199–1205.
- TEAS, J., HURLEY, T.G., HEBERT, J.R., FRANKE, A.A., SEPKOVIC, D.W., KURZER, M.S. - Dietary Seaweed Modifies Estrogen and Phytoestrogen Metabolism in Healthy Postmenopausal Women. **The Journal of Nutrition**. ISSN 0022-3166. 139:5 (2009), 939–944. doi: 10.3945/jn.108.100834.
- TIEDE, B., KANG, Y. - From milk to malignancy: The role of mammary stem cells in development, pregnancy and breast cancer. **Cell Research**. 21:2 (2011), 245–257. doi:10.1038/cr.2011.11.
- THOMPSON, L. U., CHEN, J.M., LI, T., STRASSER-WEIPPL, K., GOSS, P.E. - Dietary Flaxseed Alters Tumor Biological Markers in Postmenopausal Breast Cancer. **Clinical Cancer Research**. ISSN 1078-0432. 11:10 (2005), 3828–3835. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2326.
- THOMSON, C. A., ROCK, C.L., THOMPSON, P.A., CAAN, B.J., CUSSLER, E., FLATT, S.W., PIERCE, J.P. - Vegetable intake is associated with reduced breast cancer recurrence in tamoxifen users: A secondary analysis from the Women’s Healthy Eating and Living Study. **Breast Cancer Research and Treatment**. ISSN 01676806. 125:2 (2011), 519–527. doi: 10.1007/s10549-010-1014-9.
- TONIOLO, P., BRUNING, P.F., AKHMEDKHANOV, A., BONFRER, J.M., KOENIG, K.L., LUKANOVA, A., SHORE, R.E., ZELENIUCH-JACQUOTTE, A. - Serum insulin-like growth factor I and breast cancer. **International Journal of Cancer**. 88:5 (2000), 828–832.
- YANG, Y. J., NAM, S.J., KONG, G., KIM, M.K. - A case–control study on seaweed consumption and the risk of breast cancer. **British Journal of Nutrition**. ISSN 0007-1145. 103:9 (2010), 1345–1353. doi: 10.1017/S0007114509993242.

## Anexo I. Cronograma de Estágio



## Anexo 2. Ciclo de Melhoria Contínua PDCA (Plan, Do, Check, Act)



Adaptado do Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, 2018.



### Anexo 3. Análise SWOT

<b>Pontos Fortes</b>	<b>Pontos Fracos</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• FH como profissional de saúde multidiferenciado</li><li>• Integração de uma equipa altamente qualificada e colaborante</li><li>• Conhecimentos adquiridos no setor de Farmacotecnia e Controlo Analítico</li><li>• Conhecimentos adquiridos no setor da Distribuição</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fraco envolvimento com o doente</li><li>• Falta de formação orientada para a prática hospitalar</li><li>• Estágio muito baseado numa componente observacional</li></ul>

<b>Oportunidades</b>	<b>Ameaças</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Evolução da Profissão Farmacêutica – Reconciliação Terapêutica</li><li>• Contribuição para o alargamento das valências e cuidados prestados ao doente oncológico</li><li>• Melhoramentos a nível da consulta farmacêutica</li><li>• Melhoramentos relacionados com o sistema informático e com procedimentos operacionais</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Desvalorização da profissão farmacêutica</li></ul>

## **Anexo 4. Boas práticas a observar, no que é respeitante ao pessoal e a instalações e equipamentos, na preparação de medicamentos manipulados em farmácia hospitalar (Portaria nº594/2004, de 2 de junho)**

### **Pessoal**

- A preparação de fórmulas magistrais ou preparados oficinais só pode ser realizada pelo farmacêutico diretor técnico ou sob a sua supervisão e controlo, abarcando este toda a responsabilidade sobre as preparações de medicamentos que se realizam no SF hospitalar;
- A supervisão pode ser delegada a um farmacêutico-adjunto, se emitida uma delegação para esse fim por escrito;
- Todas as operações de preparação e controlo devem ser realizadas por pessoal com formação, sendo da responsabilidade do farmacêutico diretor técnico atribuir funções adequadas segundo a experiência, inculcando normas básicas de higiene e promovendo a reciclagem periódica das pessoas que intervêm nas operações de preparação e controlo.

### **Instalações e equipamentos**

- As operações de preparação, acondicionamento, rotulagem e controlo deverão ser efetuadas num espaço adequado, concebido para estes fins, com área suficiente para evitar riscos de contaminação, em que as superfícies de contacto com os produtos não devem afetar a qualidade dos mesmos, devendo ser de fácil limpeza, juntamente com os equipamentos, que devem ser mantidos em bom estado de funcionamento;
- O laboratório deve ser convenientemente iluminado e ventilado, com condições ótimas de temperatura e humidade;
- O vestuário deve ser facilmente lavável, desinfetável e, se necessário, esterilizável, devendo proceder-se à substituição do mesmo sempre que necessário e de forma regular.

## **Anexo 5. Trabalho desenvolvido no âmbito do estágio com o objetivo da apresentação da unidade de Radiofarmácia do setor de Farmacotecnia às colegas de estágio**

**A radiofarmácia** está integrada no serviço de medicina nuclear, que emprega materiais radioativos, na sua grande maioria (80-95%), com finalidade de diagnóstico, no entanto, os mesmos podem também ser empregues com finalidade terapêutica (Ballinger *et al.*, 2008).

No que toca a **legislação**, todos os aspetos relacionados com a radiação podem ser encontrados na diretiva da EC Euratom, toda a regulamentação que diz respeito ao fabrico de medicamentos, onde se incluem os radiofármacos, tal qual como para quaisquer outros medicamentos da União Europeia, encontra-se no Eudralex. Já o comité de radiofarmácia da Associação Europeia de Medicina Nuclear é responsável pelo desenvolvimento das 'guidelines' referentes a "Good Radiopharmacy Practices" (Ballinger *et al.*, 2008).

**Radiofármacos**, logicamente, são fármacos que, quando prontos a usar, incorporam 1 ou mais radionuclídeos (isótopos radioativos). São usados em quantidades vestigiais, no entanto a radiação é uma característica herdada de todos os radiofármacos, de forma que o doente é sempre exposto a alguma dose de radiação. O facto de não existir relação dose-resposta, é o aspeto diferenciador mais relevante dos fármacos ditos convencionais. O radiofármaco é o produto da ligação do radionuclídeo, que confere a radioatividade, a um composto químico, com determinadas propriedades estruturais ou químicas que determinam a distribuição *in vivo* e o comportamento fisiológico do produto final. O *uptake* desse produto deve ser o mais específico possível, de forma a minimizar a irradiação de outros órgãos. Geralmente o Resumo das Características do Medicamento tem informação sobre o *uptake* dos diferentes órgãos para a molécula transportadora, que é importante conhecer juntamente com a taxa de *leaking out* do órgão/sistema de órgãos (*target-to-background activity*), que deve ser o mais alta possível. Tudo isto contribui para a obtenção de uma melhor imagem, se a finalidade for o diagnóstico, ou para maior segurança, no caso da finalidade ser terapêutica (Ballinger *et al.*, 2008).

Todos os **radionuclídeos** são caracterizados por uma **semi-vida** definida como o período em que a atividade passa para metade da atividade inicial. A unidade de medida do sistema internacional é o *becquerel*, contudo no laboratório do Hospital usa-se, regularmente, a unidade *Curie*. Geralmente, os radionuclídeos têm uma semi-vida curta porque são núcleos instáveis e vão sofrendo decaimento radioativo à medida que o tempo vai passando, desde que foi feita a marcação. Daí ser necessário efetuar a correção do decaimento para o radionuclídeo específico consoante a sua taxa de decaimento, caso se pretenda fazer a administração algum tempo após a marcação, o deve ser evitado ao máximo, já que o radiofármaco deve ser administrado logo após a manipulação (Ballinger *et al.*, 2008).

Os radionuclídeos **podem decair emitindo diferentes tipos de radiação ionizante**: partículas  $\alpha$ ,  $\beta^-$ ,  $\beta^+$  (positrões) ou radiação  $\gamma$ . Geralmente, os emissores alfa e alguns emissores beta são usados para tratamento, enquanto que os emissores de positrões e radiação gama são usados para diagnóstico. Isto tem tudo a ver com a sua energia cinética e com o alcance, ou seja, a capacidade de penetração de determinada radiação nos tecidos, o

que vai influenciar a capacidade de destruição desses mesmos tecidos, já que nos radiofármacos com finalidade terapêutica o nosso objetivo é a acumulação do radionuclídeo num determinado tecido e a destruição celular, nomeadamente de células tumorais (Ballinger *et al.*, 2008).

Sempre que estamos a manipular produtos radioativos, temos de considerar o risco potencial para o paciente, para o manipulador e para todas as pessoas que se encontram naquele setor, porque a radiação atravessa as paredes e existe sempre algum grau de exposição. Desta forma, o laboratório tem de ter áreas sujas, geralmente salas adjacentes de arrumação, e áreas limpas onde se faz a manipulação, que, segundo legislação, deve ser em ambiente assético, embora tal não se verifique no Hospital. Devemos ter em conta os chamados **princípios gerais** que ditam que todos os procedimentos que envolvam material radioativo têm de ser justificados (justificação), a exposição à radiação para qualquer indivíduo deve ser o mais baixa possível (conceito ALARA) (optimização) e a exposição ocupacional não deve exceder os limites estabelecidos (6 mSv/ano – corpo; 150 mSv/ano – extremidades). Quem manipula tem sempre um dosímetro de corpo e um dosímetro de extremidades. Relativamente aos **princípios de redução da exposição** no laboratório, estes determinam que o tempo a manipular deve ser o mais curto possível, a distância deve ser a maior praticável, e o material radioativo deve estar sempre rodeado de uma proteção como os contentores de chumbo, que impõem uma barreira entre a fonte de emissão e o operador (Ballinger *et al.*, 2008).

Os principais agentes para diagnóstico usados no serviço de MN são os **radiofármacos marcados com  $^{99m}\text{Tc}$** , por uma série de características do radionuclídeo: é de baixo custo, de fácil e rápida manipulação, tem vários estados de oxidação que permite a sua ligação a uma variedade muito grande de moléculas, o que possibilita a realização de uma imensidão de exames, e tem baixa energia cinética, logo elevada penetração nos tecidos, o que significa que fornece boas imagens (Ballinger *et al.*, 2008).

**Gerador de  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99m}\text{Tc}$ :** O gerador é constituído por uma placa de alumina com  $^{99}\text{Mo}$  que decai para  $^{99m}\text{Tc}$  que, por sua vez, decai para  $^{99}\text{Tc}$ , que sofre também decaimento noutras espécies radioativas. Num dos lados do gerador encontra-se um frasco de soro fisiológico e no outro um frasco com vácuo dentro do contentor de chumbo que vai puxar o soro que, ao passar pela placa, vai arrastar o  $^{99m}\text{Tc}$ , o radioisótopo que queremos para fazer as marcações e o único que passa porque é o único que é solúvel, fora algumas impurezas, que podem depois ser quantificadas quando se procede ao controlo de qualidade. O gerador mais recente, como é o que tem mais atividade, é eluído num volume superior. Obtemos, então, uma solução que contém determinada concentração radioativa em função do volume a que decorreu a eluição e do tempo que já ocorreu após a instalação do gerador. Em função dessa concentração, da atividade que queremos por cada doente e do número de doentes que existem nesse dia, calcula-se o volume de eluato que se pretende tirar em função da radioatividade que pretendemos obter na preparação final. Antes de entrar na câmara, o material deve ser passado por álcool a 70%. Retiramos o volume que queremos com uma seringa e agulha, manipulando sempre a seringa com uma pinça e procedemos à calibração, o ato de medir a radioatividade. Se a seringa tiver a atividade que se pretende, marcamos o *kit* e obtemos o nosso radiofármaco, que está pronto a

administrar. Salvo algumas exceções, a administração é quase sempre por via intravenosa. Existem dois tipos de *kits*: no exemplo exposto, os *kits* frios, que ainda não têm radioatividade, comprando-se já com todos os componentes necessários à formulação, sendo apenas necessário proceder à sua marcação; e os *kits* quentes, que se compram já prontos a usar e, portanto, já têm atividade, exigindo apenas a extração da dose individualizada para aquele doente (Ballinger *et al.*, 2008).

Relativamente ao **controlo de qualidade**, usam-se métodos validados. Para os geradores, o controlo de qualidade é feito todas as segundas e quartas, quando chega um novo gerador ao Hospital. Para as preparações, devem-se fazer com frequência, sendo esta estabelecida pelos operadores. Existem, ainda, protocolos em que é obrigatório fazer controlo de qualidade antes da administração e que têm limites mais rigorosos, como é o caso do diagnóstico da morte celular, enquanto que para a maioria das preparações deve-se fazer sempre que possível, podendo ser antes ou depois da administração. Este controlo resulta, muitas vezes, na alteração do procedimento de forma a otimizar a qualidade do produto final já que a execução do controlo de qualidade permite detetar falhas recorrentes na técnica de manipulação, que podem ser corrigidas. Supletivamente aos medicamentos mais usuais, avalia-se, ainda, a pureza radioquímica e a pureza radionuclídica. O método usado é, geralmente, uma cromatografia de camada fina (TLC) (Ballinger *et al.*, 2008).

**Relativamente a exames para diagnóstico, existem duas técnicas** (Ballinger *et al.*, 2008):

A **cintigrafia**, em que se usam as câmaras gama para fazer variados exames:

Desde renocintigrafias com MAG-3 ou mertioscan para estudo da função, morfologia e perfusão renal (preferido em crianças e quando se desconfia de obstrução renal ou função diminuída porque a eliminação é mais eficiente (por filtração glomerular e excreção tubular); DTPA ou technescan, que é apenas eliminado por filtração glomerular e portanto é mais utilizado para avaliar a taxa de filtração glomerular ; O datScan ou loflupano, que segue a via da dopamina e é usado no diagnóstico do Parkinson; conseguimos também avaliar a função e a perfusão cardíaca, entre outros;

e **PET-CT** (tomografia de emissão de positrões; tomografia computadorizada) em que se usa o tomógrafo de PET, que vai recolhendo imagens por secções ou fatias do corpo, de maneira que é um exame bastante demorado. Com este tipo de exames temos a vantagem de recolher imagens funcionais, que nos permitem ver os órgãos em funcionamento e estudar a sua funcionalidade. O que distingue de um simples raio-X é o facto de, para além de nos dar toda uma dimensão espacial, também nos permitir fazer o estudo da função dos órgãos. O PET geralmente é usado para diagnóstico, estadiamento (existência de metástases) e avaliação de progressão de tumores. O radionuclídeo que mais se usa é o <sup>18</sup>F ligado ao FDG (fluorodesoxiglicose) para avaliar tumores em órgãos que utilizam muita glicose.

Falemos, então, de aplicações de radionuclídeos com finalidade terapêutica, que vêm em kits quentes já abordados anteriormente em que só é necessário extrair a dose para o doente. O <sup>131</sup>I em cápsulas orais pode ser usado para o tratamento do hipertireoidismo ou para o carcinoma da tiróide consoante a concentração radioativa em que é aplicado. Para o

hipertiroidismo apenas se pretende destruição parcial da tiroide, por isso usa-se uma concentração muito mais baixa, de 200-700 mCi. Enquanto que para a destruição total da tiróide se usam entre 1100 e 7000 mCi. Depois, o  $^{223}\text{Ra}$ , usado para tratar metástases ósseas de carcinoma da próstata e o  $^{177}\text{Lu}$ , ligado a um peptídeo que tem elevada afinidade para os recetores de somatostatina, que é produzida em grandes quantidades por tumores neuroendócrinos. No entanto, a eliminação do lutécio dá-se maioritariamente a nível renal e como os peptídeos ligados têm afinidade para os recetores renais, podem causar danos a nível do parênquima renal, pois levam, inevitavelmente, o  $^{177}\text{Lu}$  ligado. Desta forma, dá-se uma carga de aminoácidos elevada antes da administração por bomba de infusão, juntamente com um anti-emético, visto que a dose de aminoácidos é muito grande e provoca emese, sobrecarregando o rim e saturando esses recetores renais de forma que o  $^{177}\text{Lu}$  não se ligue e seja prontamente eliminado, não havendo, assim, risco de destruição do parênquima (Bodei *et al.*, 2003).

Finalmente, deixar a noção de que muitos destes tratamentos envolvem o internamento do doente. Não pela debilitação do próprio mas sim pela emissão de radioatividade que ainda ocorre. Parte da radiação é excretada pela urina e por outras vias e, portanto, para reduzir a exposição do agregado familiar, o doente poderá ficar internado. Mesmo quando tem alta, tem de ter determinados cuidados, como por exemplo, não dormir acompanhado.

## BIBLIOGRAFIA

BALLINGER, J.R., DECRISTOFORO, C., FARSTAD, B., MCCOUBREY, B., O'REILLY, G., RYDER, H., STOPAR, T.G., BROEK, W.V.D. (2008) – **The Radiopharmacy: A Technologist's Guide**. 1ª ed. Viena: European Association of Nuclear Medicine. [Acedido a 25 de junho de 2018]. Disponível em [https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/2016/11/tech\\_radiopharmacy.pdf](https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/2016/11/tech_radiopharmacy.pdf)

BODEI, L., CREMONESI, M., ZOBOLI, S., GRANA, C., BARTOLOMEI, M., ROCCA, P., CARACCILO, M., MACKE, H., CHINOL, M., PAGANELLI, G. - Receptor-mediated radionuclide therapy with  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC in association with amino acid infusion: A phase I study. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**. 30:2 (2003), 207-216.

EU Guidelines to Good Manufacturing Practice: Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 3: Manufacture of Radiopharmaceuticals. Eudralex: The Rules Governing Medicinal Products in the European Union: Vol 4 (2006). [Acedido a 25 de junho de 2018]. Disponível em [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2008\\_09\\_annex3\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2008_09_annex3_en.pdf)

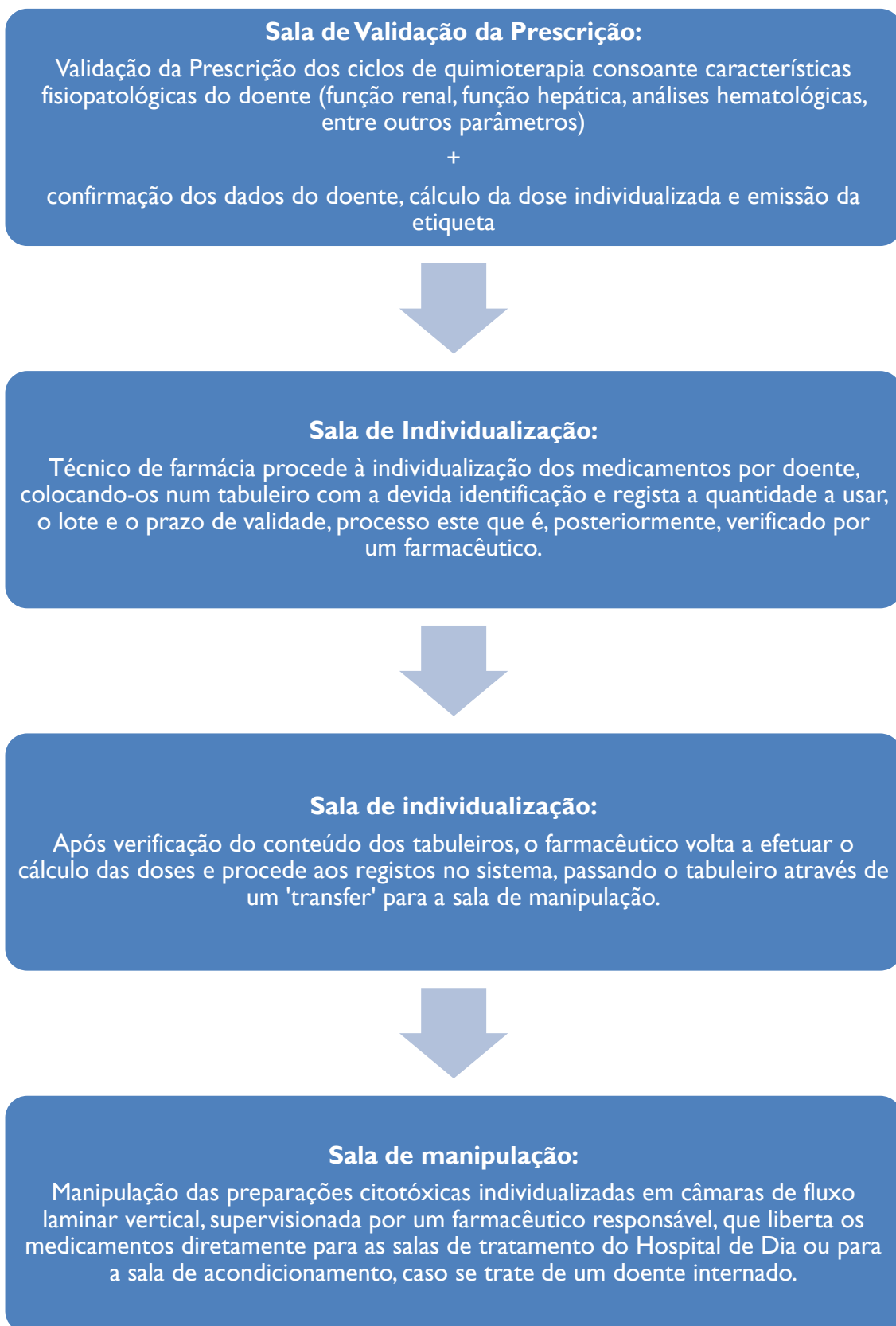
European Council Directive 96/29/EURATOM. EURATOM (1996). [Acedido a 25 de junho de 2018]. Disponível em [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31996L\\_0029&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31996L_0029&from=EN)

Guidelines on Current Good Radiopharmacy Practices (cGRPP) for Radiopharmaceuticals in Nuclear Medicine. EANM Radiopharmacy Committee (2007). [Acedido a 25 de junho de 2018]. Disponível em [https://www.eanm.org/publications/guidelines/gl\\_radioph\\_cgrpp.pdf](https://www.eanm.org/publications/guidelines/gl_radioph_cgrpp.pdf)

## Anexo 6. Avaliação da Preparação em Radiofarmácia

Fármaco	Dose/ Frequência / Via de administração	Indicação	Componentes	Lote	Técnica de controle	Conservação e Validade
<b>Mertioscan</b>	Adultos e idosos: 40-200 MBq, conforme patologia a ser estudada e método a utilizar, por via IV.	Avaliação de distúrbios nefrológicos e urológicos, em particular para o estudo da função, morfologia e perfusão dos rins e caracterização do débito urinário.	Tecnécio ( $^{99m}\text{Tc}$ ) - Mertiatido	EP0417425PT	HPLC	Conservar no refrigerador (2-8°C) e proteger da luz. PV: 31/01/2019
<b>Xofigo</b>	55 KBq/Kg de peso corporal, por via IV. Seis injeções com intervalos de 4 semanas.	Carcinoma avançado da próstata. Apenas utilizado quando a doença se disseminou para o osso, acompanhada de sintomas, sem que se saiba se atingiu outros órgãos.	Dicloreto de Rádio ( $^{223}\text{Ra}$ )	ET1099OAE	-	Não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. PV: 22/05/2018
<b>DaTSCAN</b>	111-185 MBq, por via IV.	Utilizado para detetar a perda de células nervosas numa área do cérebro denominada striatum, especificamente as células nervosas que libertam dopamina: Diagnóstico de Síndrome de Parkinson e diferenciação de provável Demência de Corpos de Lewis e Doença de Alzheimer.	loflupano ( $^{123}\text{I}$ )	14150234	-	Não conservar acima dos 25°C. PV: 17/05/2018

## Anexo 7. Circuito de produção de preparações citotóxicas e imunomoduladoras na UPC





## Anexo 8. Avaliação da Preparação de ciclos de quimioterapia

### Fármaco: Azacitidina

Dose/ Frequência / Via de administração	Indicação	Mecanismo de ação	Componentes	Lote	Técnica de controlo	Conservação e Validade
75 mg/m <sup>2</sup> da área de superfície corporal, injetada por via subcutânea, diariamente durante 7 dias, seguida de um período de descanso de 21 dias (ciclo de tratamento de 28 dias); tratamento mínimo de 6 ciclos.	<p><b>Adultos não elegíveis para transplantação de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) com:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• síndromes mielodisplásicas (SMD) de risco intermédio 2 e de alto risco;</li> <li>• leucemia mielomonocítica crónica (CMML) com 10-29% de blastos na medula óssea sem doença mieloproliferativa;</li> <li>• leucemia mieloide aguda (LMA) com 20-30% de blastos e displasia multissérie;</li> <li>• LMA com &gt; 30% de blastos na medula óssea.</li> </ul>	Citotoxicidade a nível das células hematopoiéticas anormais na medula óssea e hipometilação do ADN.	<p>Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de azacitidina. Após reconstituição, cada ml de suspensão contém 25 mg de azacitidina.</p> <p>Excipientes: Manitol (E421)</p>	-	Controlo organolético + tripla verificação	<p>Frasco para injetáveis de pó não aberto: 4 anos;</p> <p>Após reconstituição: Quando reconstituído com água para preparações injetáveis que não foi refrigerada, a estabilidade química e física do medicamento reconstituído em uso foi demonstrada a 25 °C durante 45 minutos e entre 2 °C e 8 °C durante 8 horas; se reconstituído com água refrigerada, a estabilidade é de 22h.</p>

## **Fármaco: Rituximab**

<b>Dose/Frequência/ Via de administração</b>	<b>Indicação</b>	<b>Mecanismo de ação</b>	<b>Componentes</b>	<b>Lote</b>	<b>Técnica de controlo</b>	<b>Conservação e Validade</b>
<p><u>Linfoma não-Hodgkin folicular</u>: 375 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal, por ciclo, administrado no 1º dia de cada ciclo de quimioterapia, até 8 ciclos;</p> <p><u>Leucemia linfocítica crónica</u>: 375 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal, administrada no dia 0 do primeiro ciclo de tratamento, seguida de 500 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal, administrada no dia 1 de cada ciclo subsequente, num total de 6 ciclos;</p> <p><u>Artrite reumatóide</u>: duas perfusões intravenosas de 1.000 mg com espaçamento de duas semanas. Repetir ciclo após 24 semanas se atividade residual da doença permanecer;</p> <p><u>Granulomatose com poliangite e poliangite microscópica</u>: 375 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal, administrada como uma perfusão intravenosa uma vez por semana, durante 4 semanas (total de 4 perfusões).</p>	<p>- Linfoma folicular no estadio III-IV, não tratados previamente, em associação com o regime de quimioterapia, e em terapêutica de manutenção se doentes responderam à terapêutica de indução</p> <p>- Em monoterapia é indicado no tratamento de doentes com linfoma folicular no estadio III-IV, resistente à quimioterapia, ou que se encontram em segunda ou subsequente recidiva após quimioterapia.</p>	<p>O rituximab liga-se especificamente ao antígeno transmembranar, CD20, uma fosfoproteína nãooglicosilada, localizada nos linfócitos B maduros e nos linfócitos pré-B. O antígeno exprime-se em &gt; 95 % de todos os linfomas não-Hodgkin das células B.</p>	<p>Cada frasco para injetáveis contém 100 mg de rituximab. Cada ml de concentrado contém 10 mg de rituximab.</p> <p>Excipientes: Cloreto de sódio; Citrato trissódico di-hidratado; Polissorbato 80; Água para preparações injetáveis.</p>	-	<p>Controlo organolético</p> <p>+</p> <p>Tripla verificação</p>	<p>Frasco para injetáveis fechado: 24 meses; Produto diluído: 24 horas a 2 °C - 8 °C e, subsequentemente, 12 horas à temperatura ambiente (não superior a 30°C).</p>

## **Fármaco: Mitomicina**

<b>Dose/Frequência/ Via de administração</b>	<b>Indicação</b>	<b>Mecanismo de ação</b>	<b>Componentes</b>	<b>Lote</b>	<b>Técnica de controlo</b>	<b>Conservação e Validade</b>
<p><b>Monoquimioterapia citostática, por injeção em bólus por via intravenosa, dependendo do esquema terapêutico utilizado:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10- 20 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal a cada 6 - 8 semanas;</li> <li>• 8 - 12 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal a cada 3 - 4 semanas;</li> <li>• 5-10 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal a cada 1 - 6 semanas.</li> </ul> <p>Terapia intravesical: 20 - 40 mg de mitomicina em 20 - 40 mL de tampão fosfato a pH 7,4 ou de cloreto de sódio (0,9%) de solução, é instilada semanalmente na bexiga, durante 8 a 12 semanas.</p>	<p><b>Em monoterapia ou em combinação com quimioterapia citostática, por via IV, no caso de:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• carcinoma gástrico metastático avançado;</li> <li>• carcinoma da mama avançado e/ou metastático.</li> </ul> <p>Em combinação com quimioterapia, por via IV, no caso de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• carcinoma brônquico de não-pequenas células;</li> <li>• carcinoma do pâncreas avançado.</li> </ul> <p>Administração Intravesical para prevenção de recidivas no carcinoma da bexiga superficial após a ressecção transuretral.</p>	<p>O antibiótico mitomicina é um medicamento citostático do grupo dos agentes alquilantes. Provoca alquilação do ADN (ARN em menor grau) com a correspondente inibição da síntese de ADN. Tal como acontece com outros agentes alquilantes, as células em proliferação são danificadas em maior extensão do que as que estão em fase de repouso (G<sub>0</sub>) do ciclo celular. Adicionalmente, radicais de peróxido livres são libertados, particularmente no caso de doses mais elevadas, o que resulta na quebra do ADN.</p>	<p>Cada frasco para injetáveis contém 20 mg de mitomicina. Excipientes: Manitol.</p>	-	<p>Controlo organolético + Tripla verificação</p>	<p>Frasco fechado: 2 anos; A solução reconstituída deve ser utilizada imediatamente. O conteúdo do frasco para injetáveis destina-se a utilização única. As soluções não utilizadas devem ser descartadas.</p>

## Anexo 9. Avaliação da distribuição de medicamentos

Medicamento	Atripla (600 mg efavirenz + 200 mg emtricitabina + 245 mg tenofovir)	Ultiva (5 mg cloridrato de remifentanilo)	Gliolan (1,5 g de cloridrato de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA HCl))
<b>Grupo farmacoterapêutico</b>	Antivirais para uso sistêmico; antivirais para o tratamento de infecções por VIH, associações, código ATC: J05AR06	Anestésicos opióides, Código ATC: N01A H06	Agentes antineoplásicos, sensibilizadores usados na terapia fotodinâmica; código ATC: L01XD04
<b>Apresentação / Estabilidade / Cuidados a ter</b>	Comprimido revestido por película, cor-de-rosa, em forma de cápsula, com as dimensões 20 mm x 10,4 mm, impresso "123" num lado e liso no outro lado/ Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado/ Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.	Pó para concentrado para solução injetável/perfusão /A estabilidade química e física da solução reconstituída foi demonstrada durante 24 horas a 25°C/ Todas as misturas da solução injectável com líquidos de perfusão devem ser utilizadas imediatamente. Qualquer solução diluída que não for utilizada deve ser rejeitada.	Pó para solução oral. O pó é um sólido branco a esbranquiçado / <u>Frasco por abrir</u> : 3 anos; <u>Solução reconstituída</u> : física e quimicamente estável durante 24 horas, a 25°C / Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
<b>Indicações aprovadas</b>	Indicado para o tratamento de adultos com 18 anos de idade ou mais infetados pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo I (VIH-I) com níveis de ARN VIH-I <50 cópias/ml (com supressão virológica) há mais de três meses na sua atual terapêutica antirretroviral combinada.	Indicado como analgésico para utilização durante a indução e/ou manutenção da anestesia geral, em doentes, com idade igual ou superior a 18 anos, na Unidade de Cuidados Intensivos sob ventilação mecânica.	Indicado para doentes adultos para a visualização de tecidos malignos durante a cirurgia de glioma maligno (OMS, grau III e IV).

<p><b>Pauta posológica</b></p>	<p>Um comprimido, tomado por via oral, uma vez por dia, de estômago vazio (os alimentos podem aumentar a exposição ao efavirenz  → aumento da frequência de reações adversas).  De forma a melhorar a tolerabilidade ao efavirenz no que respeita aos efeitos indesejáveis ao nível do sistema nervoso, recomenda-se a administração ao deitar.</p>	<p><u>Indução da anestesia:</u>  Deve ser administrado com uma dose padrão de um agente hipnótico, tal como propofol, tiopental ou isoflurano, para a indução da anestesia. Pode ser administrado a uma velocidade de perfusão de 0,5 a 1 micrograma/kg/min, com ou sem injeção lenta inicial por bólus de 1 micrograma/kg administrada durante não menos de 30 segundos. Se a intubação endotraqueal ocorrer depois de 8 a 10 minutos após o início da perfusão, não será necessária a injeção por bólus.  <u>Manutenção da anestesia em doentes ventilados:</u>  velocidade de perfusão de 0,05 a 2 micrograma/kg/min, consoante agente hipnótico utilizado na indução, podendo ser titulada para cima, em aumentos de 25 a 100%, ou para baixo, em decréscimos de 25 a 50%, cada 2 a 5 minutos, para se obter o nível de resposta μ-opiíide desejado. Em resposta à anestesia ligeira, poderão administrar-se injeções suplementares por bólus, cada 2 a 5 minutos.</p>	<p>A dose recomendada é 20 mg de 5-ALA HCl por quilograma de peso corporal; A solução deverá ser administrada por via oral três horas (intervalo de 2-4 horas) antes da anestesia.</p>
<p><b>Condições especiais de monitorização do seu uso</b></p>	<p>Doença hepática (farmacocinética não estudada em doentes com compromisso hepático – atenção a sintomas ao nível do sistema nervoso, relacionados com efavirenz), mudança de um regime antirretroviral com inibidores da protease</p>	<p>Monitorização e suporte da função respiratória e cardiovascular.</p>	<p>A fluorescência do tecido cerebral, induzida pelo 5-ALA, não fornece informações sobre a função neurológica subjacente do tecido. Por conseguinte, a ressecção de tecido</p>

<p><b>Condições especiais de monitorização do seu uso</b></p>	<p>(pode-se observar redução da resposta à terapêutica), história clínica conhecida de crises convulsivas (efavirenz pode reduzir concentrações plasmáticas do anticonvulsivante), utilização concomitante de medicamentos nefrotóxicos, quando esta é inevitável (monitorizar função renal (FR) semanalmente), compromisso renal.</p>		<p>fluorescente deve ser ponderada cuidadosamente tendo em conta a função neurológica de tecido fluorescente.</p>
<p><b>Reações adversas mais frequentes</b></p>	<p>Neutropenia, hipofosfatemia, hipertrigliceridemia e hiperglicemia, depressão, sonhos anormais e insónias, perturbações cerebelosas da coordenação e do equilíbrio, sonolência, cefaleias, perturbações da concentração e tonturas, astenia, diarreia, dor abdominal, náuseas e vômitos, elevação da amilase e da lipase sérica, elevação das transaminases e hiperbilirrubinemia, elevação da creatinina cinase, prurido e erupções cutâneas.</p>	<p>Rigidez musculoesquelética, Bradicardia, Hipotensão, Depressão respiratória aguda, apneia, Náuseas, vômitos, Prurido (os efeitos indesejáveis mais frequentes associados ao remifentanilo derivam directamente da farmacologia dos agonistas <math>\mu</math>-opióides. Estes efeitos adversos desaparecem minutos após a interrupção ou diminuição da velocidade de administração do remifentanilo). Hipertensão e tremor pós-operatório.</p>	<p>Vômitos, náuseas e subida dos níveis de bilirrubina sanguínea, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, gama glutamiltransferase e amilase sanguínea.</p>
<p><b>Interações mais frequentes</b></p>	<p>Fármacos metabolizados pelas CYP3A4, CYP2B6 e UGT1A1 (efavirenz é indutor <i>in vivo</i> destas CYPs, podendo provocar diminuição das concentrações plasmáticas destes fármacos); indutores (hipericão, Ginkgo biloba) ou inibidores (p.e. ritonavir e alimentos como o sumo de toranja) do CYP3A4 ou do CYP2B6; Terfenadina; astemizol; cisaprida; midazolam; triazolam; pimozida; bepridilo ou alcaloides da cravagem de centeio</p>	<p>Quando administrado por perfusão controlada manualmente ou por TCI, reduz as doses de anestésicos inalados ou intravenosos, e de benzodiazepinas necessárias para a anestesia; Beta-bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio (efeitos cardiovasculares do remifentanilo podem ser exacerbados em doentes em tratamento concomitante com depressores cardíacos).</p>	<p>Os doentes não devem ser expostos a qualquer agente fotosensibilizador até 2 semanas após a administração de Gliolan. Num período de 24 horas após a administração, devem ser evitados outros medicamentos potencialmente hepatotóxicos.</p>

<p><b>Interações mais frequentes</b></p>	<p>(p.e., ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina e metilergonovina) (inibição do seu metabolismo); Voriconazol; medicamentos eliminados por via renal (competem pela secreção tubular com emtricitabina e tenofovir) e medicamentos nefrotóxicos; outros antirretrovirais (atazanavir/ritonavir, didanosina, Sofosbuvir/velpatasvir e sofosbuvir/velpatasvir/v oxilaprevir).</p>		
<p><b>Informação pertinente a dar ao doente de ambulatório ou ao profissional de saúde</b></p>	<p><u>Informações para o doente:</u> Tomar o medicamento com o estômago vazio, de preferência ao deitar, não devendo ser administrado concomitantemente com outros medicamentos. Imperativo tomar precauções para prevenção ativa da transmissão da infeção.</p> <p><u>Informações para o profissional de saúde:</u> Doente deve ficar sob observação clínica cuidadosa dado a possibilidade de desenvolvimento de infeções oportunistas e outras complicações da infeção. Alerta para reações adversas com efavirenz, especialmente sintomas a nível do sistema nervoso, em doentes com compromisso hepático. Doentes coinfectados pelo VIH e vírus da hepatite B (VHB) ou C (VHC) sofrem risco acrescido de sofrerem</p>	<p><u>Informações para o profissional de saúde:</u> A sua utilização em doentes em Cuidados Intensivos sob ventilação mecânica não é recomendada em tratamentos com duração superior a 3 dias; Devido ao muito rápido final de acção, não se verificará actividade opióide residual nos 5 a 10 minutos após a sua descontinuação. Para os doentes sujeitos a procedimentos cirúrgicos em que se preveja dor pós-operatória, deverão ser administrados analgésicos previamente à descontinuação do fármaco; O remifentanilo poderá causar dependência.</p>	<p><u>Informações para o profissional de saúde:</u> Após a administração deste medicamento, a exposição dos olhos e da pele a fontes de luz fortes (como por exemplo, iluminação de trabalho, luz solar direta ou luz interior de foco intenso) deve ser evitada durante 24 horas.</p>

<p><b>Informação pertinente a dar ao doente de ambulatório ou ao profissional de saúde</b></p>	<p>reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. Monitorização da FR após duas a quatro semanas de tratamento, e após três meses de tratamento e em intervalos de três a seis meses em doentes sem fatores de risco renal. Monitorizar os níveis de fosfato sérico.</p>		
<p><b>Tipo de distribuição a que está sujeito</b></p>	<p>Distribuição em regime de ambulatório.</p>	<p>Distribuição de medicamentos sujeitos a legislação especial - estupefacientes e psicotrópicos.</p>	<p>Distribuição em regime de ambulatório.</p>



## Anexo 10. Via da farmácia de impresso de requisição, distribuição e administração de medicamentos hemoderivados

Número de série \_\_\_\_\_ VIA FARMÁCIA



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

HOSPITAL \_\_\_\_\_  
SERVIÇO \_\_\_\_\_

<p>Médico _____  <small>(Nome legível)</small></p> <p>N.º Mec. ou Vinheta _____</p> <p>Assinatura _____</p> <p style="text-align: right;">Data ____/____/____</p>	<p><b>Identificação do doente</b>  <small>(nome, B. I., N.º do processo, n.º de utente do SNS)</small></p> <p style="text-align: right;"><b>QUADRO A</b></p> <p><small>Após alguns autocolantes, original ou duplo. Enviar tantos autocolantes, com identificação do doente, quantos as unidades requisitadas.</small></p>																				
<p><b>REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA</b> <small>(a preencher pelo médico)</small></p>																					
<p>Hemoderivado _____ <span style="float: right;"><b>QUADRO B</b></span>  <small>(Nome, forma farmacêutica, via de administração)</small></p> <p>Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____</p> <p>Diagnóstico/Justificação Clínica _____</p>																					
<p><b>REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º</b> _____ <small>(a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)</small> <span style="float: right;"><b>QUADRO C</b></span></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>Hemoderivado/dose</th> <th>Quantidade</th> <th>Lote</th> <th>Lab. origem/Fornecedor</th> <th>N.º Cart. INVIMED</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table> <p>Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____</p> <p><small>(*) Excepcionalmente, o plasma fresco congelado inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo nos Serviços de Imuno-Hemoterapia.</small></p> <p>Recebido ____/____/____ Serviço requisitante (Assinatura) _____ N.º Mec. _____</p>		Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cart. INVIMED															
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cart. INVIMED																	
<p><b>I. Instruções relativas à documentação:</b></p> <p>A requisição, constituída por 2 vias (<b>VIA FARMÁCIA</b> e <b>VIA SERVIÇO</b>), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O Quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.</p> <p><b>VIA SERVIÇO</b> – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.</p> <p><b>VIA FARMÁCIA</b> – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. <i>Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da via farmácia, poderá ser feito pelos Serviços de Imuno-Hemoterapia.</i></p> <p><b>II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:</b></p> <p>a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respectivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante;</p> <p>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).</p>																					

Despacho n.º 1251/2000 (2.ª série), do Ministério 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 1004 (Atualizado em 2011) 3.1.1