

U. PORTO



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Catarina Silva da Costa

M

2021-2022

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

Relatório de Estágio Curricular

Catarina Silva da Costa

Centro Hospitalar Universitário do Porto

janeiro a fevereiro de 2022

Farmácia Confiança

março a julho de 2022

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

Orientador: Prof. Dr^a. Beatriz Quinaz

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr^a. Bárbara Santos

Monitor Farmácia Comunitária: Dr^a. Isaura Relva

Setembro de 2022

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 5 de setembro de 2022

Catarina Silva da Costa

Agradecimentos

Primeiramente, destaco o meu agradecimento à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto por todos os conhecimentos que me foram transmitidos ao longo dos últimos 5 anos, que serviram de base para a realização deste estágio e, particularmente, à Comissão de Estágios, cujo trabalho possibilitou a realização deste estágio.

Em segundo lugar, agradeço à minha orientadora, Prof. Dr^a. Beatriz Quinaz, por todo o apoio e disponibilidade que teve para comigo ao longo destes 6 meses.

Gostaria também de expressar a minha gratidão a toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário do Porto pelo leque de conhecimentos transmitidos, experiências de aprendizagem proporcionadas e orientação no decorrer do estágio. Um agradecimento especial à Dr.^a Patrocínia Rocha, Diretora dos Serviços Farmacêuticos, pela oportunidade de estagiar neste hospital de referência e à Dr.^a Bárbara Santos pela disponibilidade e apoio constante durante o estágio. Deixo ainda um agradecimento aos meus colegas de estágio pela interajuda e pelos conhecimentos e momentos partilhados.

Ao Dr. Manuel Cunha agradeço a oportunidade de realizar o estágio na Farmácia Confiança.

Quero também agradecer a toda a equipa da Farmácia Confiança pelo carinho, companheirismo e conhecimentos que me transmitiram ao longo dos 4 meses e por me ensinarem tão exemplarmente o papel do Farmacêutico Comunitário.

Por último, um prezado agradecimento à minha família e amigos por todo o apoio nos últimos 5 anos.

Resumo

No âmbito da conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), tive a oportunidade de estagiar nos serviços farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário do Porto e na Farmácia Confiança, em São Mamede de Infesta.

O estágio em farmácia hospitalar ocorreu nos meses de janeiro e fevereiro de 2022 sob a orientação da Dr^a. Bárbara Santos; e o estágio em farmácia comunitária ocorreu entre o mês de março e o mês de julho de 2022, sob a orientação da Dr^a. Isaura Relva.

Durante este período, tive a oportunidade de observar e integrar o papel do farmacêutico nos diferentes setores que compõem os serviços farmacêuticos a nível hospitalar e ao nível da comunidade.

O presente relatório encontra-se dividido em duas partes que descrevem a minha experiência ao longo destes 6 meses:

- Parte I, dividida em duas secções: Secção A relativa à Farmácia Comunitária e Secção B relativa à Farmácia Hospitalar;
- Parte II, corresponde aos projetos desenvolvidos em Farmácia Comunitária.

Ao longo da Secção A, Parte I, após uma pequena contextualização sobre a Farmácia Confiança, são descritas atividades que tive oportunidade de realizar, por ordem cronológica. Para além disso, descrevo, de forma sucinta, os temas que desenvolvi.

Na secção B da Parte I é feita uma breve contextualização sobre o hospital e os diferentes setores dos serviços farmacêuticos, as atividades realizadas em cada um deles e alguns temas desenvolvidos durante a passagem pelos diversos setores.

Por último, a Parte II corresponde aos projetos que desenvolvi durante o período de estágio em Farmácia Comunitária.

O primeiro projeto desenvolvido, com o objetivo de realizar uma formação interna, tem como foco o tabagismo e uma nova opção terapêutica, a cistisina. O segundo projeto diz respeito à rosácea e surgiu em resposta à procura de aconselhamento dermocosmético para esta patologia.

Índice

Declaração de Integridade	II
Agradecimentos	III
Resumo	IV
Índice de Tabelas.....	VII
Índice de Figuras	VII
Índice de Anexos	VII
Lista de Abreviaturas.....	VIII
1. Parte I.....	1
1.1. Secção A – Farmácia Comunitária	1
1.1.1. Contextualização do estágio curricular.....	1
1.1.2. Cronograma das atividades.....	2
1.1.3. Atividades/Experiências desenvolvidas	4
1.2. Secção B - Centro Hospitalar Universitário do Porto.....	11
1.2.1. Contextualização do estágio curricular.....	11
1.2.2. Cronograma das atividades.....	12
1.2.3. Atividades/Experiências desenvolvidas	14
2. Parte 2.....	21
2.1. O tabagismo e uma nova opção terapêutica	21
2.1.1. Enquadramento Teórico	21
2.1.2. Constituintes do fumo do tabaco	22
2.1.3. Nicotina – Dependência	22
2.1.4. Efeitos psicoativos e síndrome de abstinência	24
2.1.5. Efeitos do tabagismo na saúde	24
2.1.6. Cessação tabágica e os seus benefícios	25
2.1.7. Novo medicamento para a cessação tabágica.....	26
2.1.8. Considerações finais	29
2.2. Rosácea – Opções terapêuticas e aconselhamento de produtos dermocosméticos	31
2.2.1. Enquadramento teórico.....	31
2.2.2. A pele	31
2.2.3. Rosácea	32
2.2.4. Considerações finais	45

<i>Conclusão Global.....</i>	<i>46</i>
<i>Referências Bibliográficas</i>	<i>47</i>
<i>Anexos</i>	<i>57</i>

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Tabela cronológica das atividades realizadas durante o estágio.....	2
Tabela 2 - Classificação da pressão arterial	9
<i>Tabela 3 - Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio.....</i>	<i>12</i>
Tabela 4 - Suspensão oral de cloridrato de amiodarona 10 mg/mL	18
Tabela 5 - Estimativa da mortalidade associada ao tabaco e % do total por causa de morte	21

Índice de Figuras

Figura 1- Efeito da citisina.....	27
-----------------------------------	----

Índice de Anexos

Anexo 1: Folheto informativo – Hipertensão Arterial	57
Anexo 2: Organograma de 2019 do Centro Hospitalar e Universitário do Porto.....	59
Anexo 3: Suspensão oral de cloridrato de amiodarona a 10mg/mL (100mL)	60
Anexo 4: Folheto informativo cloridrato de amiodarona 10 mg/mL.....	61
Anexo 5: PowerPoint – Apresentação: Novo medicamento para a cessação tabágica	63

Lista de Abreviaturas

ADC - Antibody-Drug Conjugate
AINE – Anti-inflamatório Não Esteroide
APF - Armazém de Produtos Farmacêuticos
AO - Assistente Operacional
ARAs - Antagonista dos Recetores de Angiotensina II
AT - Assistente Técnico
AUC - Área sobre a curva, do inglês *Area Under the Curve*
AVC – Acidente Vascular Cerebral
BPC - Boas Práticas Clínicas
BTNL2 - Proteína Butirofilina tipo 2
CFT - Comissão de Farmácia e Terapêutica
CGM - Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães
CHKS - Caspe Healthcare Knowledge Systems
CHUP - Centro Hospitalar e Universitário do Porto
CICA - Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório
CMIN - Centro Materno Infantil do Norte
COX - Cicloxygenase
DA - Dermate Atópica
DIDDU - Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
DM - Diabetes *Mellitus*
DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
ECG - Eletrocardiograma
EUA – Estados Unidos da América
FF - Forma Farmacêutica
FPS – Fator de Proteção Solar
GABA - Ácido Gama-aminobutírico
GST - Glutathione S-Transferase
HDL - Lipoproteína de Alta Densidade, do inglês High-density lipoprotein
HER2 - Human Epidermal Growth Factor Receptor
HLA - Antígeno Leucocitário Humano, do inglês *Human Leukocyte Antigen*
HSA - Hospital Santo António
HTA - Hipertensão Arterial
IMC - Índice de Massa Corporal

INE - Instituto Nacional de Estatística
INF - Interferão
ISO - International Organization for Standardization
IV – Intravenosa
JAK - Janus Cinase
KLK - Calicreína
MAO - Monoamina Oxidase
ME - Medicamento Experimental
MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MRP4 - *Multidrug Resistance Associated Protein*
MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica
MSRNM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
mTNBC - Metastatic Triple Negative Breast Cancer
NP - Nutrição Parentérica
NE - Não Estéreis
NRT - Terapêutica de Substituição de Nicotina, do inglês *Nicotine Replacement Therapy*
OAT - *Organic Anion Transporter*
OMS - Organização Mundial de Saúde
OP - Ordem de Preparação
PA - Pressão Arterial
PAR-2 - *Protease-activated receptor 2*
PF - Produtos Farmacêuticos
RE - Recetor de Estrogénios
RP - Recetor de Progesterona
SF - Serviços Farmacêuticos
SNC - Sistema Nervoso Central
SNP - Sistema Nervoso Periférico
SNPs - Polimorfismos de Nucleótido Único, do inglês *Single-nucleotide Polymorphism*
SNS - Serviço Nacional de Saúde
Th2 - *T-helper 2*
TLRs - *Toll-like receptor*
TNBC - Triple Negative Breast Cancer

TNF - Fator de Necrose Tumoral, do inglês Tumor Necrosis Factor

TSDT - Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica

UEC - Unidade de Ensaios Clínicos

UFA - Unidade de Farmácia de Ambulatório

UFO - Unidade de Farmácia Oncológica

UV - Ultravioleta

VEGF - Fator de Crescimento Endotelial Vascular, do inglês *Vascular Endothelial Growth Factor*

1. Parte I

1.1. Secção A – Farmácia Comunitária

1.1.1. Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular realizado na Farmácia Confiança decorreu desde o mês de março até ao mês de julho de 2022, tendo sido interrompido durante quatro dias devido a isolamento profilático. Durante este período, fui orientada pela Dr^a. Isaura Relva e auxiliada pelos restantes elementos da equipa da farmácia.

A Farmácia Confiança está localizada na Rua Godinho Faria nº 255, em São Mamede de Infesta e, próximo da mesma, encontra-se o Centro de Saúde de São Mamede de Infesta. A sua localização contribui para que a farmácia seja frequentada por um grupo heterogéneo de utentes, sendo este, maioritariamente, idosos polimedicados.

O horário de funcionamento da farmácia é de segunda-feira a sábado, das 8:30 às 20:30, sem interrupção na hora de almoço. Aos feriados, a farmácia funciona das 9:30 às 20:00, encontrando-se encerrada aos domingos.

O meu horário consistia em sete horas diárias: das 9:00h às 17:00h, com uma hora de almoço, de segunda-feira a sexta-feira, de forma a perfazer as trinta e cinco horas semanais.

A diretora técnica da Farmácia Confiança é a Dr^a. Zilda Pinto. A equipa desta farmácia é constituída por três farmacêuticos, quatro técnicos auxiliares de farmácia e uma auxiliar de limpeza.

Os serviços farmacêuticos disponibilizados pela Farmácia Confiança são administração de vacinas, medição de parâmetros como o peso, índice de massa corporal (IMC) e a tensão arterial e medição de parâmetros bioquímicos como o colesterol, glicemia e triglicéridos. Adicionalmente, estão disponíveis por marcação consultas de nutrição e consultas de podologia.

Para além disso, a Farmácia Confiança aderiu ao programa de troca de seringas e à recolha de medicamentos através da VALORMED.

O sistema informático utilizado é o *SPharm*, um software desenvolvido pela empresa SoftReis que permite realizar as mais variadas tarefas, das quais se pode destacar a receção de encomendas, atendimento ao público e conferência do receituário.

1.1.2. Cronograma das atividades

Na Tabela 1 encontra-se descrito, de forma sucinta, as atividades que tive oportunidade de realizar durante o estágio em farmácia comunitária, bem como o período em que foram realizadas.

Tabela 1 - Tabela cronológica das atividades realizadas durante o estágio.

Atividades Desenvolvidas	Março	Abril	Maió	Junho	Julho
Organização da farmácia	X				
Receção e armazenamento de encomendas	X	X	X	X	X
Controlo de prazos de validade e Stocks	X	X	X	X	X
Introdução ao sistema informático	X				
Gestão de devoluções e regularização de notas de crédito		X	X		X
Observação de conferência de receituário e faturação	X	X			
Atendimento ao balcão com supervisão	X				
Atendimento ao balcão de forma autónoma		X	X	X	X
Formações	X				
Medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos		X	X	X	X
Projeto I			X	X	
Projeto II				X	X

Na fase inicial do estágio, comecei por realizar a receção das encomendas dos diferentes fornecedores que chegavam diariamente à farmácia, bem como o armazenamento das mesmas, tendo realizado esta atividade diariamente. A arrumação dos medicamentos e produtos farmacêuticos era feita de acordo com o modelo *First-Expired, First-Out*, ou seja, os produtos com um prazo de validade mais curto são colocados à frente e de acordo com o local de arrumação estabelecido na Farmácia Confiança para as diferentes formas farmacêuticas. Esta atividade, para além de me permitir contactar com os nomes comerciais de cada medicamento, facilitou uma procura mais rápida e eficiente dos produtos numa fase posterior durante o atendimento ao público.

Na primeira semana de cada mês é emitida uma listagem de produtos cujo prazo de validade expira nos três meses seguintes. Assim, tive a oportunidade de fazer verificação mensal dos produtos em stock, retirar os produtos com o prazo de

validade a expirar e proceder à devolução dos produtos tendo em consideração o prazo de validade e o prazo de utilização.

No primeiro mês de estágio foi-me possível observar uma receita de um medicamento manipulado, uma solução de ácido acético a 1%, bem como a preparação do mesmo no laboratório da farmácia, tendo posteriormente preenchido, com a supervisão da Dra. Isaura, a respetiva ficha de preparação e o seu rótulo.

Nas primeiras semanas, pude observar o atendimento ao balcão realizado pelas farmacêuticas e pelos técnicos de auxiliares de farmácia. Ao fim de algum tempo, iniciei esta atividade com supervisionamento e, posteriormente, de forma autónoma. Deste modo, pude realizar a dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), onde, com frequência, fui questionada sobre a indicação terapêutica do medicamento. Adicionalmente, pude, também, fazer o aconselhamento de medicamentos não sujeito a receita médica (MNSRM) quando me eram colocadas questões sobre problemas de saúde ligeiros e sem gravidade, tentando sempre confirmar com um elemento da equipa se seria a solução mais adequada.

É importante mencionar que a dispensa de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes tem algumas particularidades, como a necessidade de solicitar o bilhete de identidade/cartão de cidadão, preencher a totalidade dos dados do adquirente, doente e médico e arquivar os talões de registo da venda de psicotrópicos/estupefacientes na capa adequada. Neste sentido, tive ainda a oportunidade de observar, no início de cada mês, a emissão de listagens de entrada e saída de psicotrópicos e estupefacientes referentes ao mês anterior e conferir, numerar todos os documentos e assinar.

No segundo mês de estágio, após sentir mais segurança no atendimento ao público, comecei a realizar a medição de vários parâmetros, nomeadamente a tensão arterial e, após alguma observação, outros como a glicemia e o colesterol total. A medição destes, muitas vezes, levava a questões por parte dos utentes e, conseqüentemente, a um aconselhamento de medidas não farmacológicas, com o objetivo de melhorar os valores dos mesmos.

No decorrer do estágio, foi possível observar e realizar a conferência do receituário, faturação, devoluções e respetiva emissão de notas de crédito.

1.1.3. Atividades/Experiências desenvolvidas

1.1.3.1. Atividade 1 - Interação entre dois medicamentos de uma prescrição médica

Esta atividade surgiu na sequência de um atendimento ao balcão da farmácia, onde me foi dada uma receita médica com diferentes medicamentos. No momento da dispensa dos mesmos, apareceu um alerta de interação: “Precaução na associação” entre o valsartan + hidroclorotiazida e a indometacina.

O valsartan pertence à família dos antagonistas dos recetores de angiotensina II (ARAs). Este fármaco liga-se ao recetor da angiotensina I e impede a ligação da angiotensina II e consequentes efeitos hipertensores.

Assim, este fármaco é usado no tratamento da hipertensão graças à sua capacidade de diminuir a pressão sanguínea, os níveis de aldosterona e a atividade cardíaca e aumentar a excreção de sódio [1][2].

A hidroclorotiazida é um diurético tiazídico que está indicado em monoterapia ou em associação para tratamento de edemas associados a determinadas patologias e no tratamento da hipertensão. Este fármaco é transportado da circulação para as células epiteliais do túbulo contornado distal pelos transportadores *organic anion transporter* (OAT) 1, OAT3 e OAT4 e, posteriormente, para o lúmen dos túbulos pelo *multidrug resistance associated protein 4* (MRP4) [1][3].

Por conseguinte, ao competir para o local de ligação do cloro a hidroclorotiazida inibe o co-transporte de sódio e cloro que, por sua vez, levará a um aumento da excreção destes iões, uma redução do volume plasmático, um aumento da atividade da renina plasmática e secreção da aldosterona e uma diminuição do potássio sérico [1][3].

A associação do valsartan à hidroclorotiazida permite uma redução da dose de cada medicamento graças a um efeito anti-hipertensivo aditivo e, desta forma, levar a uma redução dos efeitos adversos que cada fármaco apresenta quando usado isoladamente e em doses superiores. Por exemplo, a administração simultânea destas duas substâncias conduz a uma diminuição menos acentuada do potássio sérico em comparação com o uso isolado da hidroclorotiazida [1][4].

A indometacina é um anti-inflamatório não esteroide (AINE) com atividade analgésica, antipirética e anti-inflamatória. Este fármaco é um potente inibidor não seletivo da cicloxigenase (COX), enzima responsável pela etapa limitante na síntese de prostaglandinas e tromboxanos [5][6].

A toma simultânea de valsartan + hidroclorotiazida e indometacina pode diminuir os efeitos dos fármacos anti-hipertensores na redução da pressão arterial, isto porque este AINE tem a capacidade de inibir a síntese de prostaglandinas renais vasodilatadoras e, como consequência, contribuir para retenção de água e sódio [1][6][7].

Para além disso, a utilização concomitante de valsartan + hidroclorotiazida e indometacina, pode induzir um aumento do potássio sérico e a um aumento da degradação da função renal, podendo mesmo contribuir para insuficiência renal aguda em caso de uso frequente ou crónico dos mesmos [1][6][7].

De forma a conseguir um uso seguro de ambos os medicamentos, pode ser necessário um ajuste de dose e uma monitorização mais frequente, que é feita vigiando a função renal através da *clearance* da creatinina. O farmacêutico deve transmitir algumas informações ao utente aquando da dispensa simultânea destes dois fármacos. Entre essas recomendações deve destacar a necessidade de assegurar uma boa hidratação, assegurar a estabilidade da pressão arterial e contactar o médico se sentir sintomas como náuseas, vómitos, perda de apetite, alterações na frequência urinária, perda ou ganho de peso repentina, retenção de fluidos e tonturas. É ainda importante que o farmacêutico mencione que o utente não deve parar de tomar nenhuma medicação sem antes consultar o seu médico [1][6][7].

Esta atividade permitiu ter um conhecimento do papel do farmacêutico na análise de prescrições aquando da dispensa de medicamentos. Para além disso, foi muito útil visto que os medicamentos anti-hipertensores e os AINEs são dos medicamentos mais frequentemente dispensados na farmácia comunitária, sendo por isso uma interação relativamente comum. Desta forma, em situações futuras, terei melhor capacidade para aconselhar o utente sobre o que deverá fazer.

1.1.3.2. Atividade 2 - Uso do oclacitinib na dermatite atópica canina

Esta atividade surgiu durante a primeira semana de estágio na farmácia comunitária, enquanto estava a fazer a arrumação da encomenda diária.

Como os medicamentos de uso veterinário não são uma vertente tão explorada durante o MICF, ao armazenar o oclacitinib, um medicamento de uso veterinário sujeito a receita médica, tive a necessidade de fazer uma pequena pesquisa e aprofundar o conhecimento sobre este medicamento e sobre a patologia para que é utilizado.

O oclacitinib (Apoquel) é um medicamento de uso veterinário aprovado para o tratamento da dermatite atópica (DA) e o prurido associado à dermatite alérgica em cães [8][9].

A DA canina é definida como uma doença cutânea alérgica, inflamatória e pruriginosa com uma forte influência genética e manifestações clínicas características. É uma doença multifatorial que resulta da interação de diversos fatores: ambientais, genéticos e imunitários; surge mais frequentemente em animais jovens e nos meses da primavera [10]. Esta patologia é uma doença frequentemente associada à produção de anticorpos IgE em resposta a alergénios ambientais, como pólen, ácaros e fungos [10].

A fisiopatologia desta doença suscita ainda algumas dúvidas, mas estudos recentes demonstram que a ativação dos *toll-like receptors* (TLRs) e dos *protease-activated receptor 2* (PAR-2) nos queratinócitos e consequente produção de citocinas e citocinas são fundamentais para a iniciação e manutenção dos sintomas [11].

Em lesões agudas são libertadas citocinas como a IL-4 e IL-13, com capacidade de induzir uma resposta T-*helper* 2 (Th2). Já em lesões crónicas verifica-se um predomínio das células CD8+ na epiderme e das células CD4+ na derme e adicionalmente um aumento da produção de citocinas como a IL-13, IFN- γ e IL-22 [4][5]. É de notar que recentemente a IL-31 tem vindo a ganhar relevância nesta patologia, tendo sido detetada em 50% das amostras de soro de cães com DA [11].

Múltiplos genes envolvidos na inflamação e na função barreira da pele estão sobreexpressos ou subexpressos em cães com manifestações de DA [12]. De acordo com a teoria “*outside-in*”, as alterações na estrutura da epiderme contribuem para um aumento da capacidade de penetração dos alergénios. Esses defeitos na barreira cutânea podem resultar de uma diminuição das concentrações de filagrina

e alterações na composição de ceramidas que contribuem para uma desorganização do envelope lipídico [12].

Existem vários fármacos usados no tratamento da DA canina. O oclacitinib é um inibidor seletivo da Janus cinase (JAK), que tem a capacidade de inibir a produção de várias citocinas pró-inflamatórias dependentes da sua atividade enzimática. Contudo, este fármaco pode também exercer o seu efeito e inibir a produção de outras citocinas contribuindo para efeitos negativos como um aumento de suscetibilidade para infeções ou agravamento de doenças neoplásicas [8][9].

A dose administrada depende do peso do cão. Assim, a dose inicial (durante os primeiros 14 dias) deverá ser de 0,4 a 0,6 mg por Kg de peso, duas vezes ao dia. Enquanto que a dose de manutenção é de 0,4 a 0,6 mg por Kg de peso, apenas uma vez por dia [8].

No momento da dispensa deste medicamento, é importante informar o dono do cão dos efeitos adversos mais frequentes para que este possa estar com maior atenção. As reações adversas mais frequentemente observadas são: diarreia, vômitos, anorexia, nódulos cutâneos ou subcutâneos, letargia e polidipsia. O farmacêutico deve ainda sublinhar a importância da lavagem de mãos após administração do medicamento [8].

O desenvolvimento desta atividade permitiu a aquisição de conhecimentos numa área bastante importante na farmácia comunitária, os fármacos de uso de veterinário. A pesquisa realizada sobre oclacitinib, bem como sobre a fisiopatologia da DA canina foi bastante relevante, uma vez que me auxiliará numa futura dispensa deste medicamento.

1.1.3.3. Atividade 3 - Aconselhamento na rinite alérgica

A rinite alérgica é um problema de saúde cada vez mais frequente, afetando cerca de 10 a 25% da população em todo o mundo. Este fator, aliado ao facto de estar a realizar estágio num período muito propício ao desenvolvimento de sintomas de rinite alérgica e à procura frequente de aconselhamento por parte dos utentes em relação à mesma, levou a que desenvolvesse esta atividade sobre o *Telfast Spray* Nasal. Os sintomas desta patologia incluem espirros, congestão nasal, rinorreia e prurido. [13][14].

A substância ativa deste MNSRM é o acetono de triamcinolona. Apesar de o mecanismo de ação antialérgica dos corticosteroides ainda não estar totalmente esclarecido, estes fármacos são muito eficazes no alívio de múltiplos sintomas. Este *spray* nasal é eficaz no alívio da congestão nasal, rinorreia, espirros, prurido e uma grande vantagem em comparação a outros sprays nasais é a sua capacidade de atuar também em sintomas oculares. Para além disso, comparativamente a outros corticoides nasais, este provoca menor irritação na garganta, não tem aroma nem sabor contribuindo para uma maior adesão e, adicionalmente, não causa sonolência [13][14].

No momento de dispensa deste MNSRM é importante considerar alguns fatores como a idade do doente, pois não é recomendado a menores de 18 anos e a condição da pessoa visto não ser igualmente aconselhado o uso durante a gravidez e amamentação [13][14].

O *Telfast Spray* Nasal, inicialmente, deve ser usado uma vez por dia e fazendo duas pulverizações em cada narina. À medida que se verifique um maior controlo dos sintomas, a dose passa a ser uma pulverização em cada narina uma vez por dia. Poderá ser necessário realizar o tratamento durante 3 - 4 dias para se verificar uma melhoria dos sintomas. No caso dos sintomas não desaparecerem após 14 dias, o utente deve consultar o médico ou farmacêutico [13][14].

O desenvolvimento desta atividade permitirá que, no futuro, tenha capacidade de fazer um aconselhamento mais consciente quando um utente necessite de auxílio na escolha de um produto eficaz no alívio dos sintomas e manifestações da rinite alérgica.

1.1.3.4. Atividade 4 - Hipertensão arterial e medidas não farmacológicas

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte em Portugal, representando também uma causa importante de incapacidade. A hipertensão arterial (HTA) poderá ser um fator de risco para algumas dessas patologias. Assim, o desenvolvimento desta atividade surgiu, não só porque o mês de maio é o “mês do coração”, mas também porque muitos dos utentes da farmácia ainda apresentam muitas dúvidas sobre esta condição e sobre quais as medidas não farmacológicas a adotar para gestão da mesma. Deste modo, desenvolvi um panfleto sobre a HTA (Anexo 1) com o objetivo de ajudar os utentes a perceber um pouco mais sobre este tema.

A pressão arterial (PA) é a força exercida pelo sangue nas paredes das artérias, sendo caracterizada por dois valores [15][16]:

- PA máxima ou sistólica: valor durante a sístole, ou seja, durante a contração do coração;
- PA mínima ou diastólica: valor durante a diástole, ou seja, durante o relaxamento do coração.

A HTA é caracterizada por uma pressão sanguínea elevada, ou seja, acima dos valores normais que ocorre de forma crónica. Assim, define-se como HTA quando a PA máxima é igual ou superior a 140 mmHg e a PA mínima é igual ou superior a 90 mmHg [15][16]. Na tabela 2, encontram-se representada a classificação dos níveis de pressão arterial.

Tabela 2 - Classificação da pressão arterial [17]

	Sistólica (mmHg)		Diastólica (mmHg)
Ótima	< 120	e	< 80
Normal	120 - 129	e/ou	80 - 84
Elevada	130 - 139	e/ou	85 - 89
Hipertensão de grau 1	140 - 159	e/ou	90 - 99
Hipertensão de grau 2	160 - 179	e/ou	100 - 109
Hipertensão de grau 3	> 180	e/ou	≥ 110
Hipertensão sistólica isolada	≥ 140	e	< 90

Os fatores de risco para o desenvolvimento de HTA podem ser modificáveis. Entre estes, encontram-se uma dieta pouco saudável (excesso de sal, dieta rica em gorduras saturadas, baixa ingestão de frutas e vegetais), o sedentarismo, o consumo de tabaco e álcool, excesso de peso e stress [15][16].

No entanto, existem fatores de risco não modificáveis como história familiar de hipertensão, idade superior a 65 anos e outras patologias, como por exemplo a diabetes *mellitus* [15][16].

A HTA é considerada um “inimigo silencioso”, ou seja, muitas vezes os doentes não apresentam sinais ou sintomas, pelo que é fundamental a medição regular da PA. Contudo, com o decorrer dos anos podem surgir sintomas, entre os quais, os mais frequentes são: cefaleias matinais, hemorragias nasais, ritmo cardíaco irregular, alterações na visão e zumbido nos ouvidos. Em situações mais graves podem ainda surgir sintomas como: fadiga, náusea, vômito, confusão, ansiedade, dor no peito e tremores musculares [15][16].

Como acima mencionado, a HTA é geralmente considerada uma doença silenciosa, assim o seu diagnóstico é feito através da medição dos valores de PA, sendo que um valor isolado de PA elevado por si só não é suficiente para fazer o diagnóstico de HTA. Assim, para haver um diagnóstico a PA deve ser medida em mais do que uma consulta, devem ser feitas três medições e considerar-se a média das duas últimas [15][16][17].

A HTA pode provocar um endurecimento da parede das artérias e assim diminuir o fluxo de sangue e oxigénio para o coração [2]. Desta forma, poderá contribuir para falência cardíaca, enfarte agudo do miocárdio e angina. Para além disso, pode também ser um fator de risco para o desenvolvimento de acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência renal, perda de visão e disfunção erétil [15][16].

O controlo da HTA inicialmente passa por alterações no estilo de vida, contudo, se essas mudanças não forem suficientes existem diversos fármacos disponíveis para o tratamento [15][16].

O papel do farmacêutico é fundamental no aconselhamento de medidas não farmacológicas na HTA. Este profissional deverá aconselhar uma medição regular da PA, uma dieta saudável (reduzir consumo de sal e aumentar o consumo de frutas e vegetais), redução do consumo de álcool e tabaco, prática de exercício físico de forma regular e estratégias para gestão do stress [15][16].

A realização desta atividade foi muito útil, sobretudo porque permitiu aprofundar o meu conhecimento sobre a HTA de modo a poder prestar um melhor e mais eficiente aconselhamento aos utentes sobre que medidas não farmacológicas deverão adotar. Para além disso, através da disponibilização do panfleto ilustrativo foi possível elucidar mais os utentes sobre esta patologia.

1.2. Secção B - Centro Hospitalar Universitário do Porto

1.2.1. Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular realizado no Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP) decorreu durante o mês de janeiro e fevereiro de 2022. Durante a primeira semana, de modo a conhecer e compreender o funcionamento dos serviços farmacêuticos (SF), assisti a várias apresentações que facilitaram a adaptação aos diferentes setores, os quais tive a oportunidade de integrar nas semanas seguintes.

O CHUP foi criado no ano de 2007 através do Decreto-Lei nº326/2007 de 28 de setembro. Está situado na cidade e distrito do Porto, junto do Largo Prof. Abel Salazar e é constituído por 4 unidades: o Hospital Santo António (HSA), o Centro Materno Infantil do Norte (CMIN), o Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães (CGM) e o Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório (CICA). O CHUP tem como principal objetivo a prestação de cuidados de saúde, desenvolvendo de forma complementar atividades como a investigação, ensino e formação [18][19].

1.2.1.1. Serviços Farmacêuticos

Os SF do CHUP estão localizados no edifício neoclássico, piso 0, à exceção da Unidade de Farmácia Oncológica (UFO) que se temporariamente no jardim, num contentor provisório enquanto decorrem as obras das novas instalações.

Os SF estão englobados nos Serviços de Suporte à Prestação de Cuidados do CHUP (anexo 2) e têm como finalidade assegurar o uso racional do medicamento garantindo a sua qualidade, eficácia e segurança. É de notar que estes serviços são acreditados pela *Caspe Healthcare Knowledge Systems* (CHKS) e certificados pela *International Organization for Standardization* (ISO), norma ISO 9001:2015.

O farmacêutico, em contexto hospitalar, participa diretamente nas diversas fases do circuito do medicamento, sendo os SF responsáveis pela seleção, aquisição, armazenamento e distribuição de medicamentos, produtos farmacêuticos (PF) e dispositivos médicos e preparação de estéreis e não estéreis. Participa em ensaios clínicos, integra Comissões Técnicas e garante informação sobre medicamentos e ações de farmacovigilância [20][21].

Atualmente, a equipa dos SF do CHUP é constituída por 29 farmacêuticos, 32 técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica (TSDT), 12 assistentes operacionais (AO) e 3 assistentes técnicos (AT).

1.2.2. Cronograma das atividades

Tabela 3 - Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio

Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7	Semana 8
10 a 14 de janeiro	17 a 21 de janeiro	24 a 28 de janeiro	31 janeiro a 04 de fevereiro	07 a 11 de fevereiro	14 a 18 de fevereiro	21 a 25 de fevereiro	28 de fevereiro
Apresentação	UFA	DIDDU	APF/UEC	E/NP/NE	UFO	Projeto e Relatório	Relatório

UFA – Unidade de Farmácia de Ambulatório; DIDDU - Distribuição Individual Diária em Dose Unitária; APF - Armazém de Produtos Farmacêuticos; UEC - Unidade de Ensaios Clínicos; E – Estéreis; NP - Nutrição Parentérica; NE - Não Estéreis; UFO - Unidade de Farmácia Oncológica.

1.2.2.1. Distribuição Individual Diária Em Dose Unitária (DIDDU)

A DIDDU é dirigida a doentes em regime de internamento e tem por objetivo a validação das prescrições médicas, preparação e dispensa da medicação, por doente, por 24 horas. Após validação, o farmacêutico emite as listas de preparação e o TSDT prepara as doses unitárias, existindo circuitos especiais de distribuição para os estupefacientes e psicotrópicos, hemoderivados, antiinfeciosos, antídotos e material de penso [20][21].

Nesta unidade dos SF, foi possível acompanhar diariamente a validação das prescrições médicas eletrónicas e manuais e posterior emissão das listas de preparação. No Portal Interno pude observar comunicações realizadas entre a equipa de enfermagem e os SF no sentido de notificar eventuais falhas de medicação do doente. Pude também verificar a intervenção dos farmacêuticos quando era detetada uma inconformidade na prescrição. Pude ainda presenciar a validação de Remdesivir, de acordo com a norma da DGS n.º 004/2020, de 23 de março. Por último, pude assistir ao débito e avioamento de hemoderivados e estupefacientes.

1.2.2.2. Unidade de Farmácia de Ambulatório (UFA)

A UFA assegura a distribuição de medicamentos e PF aos doentes de consulta externa e hospital de dia. Os medicamentos dispensados nesta unidade, estão previstos em diplomas legais e são autorizados pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), sendo comparticipados a 100% [21].

Durante a semana que tive a oportunidade de passar por esta unidade, acompanhei a dispensa de medicamentos, bem como todo o processo associado ao envio da mediação ao domicílio. Sobre a supervisão de um farmacêutico, pude ainda participar no atendimento e dispensa de medicação aos utentes.

1.2.2.3. Armazém de produtos farmacêuticos (APF)

O APF é o setor responsável pela aquisição, receção, armazenamento, conservação e distribuição dos medicamentos e outros PF para os restantes setores dos SF e outras unidades do hospital [20][21].

Na minha passagem por este setor, testemunhei a elaboração da lista comum, tendo por base o sistema de gestão de stock por *Kanban*, acompanhei a dispensa de derivados de plasma, estupefacientes e epoetinas. Foi-me possível ainda perceber como ocorre o processo de solicitação em caso de rotura de um medicamento e cedência de empréstimos a outros hospitais.

1.2.2.4. Unidade de Ensaio Clínicos (UEC)

A UEC é a unidade dos SF que tem a responsabilidade de gerir o circuito do medicamento experimental (ME) e ensaios clínicos, garantindo que em todas as etapas são cumpridas as Boas Práticas Clínicas (BPC) [20][21].

Na UEC tive oportunidade de auxiliar na receção e armazenamento do ME, assim como assistir à dispensa eletrónica e manual do mesmo. Para além disso, assisti a visitas de qualificação, início e monitorização e analisei vários *Pharmacy files*.

1.2.2.5. Produção de Medicamentos Não Estéreis (NE)

O setor de produção de medicamentos NE é responsável pela preparação de formas farmacêuticas (FF) sólidas (pós e cápsulas), FF semissólidas (pomadas, cremes, pastas) e FF líquidas (suspensões e soluções).

Neste setor, observei a preparação de cápsulas e a emissão de ordens de preparação (OP) e rótulos. Como atividade extra, foi-me proposto a realização de uma formulação líquida oral e um folheto informativo.

1.2.2.6. Produção de Medicamentos Estéreis e Nutrição Parentérica (NP)

O setor de produção de medicamentos estéreis e NP é responsável pela preparação de colírios, preparações intravenosas e intravítreas e bolsas de NP.

Nesta unidade presenciei a validação das prescrições e a emissão das OP e rótulos. Aprendi o correto fardamento e entrada na sala branca, onde pude, posteriormente, assistir à preparação de intravítreos (bevacizumab, aflibercept), injetáveis, colírios e fracionamento de medicamentos. Observei, ainda, a preparação de bolsas de NP e o posterior controlo gravimétrico.

1.2.2.7. Unidade de Farmácia Oncológica

A UFO está encarregue da validação das prescrições de ciclos de quimioterapia e posterior preparação. O farmacêutico tem o papel determinante de conferir a adequação das doses, via e a duração da administração, a solução e o volume de diluição e a estabilidade físico-química das preparações [20][21]. Na semana em que tive oportunidade de passar por este setor, observei a validação de prescrições e o processo de produção de citotóxicos.

1.2.3. Atividades/Experiências desenvolvidas

1.2.3.1. Atividade 1 – Alerta de interação com situação do doente

Esta atividade foi desenvolvida no decorrer da passagem pelo setor da DIDDU. Numa prescrição médica surgiu um alerta para redução de dose por insuficiência renal. Tratava-se de um doente com insuficiência renal (depuração de creatinina de 13,13 mL/min) ao qual tinha sido prescrito meropenem por via intravenosa 1000 mg de 12/12 horas e ganciclovir por via intravenosa 175mg de 24/24 horas. Assim, foi-me proposto fazer uma pesquisa sobre a dosagem destes fármacos no caso de compromisso renal.

O meropenem é um carbapenemo de espectro largo, ativo contra bactérias gram-negativas e gram-positivas. A sua atividade antimicrobiana resulta da sua ação inibitória sobre a síntese da parede celular, através da ligação a proteínas de ligação à penicilina, e consequente morte de célula [22][23][24].

Numa situação de compromisso renal existe um aumento da área sobre a curva (AUC, do inglês *area under the curve*) plasmática e um tempo de semi-vida superior, pelo que é recomendado um ajuste de dose. A dose de meropenem e a duração da terapêutica dependem do tipo de infeção e da sua gravidade. No caso deste doente tratava-se de uma infeção complicada das vias urinárias em que a dose recomendada é de 500 mg ou 1000mg a cada 8 horas. Contudo, como existe comprometimento renal e a depuração da creatinina é de 13,13 mL/min a dose mais adequada será de 500 mg a cada 12 horas [22][23][24].

O ganciclovir é um antivírico análogo sintético da 2-desoxiguanosina, capaz de inibir a replicação do vírus herpes. Esta ação inibitória é altamente seletiva visto que o fármaco é convertido na sua forma ativa pela timidina cinase, enzima codificada pelo vírus [25][26][27].

Os doentes com compromisso renal têm um aumento do tempo de semi-vida do fármaco, assim sendo é necessário fazer ajustes de dose. A dose mais adequada de ganciclovir, considerando que a depuração da creatinina é de 13,13 mL/min é de 1,25mg/kg/dia como dose de indução e 0,625 mg/kg/dia como dose de manutenção [25][26][27].

Esta atividade permitiu perceber a importância do farmacêutico na validação de prescrições e consequente redução de erros associados à medicação; para além disso, foi ainda importante para compreender a relação estabelecida entre o médico e o farmacêutico na validação de prescrições.

1.2.3.2. Atividade 2 – Efeitos da injeção direta cloreto de potássio na corrente sanguínea

Durante o período que tive a oportunidade de passar pelo setor da preparação de medicamentos estéreis e NP, foi-me proposto fazer uma pequena pesquisa sobre o que aconteceria numa situação em que uma solução de cloreto de potássio concentrada fosse diretamente administrada na corrente sanguínea. Esta atividade surgiu aquando da preparação das bolsas de NP, nas quais é utilizada a solução concentrada de cloreto de potássio.

O potássio é o principal catião intracelular, a sua concentração intracelular é de cerca de 150 a 160 mEq/L, enquanto que a concentração plasmática é de aproximadamente 3,5 a 5 mEq/L. Este ião está envolvido na manutenção do equilíbrio hídrico, osmótico e ácido base e é ainda fundamental em vários processos fisiológicos, como a transmissão de impulsos nervosos, manutenção do tónus intracelular, manutenção da normal função renal, metabolismo de hidratos de carbono e contração do músculo cardíaco, músculo liso e músculo esquelético [28][29].

O cloreto de potássio é considerado um medicamento de alto risco sendo frequentemente utilizado em ambiente hospitalar, sobretudo na prevenção e tratamento da deficiência de potássio (hipocalemia) quando a terapêutica de substituição não é possível por via oral. Contudo, a incorreta administração do mesmo pode ter consequências muito graves na saúde do doente, sendo por esta razão considerado um Medicamentos de Alta Vigilância [29][30].

A dose e a velocidade de administração da solução intravenosa (IV) de cloreto de potássio dependem da condição específica de cada doente. As soluções injetáveis de cloreto de potássio nunca devem ser administradas sem ser feita uma diluição prévia em soluções de perfusão. Ao adicionar a solução de cloreto de potássio a soluções de perfusão, deve-se ter particular cuidado no sentido de obter uma mistura uniforme e assim evitar a súbita administração de potássio. Por exemplo, numa administração IV muito rápida da solução de cloreto de potássio, pode resultar em acidentes tóxicos ou mortais por consequência da hipercalemia iatrogénica [31][32].

Como previamente referido, a administração muito rápida de cloreto de potássio por via IV, pode ser uma situação potencialmente fatal, ocorrendo alterações na condução cardíaca e arritmias (bradicardia, bloqueio cardíaco, assistolia, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular), resultantes de um aumento do potencial de

membrana em repouso (ou seja, torna-se menos negativo), diminuição da despolarização e da sua duração [31] [33].

Neste quadro, o eletrocardiograma (ECG) vai mostrando alterações progressivas que ocorrem com o aumento dos níveis de potássio, como: onda T apiculada, em tenda, onda P plana, e alargamento QRS. Poder-se-á ainda verificar: a hipotensão, fraqueza muscular (que pode mesmo levar a paralisia muscular, e consequentemente paragem respiratória), parestesia e sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos e dor abdominal [31] [33].

Assim, pacientes que necessitem de tratamento da hipocalemia devem ser continuamente monitorizados com recurso a ECG, submetidos a avaliação clínica e análises frequentes do potássio sérico e equilíbrio ácido-base [32].

Esta atividade foi crucial para entender o papel do farmacêutico, bem como os cuidados que são necessários ter na preparação de medicamentos estéreis e bolsas de NP, mais especificamente os cuidados aquando do manuseamento e administração de soluções concentradas.

1.2.3.3. Atividade 3 – Formulação oral de amiodarona 10 mg/mL

No setor de preparação de medicamentos NE foi-me proposto a realização de uma formulação de amiodarona a 10 mg/mL, destinada à população pediátrica, pelo que teria de ser líquida. Posteriormente, foi-me também proposto realizar um folheto informativo para a formulação.

A amiodarona está indicada para o tratamento da taquicardia ou fibrilação ventricular, arritmias associadas a síndrome de Wolf-Parkinson-White, em doentes com doença isquémica e/ou disfunção ventricular esquerda e prevenção de morte por arritmia em doentes de alto risco [34][35][36].

Como agente antiarrítmico de classe III, a amiodarona leva a um bloqueio das correntes de potássio que provocam repolarização do músculo cardíaco durante a fase três do potencial de ação cardíaco. Desse bloqueio resulta um aumento da duração do potencial de ação e do período refratário das células cardíacas. Assim, há uma redução da excitabilidade do músculo cardíaco prevenindo e tratando ritmos cardíacos anormais. Para além disso, este fármaco interfere com os recetores beta adrenérgicos e os canais de sódio e cálcio. A amiodarona pode ainda estimular a vasodilatação através da estimulação da libertação de óxido nítrico e fatores endoteliais relaxantes dependentes da COX [34][35].

A prescrição de amiodarona para a população pediátrica ainda não está aprovada, no entanto, esta é prescrita num uso “off label” para crianças com arritmia associada a insuficiência cardíaca na presença ou não de malformação cardíaca.

Tendo como objetivo desenvolver uma formulação oral, é importante começar por perceber a solubilidade da amiodarona em água. O cloridrato de amiodarona é um pó cristalino de coloração branca pouco solúvel em água ($4,76 \times 10^{-3}$ g/L). Assim sendo, a formulação oral mais adequada para ser desenvolvida é uma suspensão [34][35][37].

Uma suspensão é constituída por um veículo; neste caso, considere que o mais adequado seria a água purificada, graças às suas propriedades físico-químicas e compatibilidade fisiológica; a substância ativa; conservantes; agentes suspensores; corretor de pH; edulcorantes e aromatizantes [38].

Tabela 4 - Suspensão oral de cloridrato de amiodarona 10 mg/mL [39][40]

Matéria-Prima	Percentagem	Função
Cloridrato de Amiodarona	1%	Substância ativa
Metilcelulose	1,0%	Agente suspensor
Metilparabeno	0,08%	Conservante
Propilparabeno	0,01%	Conservante
Sacarina Sódica	0,1%	Edulcorante
Essência de Morango	q.b.	Aromatizante
Citrato de Sódio Dihidratado/ Ácido Cítrico	q.b.	Corretor de pH
Água purificada	q.b.p. 100%	Veículo

O procedimento e os ensaios de controlo da suspensão oral de cloridrato de amiodarona 10 mg/mL encontram-se em anexo (Anexo 3).

A suspensão de cloridrato de amiodarona deve ser conservada em ambiente refrigerado, num frasco de vidro âmbar tipo III, bem fechado, de acordo com a monografia da Farmacopeia Portuguesa 9 do cloridrato de amiodarona que refere que este deve ser conservado ao abrigo da luz, a uma temperatura que não ultrapasse 30°C [37][40][41].

Como se trata de uma formulação aquosa com conservantes, o prazo de utilização desta preparação é de 35 dias [37][40][41].

Foi ainda realizado um folheto, baseado num *template* que me foi fornecido, com informações a transmitir aos utentes aquando do levantamento da suspensão de cloridrato de amiodarona em ambulatório (Anexo 4).

O desenvolvimento desta atividade permitiu perceber a importância do farmacêutico na preparação de medicamentos não estéreis. Estes manipulados são fundamentais, sobretudo para a população pediátrica e a população idosa, devido à inexistência de formas farmacêuticas e doses comercializadas de algumas substâncias ativas que se adequem à sua situação fisiológica. Para além disso, esta atividade foi bastante interessante visto que me permitiu pôr em prática alguns dos conhecimentos de farmacotecnia bem como consultar fontes como o Formulário Galénico Português e a Farmacopeia Portuguesa.

1.2.3.4. Atividade 4 – Cancro da mama triplo negativo e o sacituzumab govitecan

Esta atividade surgiu na última semana de estágio aquando da análise de um caso clínico. Este caso clínico abordava uma nova opção terapêutica, o sacituzumab govitecan, no tratamento do cancro da mama triplo-negativo (TNBC, do inglês Triple Negative Breast Cancer).

O cancro da mama é o cancro mais comum no sexo feminino, sendo que em Portugal são detetados cerca de 7000 novos casos por ano, e é responsável pela morte de aproximadamente 1800 mulheres todos os anos [42]. Em todos os casos de cancro da mama existem três biomarcadores que são avaliados: o recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2, do inglês *human epidermal growth factor receptor 2*), o recetor de estrogénio (RE) e o recetor de progesterona (RP) [43].

O TNBC é um subtipo molecular de cancro da mama, que se caracteriza pela ausência de expressão dos três biomarcadores referidos anteriormente, ou seja, o HER2, o RE e o RP, sendo que, do ponto de vista clínico, apresenta alto potencial invasivo e metastático, mau prognóstico e maior probabilidade de recaídas. Este subtipo é responsável por sensivelmente 15% a 20% dos casos de cancro da mama diagnosticados, estando associado a taxas superiores de metastização e morte [44][45].

As opções terapêuticas disponíveis para o tratamento do TNBC são limitadas considerando a ausência de moléculas alvo e terapêuticas dirigidas [44]. A cirurgia conservadora da mama é uma opção em tumores de pequenas dimensões, enquanto que a mastectomia é realizada em situações de tumores de dimensões superiores, geralmente seguida por radioterapia adjuvante. A quimioterapia utilizada no tratamento do TNBC inclui antraciclinas, como a doxorrubicina, agentes intercalantes como a ciclofosfamida, taxanos como o paclitaxel e antimetabolitos como o 5-fluorouracil [44][46].

Recentemente, têm vindo a ser aprovadas outras terapêuticas para TNBC metastático (mTNBC) como o olaparib, talazoparib, atezolizumab, pembrolizumab, contudo estas terapêuticas são restritas a certas populações [44].

Os conjugados anticorpo-fármaco (ADC, do inglês antibody-drug conjugate) correspondem à combinação de anticorpos monoclonais ligados quimicamente a fármacos citotóxicos, em que o anticorpo é responsável pela ligação à proteína alvo específica da célula tumoral [44].

O sacituzumab govitecan é um ADC. O desenvolvimento deste fármaco surgiu com a descoberta da expressão aumentada do antígeno de superfície celular trofoblasto 2 (Trop-2) em aproximadamente 85% dos tumores epiteliais, incluindo o TNBC [44]. Assim, este ADC é constituído por um anticorpo monoclonal humanizado anti-Trop-2 que se encontra ligado a aproximadamente 7-8 moléculas de SN-38, um metabolito ativo do irinotecano, cujo mecanismo de ação passa pela inibição da topoisomerase I [44][47].

Contrariamente a outros ADC, o sacituzumab govitecan possui um *linker* hidrolisável, o CL2A, que permite que o fármaco atue tanto nas células tumorais como no seu microambiente tumoral envolvente, o que permite minimizar a toxicidade e maximizar o efeito do SN-38. O mecanismo de ação deste ADC tem, assim, várias etapas: inicialmente o sacituzumab govitecan liga-se de forma específica ao Trop-2 expresso pelas células tumorais, havendo posteriormente internalização, hidrólise do *linker* e libertação do SN-38 dentro da célula, o qual vai interagir com a topoisomerase I e impedir a re-ligação das cadeias simples, resultando em danos no DNA e consequentemente a morte da célula [44][47].

Deste modo, o sacituzumab govitecan está, então, indicado em monoterapia, em doentes adultos com TNBC metastático ou irressecável que previamente tenham recebido pelo menos duas terapêuticas sistémicas, uma dessas terapêuticas para doença avançada. Os efeitos adversos mais frequentemente associados a este fármaco são: diarreia, náuseas, neutropenia, fadiga, obstipação, entre outros [44][47].

Esta atividade permitiu adquirir conhecimentos mais aprofundados acerca do cancro da mama triplo-negativo, bem como das suas opções terapêuticas disponíveis. Com o desenvolvimento desta atividade pude ainda adquirir conhecimentos sobre o sacituzumab govitecan, um fármaco eficaz e, de um modo geral, bem tolerado que se apresenta como uma terapia promissora no tratamento do mTNBC.

2. Parte 2

2.1. O tabagismo e uma nova opção terapêutica

2.1.1. Enquadramento Teórico

A dependência física e psicológica da nicotina, isto é, o tabagismo, é um grande problema de saúde pública com o qual a nossa sociedade tem vindo a ser confrontada. Para além dos óbvios efeitos na saúde pública e individual, o tabaco contribui também para a poluição ambiental e desigualdades sociais [48].

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a epidemia do tabaco é responsável pela morte de mais de 8 milhões de pessoas todos os anos, sendo que 1,2 milhões dessas mortes correspondem a uma exposição passiva ao fumo, ou seja, uma exposição indireta ao fumo do tabaco [48].

O fumo do tabaco tem consequências em praticamente todo o organismo, sendo por isso, uma das principais causas evitáveis de doenças crónicas não transmissíveis. Como ilustrado na tabela 5, o tabagismo está sobretudo associado a doenças respiratórias, Diabetes mellitus (DM) tipo 2, neoplasias e doenças cérebro-cardiovasculares [49].

Tabela 5 - Estimativa da mortalidade associada ao tabaco e % do total por causa de morte. Adaptado de [49]

	Número	Percentagem (%)
Todas as causas	13104	11,5
Neoplasias	5790	19,6
Doenças cérebro-cardiovasculares	3225	8,7
Doença respiratória crónica	1855	28,1
DM tipo 2	334	9,8

O consumo de tabaco em Portugal tem vindo a diminuir nos últimos anos. No entanto, segundo o inquérito realizado pelo Instituto Nacional de Estatística (INE), em 2019, cerca de 17% da população com idade igual ou superior a 15 anos era fumadora. Os resultados desse mesmo inquérito permitiram ainda aferir que cerca de 258 mil pessoas fumavam de forma ocasional e aproximadamente 1,3 milhões de pessoas fumavam diariamente [50].

Perante este cenário, a contribuição das farmácias comunitárias é fundamental no auxílio da cessação tabágica e na escolha da terapêutica que mais

se adequa a cada pessoa, sobretudo graças à sua grande proximidade com os utentes e ao elevado conhecimento farmacológico.

No que se refere a fármacos, recentemente surgiu no mercado o Dextazin, um tratamento inovador para deixar de fumar, tendo me sido proposto fazer uma formação interna à equipa da farmácia sobre o tabagismo e sobre este novo produto.

2.1.2. Constituintes do fumo do tabaco

O fumo do tabaco é constituído por milhares de substâncias tóxicas e irritantes, das quais se destacam, por exemplo [51][52]:

- Substâncias radioativas, como o polónio 210;
- Metais pesados, como o chumbo e o cádmio, que têm tendência a ficar concentrados em órgãos como o fígado e rins;
- Substâncias cancerígenas, como, por exemplo, o alcatrão e o benzeno;
- Monóxido de carbono;
- Nicotina, constituinte responsável pela dependência física e psicológica.

2.1.3. Nicotina – Dependência

A nicotina está presente na planta do tabaco, *Nicotiana tabacum*, e é um alcalóide vegetal que funciona como estimulante do Sistema Nervoso Central (SNC), visto tratar-se de um agonista dos recetores nicotínicos colinérgicos [53][54][55].

A inalação do fumo do tabaco permite que a nicotina seja rapidamente absorvida ao nível dos alvéolos pulmonares para a circulação venosa pulmonar. Uma vez na circulação sanguínea, esta substância rapidamente atinge o cérebro, onde tem capacidade de se ligar aos recetores nicotínicos colinérgicos presentes nos neurónios dopaminérgicos, isto graças à similaridade estrutural entre a nicotina e a acetilcolina [53][54][56].

A ligação da nicotina permite a abertura dos canais iónicos, despoletando assim a entrada de Na^+ e a saída de K^+ nas células neuronais, resultando na despolarização das células e consequente ativação dos canais de cálcio dependentes de voltagem, promovendo deste modo a entrada de mais cálcio na célula [53][54][56].

A consequência deste aumento da concentração de cálcio no interior dos neurónios é a movimentação das vesículas ricas em neurotransmissores em direção

à membrana plasmática e sequente libertação na fenda sináptica. Desses neurotransmissores destaca-se a dopamina responsável pela efeito estimulante e sensação de prazer associada ao consumo de tabaco [53][54][56].

A nicotina induz um aumento da libertação de glutamato que facilita a libertação de dopamina e, para além disso, induz também a libertação de ácido gama-aminobutírico (GABA) que, por sua vez, tem o efeito oposto, ou seja, inibe a libertação de dopamina. A exposição prolongada à nicotina resulta na dessensibilização de alguns recetores nicotínicos colinérgicos, assim, existe uma diminuição da inibição promovida pelo GABA, mas um aumento do tónus excitatório mediado pelo glutamato, o que se reflete num aumento da excitação dos neurónios dopaminérgicos [54].

Em associação à nicotina, existem outros constituintes do fumo do tabaco que contribuem para o seu potencial aditivo, nomeadamente, os produtos resultantes da condensação do acetaldeído com as aminas biogénicas, que têm capacidade de impedir a atividade da Monoamina oxidase (MAO). Esta inibição contribui para uma redução do metabolismo da dopamina e consequente aumento do tempo de semi-vida [54].

Na medula da glândula adrenal, mais precisamente nas células cromafins, a nicotina tem também capacidade de se ligar aos recetores nicotínicos colinérgicos, permitindo o influxo do sódio que, à semelhança do que sucedia no cérebro, vai causar a despolarização da célula e posterior abertura dos canais de cálcio dependentes de voltagem. A entrada do cálcio nas células desencadeia a libertação da adrenalina para a corrente sanguínea causando vasoconstrição, aumento da pressão arterial, aumento da frequência cardíaca e aumento do açúcar no sangue [54].

2.1.3.1. Neuroadaptação

A exposição constante e repetida à nicotina, leva ao desenvolvimento de uma tolerância e consequente adição. À medida que se vai fortalecendo essa neuroadaptação, existe um aumento dos locais de ligação nos recetores nicotínicos colinérgicos devido à dessensibilização dos recetores e consequente perda da capacidade da reposta [54].

2.1.4. Efeitos psicoativos e síndrome de abstinência

Como previamente mencionado, a nicotina induz uma sensação de prazer e reduz o stress e a ansiedade. Por este motivo, os fumadores recorrem ao tabaco, muitas vezes com o objetivo de controlar o seu humor. Para além disso, ao fumar e consequentemente ao aliviar sintomas de abstinência, parece haver uma melhoria da concentração, do tempo de reação e do desempenho em certas tarefas [54][56].

A curto prazo, a cessação tabágica causa o surgimento de sintomas como irritabilidade, humor deprimido, inquietação e ansiedade. Gradualmente surgem outros sintomas como o aumento de apetite e de peso, o que muitas vezes resulta em recaídas [54][56].

Assim, a dependência da nicotina é gerada por uma combinação de reforços positivos e prevenção de sintomas de abstinência [54][56].

2.1.5. Efeitos do tabagismo na saúde

Como suprarreferido, o tabagismo é uma das maiores causas de morte e doença, sobretudo em países desenvolvidos, aumentando o risco de desenvolvimento de doenças debilitantes em cerca de 50 vezes. Isto acontece pela capacidade que as substâncias presentes no tabaco têm em prejudicar diversos órgãos [57].

Os fumadores apresentam um maior risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como a aterosclerose, acidente vascular cerebral, doença coronária e insuficiência cardíaca [58]. Fumar parece promover um aumento dos níveis de triglicérideos, uma diminuição dos níveis do colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade, do inglês High-density lipoprotein), dano nas células que revestem os vasos sanguíneos, um aumento da acumulação de gordura, colesterol e outras substâncias na parede dos vasos e um aumento da pressão arterial e dos batimentos cardíacos [58][59]. O tabagismo é responsável por 20% das mortes por doença coronária [51].

As substâncias presentes no fumo do tabaco exercem toxicidade e causam irritação nas vias aéreas, podendo levar a um stress oxidativo crónico e inflamação, o que contribuirá para obstrução das mesmas, dano no tecido pulmonar e alvéolos e declínio da função pulmonar [49]. Assim, fumar pode conduzir a danos nas vias aéreas, facilitando o desenvolvimento de problemas respiratórios graves como a asma em crianças e adolescentes, o enfisema, a bronquite crónica e a doença

pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), aliás, o tabagismo é responsável por até 8 em cada 10 mortes relacionadas com a DPOC. Adicionalmente, parece também aumentar o risco de infeções respiratórias, sobretudo em pessoas expostas de forma passiva [58][59][60].

Como suprarreferido, o fumo do tabaco contém cerca de 70 substâncias cancerígenas, assim parece favorecer o aparecimento de cancro nos mais diversos órgãos, como a bexiga, laringe, esófago, estômago, traqueia, brônquios, pulmão, entre outros [49][57]. O risco de desenvolvimento de cancro aumenta com o número de anos em que cada indivíduo foi fumador e com o número de cigarros que fumava diariamente [49].

O tabaco parece contribuir para 1 em cada 3 mortes por cancro observadas em indivíduos com idades compreendidas entre os 50 e os 69 anos. Os cancros mais frequentemente associados ao tabagismo são o cancro da traqueia, brônquios e pulmão [49].

Outras doenças associadas ao tabagismo são: DM tipo 2, as úlceras gástricas, a infertilidade, o envelhecimento prematuro da pele, sobretudo ao nível do rosto, a tuberculose, certas doenças oculares e problemas do sistema imunológico, dos quais se pode destacar a artrite reumatoide [58].

2.1.6. Cessação tabágica e os seus benefícios

A cessação tabágica tem vantagens em ambos os sexos e em qualquer idade, algumas delas manifestam-se imediatamente outras a médio/longo prazo, contudo serão tanto maiores quanto mais precoce for o abandono [61]. Como já mencionado, o tabagismo tem consequências graves no organismo humano, assim, para além da óbvia melhoria na saúde do indivíduo, a cessação tabágica traz também vantagens do ponto de vista financeiro.

Os benefícios da cessação tabágica são quase imediatos, sendo alguns deles visíveis após algumas horas. Após 20 minutos do último cigarro há uma diminuição da frequência cardíaca; após 12 horas os níveis de monóxido de carbono no sangue normalizam e os níveis de oxigénio aumentam; após 72 horas há uma melhoria da capacidade pulmonar; após 1 a 2 meses é visível uma melhoria no aspeto da pele, paladar e olfato; após 2 semanas a 3 meses o risco de enfarte agudo do miocárdio começa a diminuir; após 1 a 9 meses há uma diminuição da tosse e dispneia [61].

É ainda de salientar que, ao fim de 1 ano, há uma redução para metade do risco de doença coronária, ao fim de 5 anos o risco de AVC assemelha-se ao de um não fumador e ao fim de 10 anos o risco de cancro de pulmão diminui para metade [61][62].

2.1.7. Novo medicamento para a cessação tabágica

O Dextazin é um MNSRM de dispensa exclusiva em farmácia indicado para a cessação tabágica e diminuição dos desejos de nicotina. Cada embalagem de Dextazin traz 100 comprimidos e cada comprimido contém 1,5 mg da substância ativa, a citisiniclina (citisina) [63]. Estudos recentes têm vindo a demonstrar que a citisina é um tratamento de cessação tabágica mais acessível e eficaz que as terapêuticas de substituição de nicotina (NRT, do inglês *Nicotine replacement therapy*) [64].

O Dextazin é um tratamento que apresenta várias vantagens: tratamento único e rápido, sem nicotina, minimiza eficazmente os sintomas de abstinência, menor efeito periférico no sistema cardiovascular e um elevado perfil de segurança [65].

2.1.7.1. Citisiniclina (citisina)

Desde os anos 60 que a citisina tem sido usada com segurança na europa oriental como terapêutica na cessação tabágica, recentemente surgiu em Portugal um medicamento que contém esta substância ativa, o Dextazin [66].

A citisina é um alcaloide natural presente na família de plantas Fabaceae, esta é um análogo estrutural da nicotina e por sua vez a vareniciclina (Champix, usado na cessação tabágica em adultos) é um análogo sintético da citisina [63][67].

O mecanismo de ação da citisina é muito similar ao da nicotina. Ambas as substâncias atuam nos recetores nicotínicos colinérgicos, deste modo, a citisina compete com a nicotina pelo recetor o que provoca a deslocação gradual da nicotina graças à sua ligação mais forte [63].

Assim, a citisina funciona como um agonista parcial dos recetores nicotínicos colinérgicos, sobretudo o subtipo $\alpha 4\beta 2$ que é fundamental para o efeito aditivo da nicotina [63]. Ao passar para o SNC a citisina atua no mecanismo associado à dependência da nicotina, prevenindo a ativação do sistema dopaminérgico mesolímbico [63].

A citisina tem capacidade de aliviar os sintomas de abstinência visto que promove um ligeiro aumento dos níveis de dopamina. Em acréscimo, no sistema nervoso periférico (SNP) a citisina estimula a libertação de catecolaminas da zona central da glândula adrenal e evita os sintomas abstinência periféricos da nicotina [63].

A absorção da citisina quando administrada por via oral é bastante rápida, atingindo-se a concentração máxima no plasma de 15,55 ng / mL após aproximadamente 0,92 horas [63].

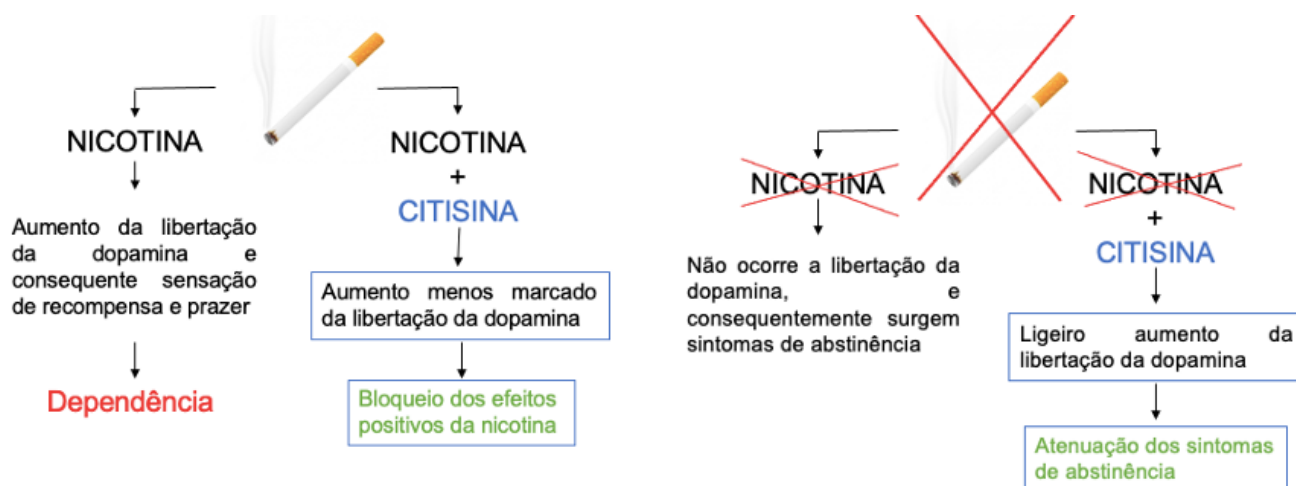


Figura 1- Efeito da citisina. Adaptado de [65]

2.1.7.2. Dispensa

O Dextazin, como suprarreferido, trata-se de um medicamento de dispensa exclusiva em farmácia. Existem, portanto, um conjunto de fatores a considerar antes do aconselhamento deste produto [63][68]:

- Idade do utente, graças à inexistência de estudos suficientes a citisina não é recomendada para indivíduos com mais de 65 anos e com menos de 18 anos;
- Gravidez e amamentação, a citisina está contraindicado em mulheres grávidas ou a amamentar visto que os dados relativos ao seu uso nestas situações ainda são muito escassos;
- Hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou algum dos excipientes;
- Comorbilidades, a citisina está contraindicada quando o utente apresenta diagnóstico de: angina instável, arritmia e história recente de enfarte agudo do miocárdio ou AVC. O Dextazin não é recomendado em doentes com compromisso hepático ou renal;

- Medicação concomitante, não deve ser tomado simultaneamente com medicação para a tuberculose;

O farmacêutico aquando da dispensa de citisina deve ainda considerar outra medicação que o utente possa estar a fazer para a cessação tabágica e se nos últimos 2-3 meses fez tratamento com citisina sem resultados, para além disso o farmacêutico deve ainda perceber e determinar qual o grau de dependência do utente à nicotina. Para tal, poderá usar o Teste de Fagerström e informar o utente dos sintomas de abstinência que poderá sentir como: insónias, fome, irritabilidade, ansiedade, entre outros [63][68].

Por último, ao dispensar o Dextazin, o farmacêutico deve transmitir ao utente a importância de parar de fumar até ao 5º dia de tratamento, uma vez que a toma simultânea de citisina e nicotina pode agravar os efeitos adversos da nicotina [63][68].

2.1.7.3. Posologia

Cada caixa de Dextazin contém 100 comprimidos o que é suficiente para um tratamento completo [63][68].

A terapia de cessação tabágica com citisina tem uma duração de 25 dias, em que o número de comprimidos tomados por dia vai diminuindo ao longo da progressão do tratamento [63][68].

- Do 1º ao 3º dia de tratamento, deve ser tomado um comprimido a cada 2 horas, não excedendo seis comprimidos por dia.
- Do 4º ao 12º dia de tratamento, deve ser tomado um comprimido a cada 2,5 horas, não excedendo cinco comprimidos por dia.
- Do 13º ao 16º dia de tratamento, deve ser tomado um comprimido a cada 4 horas, não excedendo quatro comprimidos por dia.
- Do 17º ao 20º dia de tratamento, deve ser tomado um comprimido a cada 5 horas, não excedendo três comprimidos por dia.
- Do 21º ao 25º dia de tratamento, o utente deverá tomar um a dois comprimidos por dia.

No caso de o utente interromper o tratamento com citisina durante os 25 dias, mas não fumar, deverá retomar o esquema posológico na fase onde o tratamento foi interrompido. Contudo se fumar, o tratamento deverá ser descontinuado e eventualmente retomado após 2-3 meses [63][68].

2.1.7.4. Efeitos adversos

A citisina é utilizada há mais de 40 anos como terapia de cessação tabágica. Este facto aliado aos ensaios clínicos realizados recentemente, demonstram que esta substância ativa apresenta uma boa tolerabilidade [63][64].

Quando são observadas reações adversas, as mais frequentes são manifestações ligeiras associadas ao trato gastrointestinal e surgem maioritariamente no início do tratamento [63][64].

Os efeitos adversos mais frequentemente observados são: aumento de apetite e consequentemente aumento do peso, tonturas, irritabilidade, ansiedade, insónia, dores de cabeça, taquicardia, hipertensão, boca seca, náuseas, vômitos, entre outros [63][64].

Os sintomas acima mencionados poderão estar associados à toma do medicamento, contudo poderão também ser resultado da cessação tabágica [63].

2.1.7.5. Citisina Vs NRT

A terapia mais utilizada na cessação tabágica é a NRT, utilizada com o objetivo de diminuir a dependência e controlar os sintomas de abstinência. Em Portugal, a NRT não é comparticipada pelo Sistema Nacional de Saúde (SNS), estando autorizada sobre a forma de gomas, sistemas transdérmicos e comprimidos para chupar [67][69]. A dose recomendada e forma farmacêutica a utilizar variam de acordo com a dependência do fumador [67][69].

Existem alguns estudos que comparam o uso de citisina com o uso de NRT. Num estudo realizado na Nova Zelândia, dividiram-se os fumadores por dois grupos: um recebeu a citisina durante 25 dias e outro recebeu NRT durante 8 semanas, tendo - se demonstrado que a citisina era superior a NRT para cessação tabágica. Durante o tratamento, os participantes que tomaram citisina consideravam menos gratificante fumar e apresentavam menos sintomas de abstinência [70].

2.1.8. Considerações finais

A formação interna à equipa da farmácia aconteceu no dia 7 de julho, onde tive a oportunidade de fazer uma apresentação sobre o Dextazin, um tratamento inovador para a cessação tabágica, contando com o auxílio visual de um PowerPoint (anexo 5).

De uma forma geral, este projeto foi realizado com sucesso, não só pelo feedback que recebi dos membros da equipa, mas também a nível pessoal e profissional por todo o conhecimento que tive a oportunidade de adquirir sobre o tabagismo e sobre esta nova opção terapêutica.

2.2. Rosácea – Opções terapêuticas e aconselhamento de produtos dermocosméticos

2.2.1. Enquadramento teórico

A indicação farmacêutica é um dos serviços mais desafiantes prestados em farmácia comunitária, quer seja o aconselhamento de MNSRM ou o aconselhamento de produtos dermocosméticos.

A rosácea foi uma das patologias sobre as quais fui questionada durante o atendimento ao balcão da farmácia, tendo sido uma das situações em que tive mais dificuldade no aconselhamento de medidas não farmacológicas e MNSRM.

Por consequência, tive a necessidade de aprofundar sobre esta patologia bem como os seus sinais e sintomas, métodos de diagnóstico e opções de tratamento farmacológico e não farmacológico disponíveis, de modo a que no futuro possa fazer um aconselhamento mais fundamentado e adequado a cada indivíduo.

2.2.2. A pele

Para perceber a fisiopatologia da rosácea é necessário compreender, de uma forma geral, como é que a pele está organizada.

A pele é o órgão mais extenso do corpo humano, representando cerca de 15% do peso corporal. Este órgão apresenta diversos anexos cutâneos: pelos, glândulas sudoríparas, cabelo, unhas e glândulas sebáceas; e três camadas: a epiderme, a derme e a hipoderme [71][72].

A epiderme é a superfície externa da pele e apresenta um epitélio pavimentoso estratificado. Esta é composta por diferentes tipos de células: os queratinócitos, os melanócitos, as células de Merkel e as células de Langerhans; estando por sua vez dividida em 4 estratos: o estrato córneo, o estrato granuloso, estrato espinhoso e o estrato basal, à exceção da palma das mãos e planta dos pés que apresenta ainda um 5º estrato, o estrato lúcido [71][72][73]. O estrato córneo é a estrutura mais externa da epiderme sendo constituído por corneócitos (células incapazes de realizar mitose) que se encontram em constante descamação, permitindo uma renovação das células [72][73].

A camada intermédia da pele, a derme, é constituída por tecido conjuntivo rico em fibras elásticas e fibras de colagénio, sendo por isso a principal responsável pela maleabilidade, elasticidade e hidratação da pele. Os fibroblastos presentes em

grande quantidade na derme são responsáveis pela produção de elastina, colagénio e mucopolissacarídeos e, para além disso, apresentam ainda um importante papel na defesa biológica. No que toca à derme, é importante mencionar que as células sanguíneas, como os linfócitos ou leucócitos, podem entrar na derme em resposta a estímulos [71][72][73].

A hipoderme é a camada mais interior da pele tendo como principais funções a manutenção da temperatura corporal, proteção e reserva de nutrientes e energia. Esta é constituída por adipócitos, fibras e vasos e nervos de maior calibre [71][72][73].

As glândulas sudoríparas são responsáveis pela excreção do suor, dividindo-se em écrinas e apócrinas. As primeiras são as mais abundantes e encontram-se em toda a superfície corporal, produzindo um suor maioritariamente composto por água e NaCl. Pelo contrário, as glândulas apócrinas estão limitadas a regiões específicas do corpo produzindo um suor mais viscoso, rico em lípidos, proteínas, açúcares e amónia [74].

As glândulas sebáceas estão localizadas na derme, em maior concentração no couro cabeludo, testa, face e axilas. O sebo, substância libertada por estas glândulas, é constituído por triglicerídeos, ésteres de ceras, ácidos gordos livres, esqualeno e colesterol. A sua produção é controlada hormonalmente e a secreção é feita para os canais dos folículos pilosos aos quais estão associados e com os quais constituem a unidade pilossebácea [73][74][75].

2.2.3. Rosácea

A rosácea é uma patologia inflamatória crónica que afeta a pele, que se caracteriza sobretudo por uma vermelhidão no centro do rosto. A causa desta patologia é multifatorial, sendo mais frequente em adultos com idades compreendidas entre os 30 e os 60 anos e pessoas com pele mais clara [76][77][78].

A apresentação clínica da rosácea varia de pessoa para pessoa, podendo apresentar várias combinações e diferentes graus de gravidade, havendo frequentemente a oscilação entre períodos de remissão e períodos com sintomatologia. Assim, os sintomas podem ser mais ligeiros como um eritema temporário ou mais graves e persistentes como pápulas e pústulas [78][79].

O diagnóstico e o tratamento precoce da rosácea são fundamentais visto que, sem tratamento, poderá ocorrer um agravamento dos sintomas [78].

2.2.3.1. Epidemiologia e incidência

A rosácea é mais frequente nos Estados Unidos da América (EUA) e na União Europeia. Alguns estudos demonstram que a percentagem de indivíduos africanos, latinos ou asiáticos que apresentam rosácea é de apenas 4% [80].

Um estudo prospetivo realizado na Alemanha indicou que a prevalência geral da rosácea na população seria de 12% e que haveria uma predominância de pessoas do sexo feminina a sofrer desta patologia [78]. A prevalência desta patologia em populações de pele clara varia de 2 a 22% dependendo do estudo e dos métodos de diagnóstico utilizados [78].

Quanto à incidência, a rosácea é mais frequente em mulheres caucasianas com idades compreendidas entre os 30 e os 50 anos e indivíduos com fotótipos mais baixos, apesar de poder surgir a qualquer indivíduo em qualquer idade [73][78][80].

Em 2013, nos EUA mais de 1,6 milhões de pessoas procuraram ajuda médica para o tratamento da rosácea. Consequentemente, os custos associados ao tratamento da rosácea e à perda de produtividade foi de 243 milhões de dólares [73].

Em 2014, em Portugal, cerca de 10% da população apresentava esta patologia [81].

2.2.3.2. Fatores genéticos

Cerca de 10 a 20% dos indivíduos que apresentam rosácea têm história familiar desta patologia, ou seja, são mais propensos ao seu desenvolvimento [78] [82].

Recentemente, estudos genómicos identificaram três alelos do antígeno leucocitário humano (HLA, do inglês *Human Leukocyte Antigen*) e dois polimorfismos de nucleótido único (SNPs, do inglês *Single-nucleotide Polymorphism*) associados à rosácea [78] [82].

Por exemplo, um estudo realizado nos EUA identificou SNPs nos genes que codificam para a proteína butirofilina tipo 2 (BTNL2) e para o HLA, demonstrando o papel central da desregulação do sistema imune inato no desenvolvimento da rosácea, isto porque estes dois genes estão associados ao complexo principal de histocompatibilidade [78][83].

Por sua vez, outro estudo identificou um polimorfismo no gene que codifica para a glutathione S-transferase (GST), uma das principais enzimas envolvidas no stress oxidativo. Existem ainda estudos que demonstram uma evidente associação entre a rosácea e outras patologias autoimunes como a DM tipo 1 e a artrite reumatoide [83].

Em suma, apesar de existirem vários estudos que têm vindo a apoiar a hipótese do desenvolvimento da rosácea estar associado a uma componente genética, é ainda, uma área onde é necessário um maior desenvolvimento [78].

2.2.3.3. Fatores desencadeantes

São vários os fatores que poderão provocar uma exacerbação da sintomatologia associada à rosácea, sobretudo o rubor e a vermelhidão. Assim, os indivíduos que apresentam esta dermatose deverão evitar [84]:

- Temperaturas extremas, quer seja frio ou quente, e vento;
- Ingestão de alimentos muito picantes e condimentados, bebidas alcoólicas e bebidas muito quentes;
- Exposição solar frequente e intensa;
- Situações de stress social e psicológico;
- Prática de exercício físico intenso;
- Cosméticos comedogénicos;
- Aplicação de corticosteroides tópicos e nasais;
- Fármacos com efeito vasodilatador.

2.2.3.4. Fisiopatologia

A rosácea, como já mencionado, é uma patologia crónica que afeta a face, podendo apresentar períodos de remissão e exacerbação [82].

O mecanismo exato envolvido na fisiopatologia da rosácea, não é ainda completamente conhecido, apesar de se tratar muito provavelmente de uma etiologia multifatorial [78][82]. Sabe-se que ocorrem alterações ao nível do sistema imunitário, nervoso e vascular que resultam numa inflamação crónica, bem como em mudanças na vasculatura facial [84].

Como previamente referido, existem evidências que demonstram que fatores como os microrganismos, radiação ultravioleta (UV), alimentação, rotura da barreira cutânea, temperatura, stress psicológico e social e hormonas poderão desencadear um aumento da resposta imune inata e uma desregulação neurovascular [78]. Várias células têm sido implicadas na rosácea, das quais se destacam: os queratinócitos, os mastócitos, os neurónios, as células endoteliais, os macrófagos, os fibroblastos e as células Th1/Th17 [78].

Disfunção da barreira cutânea

Na rosácea a barreira cutânea encontra-se comprometida, os indivíduos com esta patologia apresentam níveis elevados da serina protease. Esta disfunção da barreira epidérmica caracteriza-se por um aumento da perda de água transepidérmica e consequente aumento da sua permeabilidade e pH, o que resulta numa pele seca e sensível [82][84]. Apesar disso, não está totalmente clarificado se a disfunção da barreira epidérmica é causa ou uma consequência desta dermatose [84].

Sistema imunitário

O sistema imunitário é uma importante linha de defesa do organismo humano contra agressões internas e externas. O sistema imune inato (não específico) apresenta um papel central na fisiopatologia da rosácea [78][83][85][86].

O infiltrado inflamatório presente nas lesões da rosácea é constituído sobretudo por células Th1 e células Th17, para além destas células poderá ainda apresentar mastócitos, macrófagos e neutrófilos. Assim, estes infiltrados apresentavam uma elevada expressão de INF- γ (Interferão) e TNF- α (Fator de necrose tumoral, do inglês Tumor necrosis factor), associados às células Th1 e um aumento da expressão de IL17A, IL6, IL20, IL22, e CCL20, associados às células TH17 [78][83][85][86].

Os TLRs e os PAR2 expressos ao nível dos queratinócitos respondem a estímulos físicos e químicos como microrganismos, células apoptóticas e danos nos tecidos. O *Demodex spp.* é um microrganismo frequentemente associado à rosácea, cujos produtos podem ser reconhecidos por células do sistema imune inato, e consequentemente ativar os recetores suprarreferidos [78][83][85][86].

OS TLRs e o PAR2 ao serem estimulados levam à ativação de cascatas de sinalização o que contribui para a produção de proteínas antimicrobianas (AMPs) e citocinas pró-inflamatórias [78][83][85][86].

Na pele dos indivíduos com rosácea, o TLR2 está expresso em maior quantidade, contribuindo para uma maior produção de catelicidina, um AMP e da calicreína 5 (KLK-5), enzima responsável pela clivagem da catelicidina e consequente ativação a LL-37. A LL-37 tem depois capacidade de induzir a quimiotaxia de leucócitos, angiogénese e ativação do fator de transcrição NF-KB, resultando na sintomatologia da rosácea: eritema facial, telangiectasias, pápulas e pústulas [78][83][85][86].

A maior expressão de TLR-2 poderá ainda contribuir para uma maior ativação do inflamassoma NLRP3 e consequente aumento da inflamação mediada pelo TNF e

pela IL-1 β e síntese da prostaglandina E2, sendo que estes mediadores estão sobretudo associados à formação de pústulas, à sensação de dor e à resposta vascular [78][83][85][86].

A ativação do PAR2 contribui para inflamação, prurido e dor. Para além disso, contribui, igualmente, para o recrutamento de linfócitos T e neutrófilos, libertação de citocinas pró-inflamatórias e prostaglandinas e desgranulação dos mastócitos [78][84][86][87].

Hipersensibilidade vascular

O eritema associado à rosácea ocorre em resposta a uma vasodilatação exagerada dos capilares presentes na pele. Um estudo que apoia a hipótese da hipersensibilidade vascular demonstrou que as células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos e linfáticos em indivíduos com rosácea apresentam uma maior expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, do inglês *Vascular Endothelial Growth Factor*), do CD31 e do D2-40 [87].

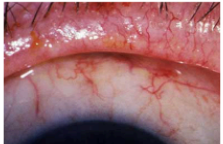
2.2.3.5. Manifestações clínicas

A rosácea é uma dermatose inflamatória crónica que afeta sobretudo a zona central da face (bochechas, testa, queixo e nariz). A sintomatologia desta patologia apresenta simultaneamente componentes inflamatórias e vascular. Inicialmente, manifesta-se sobretudo por um rubor facial e eritema, que se poderá alastrar para a zona do peito e do pescoço, podendo também surgir pápulas, pústulas e telangiectasias. Os indivíduos que apresentam esta patologia podem também apresentar edema, sensação de picada e de ardor, secura cutânea e placas eritematosas [80][84].

Para além das manifestações cutâneas, pode também haver o envolvimento ocular levando a inflamação na zona das pálpebras, vermelhidão da conjuntiva, lacrimejo, fotofobia e irritação ocular [80][84].

Tradicionalmente, a rosácea é classificada em 4 subtipos: rosácea eritemato-telangiectática, rosácea pápulo-pustular, rosácea fimatosa e rosácea ocular (Tabela 6) [84].

Tabela 6 - Subtipo de rosácea e características [80][88]

Subtipo	Características	
Rosácea eritemato-telangiectática	Eritema persistente na zona central da face, rubor e telangiectasias	
Rosácea pápulo-pustular	Pequenas pápulas eritematosas, pequenas pústulas na zona central da face, eritema e edema facial persistente	
Rosácea fimatosa	Espessamento da pele com poros proeminentes e áreas nodulares, afeta sobretudo a zona do nariz	
Rosácea ocular	Conjuntivite, edema periorbital, blefarite, sensação de corpo estranho, ardência e picada no olho e sensibilidade à luz	

2.2.3.6. Impacto psicológico e social

Como já mencionado, a rosácea é uma dermatose que atinge sobretudo a face, ou seja, apesar de ser uma afeção benigna, esta afeta a aparência física do doente. Por este motivo, esta patologia acaba por ter impacto no bem-estar social e emocional, podendo estar na origem de uma baixa autoestima, vergonha social e consequentemente diminuir a qualidade de vida dos indivíduos afetados [84][86].

2.2.3.7. Diagnóstico

O diagnóstico da rosácea não é feito com o auxílio de testes laboratoriais, mas através da análise da história do paciente e exame físico [89].

O doente, para ser diagnosticado com esta dermatose, deve apresentar pelo menos uma das seguintes manifestações primárias: eritema transitório (*flushing*), eritema persistente, pápulas e pústulas ou telangiectasias. Para além destas manifestações primárias, o doente pode apresentar uma ou mais das seguintes manifestações secundárias: sensação de queimadura ou picada, placas eritematosas, pele com aparência seca, edema mole ou duro da face, manifestações oculares e alterações fimatosas [89].

Aquando da realização do diagnóstico da rosácea é importante realizar um diagnóstico diferencial com outras patologias com características semelhantes à

rosácea como a acne *vulgaris*, lúpus, dermatite de contacto e dermatite seborreica [80].

2.2.3.8. Tratamento

Atualmente, o tratamento da rosácea tem como objetivos melhorar a qualidade de vida do paciente, impedir a progressão da patologia, reduzir a gravidade das manifestações e diminuir a intensidade e frequência das exacerbações [86][84]. A escolha do tratamento depende das características clínicas, severidade da patologia e resposta a terapêuticas prévias. Desta forma, as *guidelines* baseiam-se na identificação do subtipo de rosácea para posterior escolha da terapia mais adequada [86].

As estratégias de tratamento para a rosácea incluem agentes tópicos e sistêmicos que visam reduzir as lesões inflamatórias e o edema associados a esta patologia, atualmente nenhum dos tratamentos disponíveis é curativo ou constantemente eficaz nesta patologia [86][87][90]. A primeira linha de tratamento são os fármacos tópicos, enquanto que, em casos mais graves de rosácea, está indicado o uso de antibióticos por via oral; em situações mais severas com várias manifestações pode ainda haver a combinação de terapêuticas [90]. Adicionalmente é importante evitar o agente causal e realizar um regime de cuidado de pele adequado [84][86].

Na rosácea eritemato-telangiectásica as opções terapêuticas mais frequentemente utilizadas são os tratamentos tópicos com agonistas α -adrenérgicos (Brimonidina e Oximetazolina). As telangiectasias não respondem a estes tratamentos, pelo que são frequentemente utilizadas modalidades físicas, como a aplicação de laser vascular e luz intensa pulsada [83][86][90].

Na rosácea pápulo-pustular em situações ligeiras ou moderadas são utilizados tratamentos tópicos com metronidazol, ácido azelaico ou ivermectina. Em situações mais graves são utilizados tratamentos sistêmicos com antibióticos (tetraciclina) [83][86][90].

Na rosácea ocular podem ser aplicados antibióticos tópicos para controlar a inflamação em casos mais ligeiros. Os antibióticos orais do grupo das tetraciclina são utilizados em indivíduos com manifestações mais graves. Em acréscimo, a ciclosporina em colírio é muitas vezes utilizada com o objetivo de reduzir a inflamação [86][90].

Finalmente, na rosácea fimatosa é fundamental começar a terapêutica o mais precocemente possível. A isotretinoína é frequentemente utilizada com o objetivo de atrasar a progressão das lesões e em casos mais graves podem também ser utilizadas técnicas cirúrgicas e laser [86][90].

Tratamentos tópicos

Como previamente referido, os agentes tópicos são usados como primeira linha de tratamento na rosácea leve a moderada.

Brimonidina

A brimonidina é um agonista dos recetores α -adrenérgicos, este fármaco atua não só como anti-inflamatório, mas também através da vasoconstrição dos capilares superficiais da pele [89][90].

O gel de brimonidina a 0,33% é eficaz no tratamento do eritema facial associado à rosácea. O seu uso é bem tolerado, isto é, os efeitos adversos que surgem são, de uma forma geral, bem tolerados e incluem irritação, prurido, rubor, secura da pele e eritema [89][90].

Metronidazol

O metronidazol parece ter efeitos antimicrobianos, anti-inflamatórios e antioxidantes. Este fármaco está aprovado na forma de creme ou gel e parece contribuir para uma melhoria do eritema sendo também utilizado no tratamento da rosácea pápulo-pustular [86][89][90].

Ambas as apresentações são geralmente bem toleradas, podendo surgir, contudo, irritação e secura cutânea, sensação de picada e prurido [86][89][90].

Oximetazolina

A oximetazolina é um agonista dos recetores α -adrenérgicos, usado na forma de creme a 1%. Este fármaco é eficaz no tratamento do eritema facial difuso associado à rosácea [89][90].

Os efeitos adversos desta terapêutica são: agravamento das lesões inflamatórias, eritema e dermatite no local onde é aplicado o creme, dor e prurido [89][90].

Ivermectina

O creme de ivermectina a 1% apresenta propriedades anti-inflamatórias e parece ter também atividade contra ácaros *Demodex* spp. Este fármaco é utilizado em lesões inflamatórias, sobretudo na rosácea pápulo-pustular, havendo

vários estudos que demonstram a sua eficácia em comparação com o metronidazol [89][90].

A ivermectina, embora, usualmente, bem tolerada, pode causar irritação cutânea, ardor e prurido [90].

Ácido azelaico

O ácido azelaico tem a capacidade de inibir a síntese de espécies reativas de oxigênio nos neutrófilos. Assim, este fármaco é usado com o intuito de reduzir o eritema e lesões inflamatórias. Adicionalmente, o creme de ácido azelaico a 15% apresenta também propriedades antibacterianas e antiqueratinisantes [89][90].

Os efeitos adversos deste fármaco são: irritação, ardor, prurido, descamação e secura cutânea [89][90].

Tratamentos sistêmicos

O tratamento sistêmico ou a combinação de terapias deve ser considerado em situações mais severas de rosácea, sobretudo na rosácea pápulo-pustular e rosácea fimatosa [91].

Antibióticos

Os antibióticos orais são frequentemente utilizados em situações de rosácea pápulo-pustular que não responde a terapêuticas tópicas e, adicionalmente na rosácea moderada a severa [89][90].

O grupo de antibióticos mais frequentemente utilizado para esta indicação é o das tetraciclinas em doses subantimicrobianas. Desta forma, o fármaco de primeira escolha é a doxíciclina que apresenta eficácia na diminuição da intensidade e número de lesões inflamatórias [82][89][90].

A utilização de doses baixas de antibiótico permite que o seu uso seja de uma forma geral bem tolerado, contudo, podem surgir sintomas como cefaleias, fotossensibilidade, diarreia, entre outros [89][90].

Outros antibióticos utilizados são: a minociclina, a azitromicina, a eritromicina, o metronidazol e a clindamicina [82][89][90].

Isotretinoína

A isotretinoína por via oral é usada na gestão de rosácea pápulo-pustular e rosácea fimatosa refratária a outras terapêuticas. Este fármaco é, portanto, usado em situações mais severas, refratárias ou intolerantes às terapêuticas com agentes tópicos ou antibióticos por via oral [89][90].

2.2.3.9. Produtos dermocosméticos

Os indivíduos com rosácea apresentam uma pele extremamente sensível e reativa. O comprometimento da barreira cutânea é responsável pela sensação de ardor e picada, prurido e eritema. Assim, estes pacientes queixam-se frequentemente de hipersensibilidade e intolerância a produtos cosméticos e de higiene [82][91][92].

De forma a manter a integridade da epiderme e reduzir a sensibilidade da pele, é fundamental haver uma escolha cuidadosa de produtos dermocosméticos. Desta maneira, a sua escolha no caso da rosácea deve evitar produtos que contenham substâncias que induzam irritação cutânea como o benzeno, ácido salicílico, resorcina, peróxido de benzoílo, propilenoglicol, dimetilacetamida, carbonato de sódio, álcool, entre outros [92][93].

Adicionalmente, pacientes com rosácea devem escolher produtos de cosméticos e de higiene sem perfume, de modo a reduzir a irritação cutânea e antes de usar, devem testar esses produtos numa zona periférica, por exemplo, o pescoço [93].

O regime de cuidado de pele em caso de rosácea deve incluir produtos que contenham surfactantes sintéticos e hidratantes oclusivos, humectantes e emolientes. Para além disso, é importante o uso diário de proteção solar de alto fator de proteção solar (FPS) para evitar o dano cutâneo induzido pela radiação UV. Alguns indivíduos poderão ainda utilizar produtos cosméticos com o objetivo de tentar camuflar o eritema e as telangiectasias [82].

O paciente com rosácea deve evitar produtos de *peeling*, máscaras faciais que promovem o fluxo sanguíneo, tónicos com álcool, adstringentes e outros produtos estimulantes do fluxo sanguíneo e durante a secagem do rosto, o paciente deve evitar uma fricção intensa [94].

Em suma, na rosácea é recomendado o uso de produtos cosméticos com qualidade antes, durante e após tratamento farmacológico de maneira a ajudar na correção da disfunção da barreira cutânea (hidratar, repor microbioma e lípidos cutâneos e normalizar o pH) [19]. Assim sendo, os indivíduos que apresentam esta dermatose devem ser encorajados a praticar um regime de cuidado de pele suave e mais direcionado para esta patologia, focando-se sobretudo na limpeza do rosto, hidratação e proteção solar [82][91][92].

Limpeza de rosto

A pele de pacientes com rosácea, como já mencionado, é uma pele muito reativa, pelo que, o processo de limpeza deve ser suave e com água tépida, de modo a evitar reações vasculares [94].

Atualmente, embora existam vários produtos de limpeza de pele, nem todos são adequados a uma pele com rosácea. Como tal, deve ser evitado o uso de produtos de limpeza com sabão, não só porque contêm ácidos gordos e, desse modo, produzem espuma; mas, também, porque apresentam um pH alcalino, contribuindo para a secura cutânea [92][94].

Complementarmente, deve-se evitar o uso de produtos que contenham agentes tensioativos aniônicos, como por exemplo, o lauril sulfato de sódio, uma vez que têm uma grande capacidade detergente e de formar espuma, o que retira a oleosidade natural da pele [92].

Os produtos de limpeza mais adequados são produtos sem sabão e que possuam detergentes sintéticos (por exemplo, o syndet), sobretudo porque possuem um pH mais próximo do pH da pele. Para além disso, poderá haver a adição de hidratantes aos produtos de limpeza com o objetivo de hidratar e limpar a pele simultaneamente [82][84].

O doente deve ainda preferir produtos de limpeza sem agentes antimicrobianos de maneira a não perturbar o microbioma e produtos de limpeza que não necessitem de ser removidos com água [84].

O uso de adstringentes e tónicos após a limpeza da pele deve ser evitado, uma vez que estes tendem a remover a oleosidade natural da pele e aumentam o eritema [95].

Sintetizando, os produtos de limpeza adequados para uma pele com rosácea devem ter um pH neutro a ligeiramente ácido e não devem conter sabão, perfumes e substâncias abrasivas [84].

Hidratação da pele

Após a limpeza da pele, os indivíduos com rosácea devem aplicar um hidratante de forma a aumentar a hidratação cutânea, restaurar e manter a permeabilidade da epiderme e reduzir a irritação da pele [84][92].

A hidratação numa pele com rosácea é fundamental sobretudo porque permite reduzir a sintomatologia associada a esta patologia, ou seja, o prurido, sensação de ardor e picada e eritema [84].

Assim, os produtos hidratantes mais adequados para este tipo de pele são aqueles que contêm hidratantes oclusivos (impedem a evaporação da água e diminuem a perda transepidérmica de água), hidratantes humectantes (captam água e aumentam a hidratação) e hidratantes emolientes (preenchem fendas entre os corneócitos), e que não contêm perfumes ou substâncias sensibilizantes [82][84][92].

São frequentemente encontrados em produtos hidratantes para rosácea substâncias como: α -bisabolol, que tem atividade anti-irritante, anti-inflamatória e antimicrobiana; a vitamina E, que tem atividade antioxidante e a alantoína, que tem atividade anti-inflamatória [92].

Os produtos de hidratação mais adequados para a rosácea são formulações hidratantes hidrofílicas, com uma pequena percentagem de lípidos como os hidrogéis, cremes o/a e cremes lamelares [84].

Proteção solar

A radiação solar é um dos fatores desencadeantes de rosácea, uma vez que estimula a produção de substâncias pró-inflamatórias, reduz as reservas antioxidantes e aumenta a produção de espécies reativas de oxigénio, deste modo, uma proteção solar adequada é fundamental nesta patologia [92].

Assim, em pacientes com rosácea é recomendado o uso de protetor solar com um FPS > 30 que permita proteção contra raios UVA e UVB. Estes devem preferir protetores que contenham silicones com efeito barreira e filtros minerais como o dióxido de titânio e óxido de zinco e evitar o uso de protetores com veículo de base alcoólica [84][92][94].

Maquilhagem corretiva

O eritema e as telangiectasias associadas à rosácea afetam muitas vezes a qualidade de vida dos pacientes, o que leva à procura de produtos que permitam a camuflagem destes sintomas. Estes produtos não devem conter fragâncias e perfumes, óleos minerais e conservantes [84][92].

O doente, inicialmente, deverá aplicar um corretor de cor verde (de modo a neutralizar o vermelho) e aplicar, em cima do mesmo, uma outra base cor de pele, devendo privilegiar a escolha de produtos de baixa cobertura de modo a que a sua remoção não seja tão agressiva [84][92].

Exemplos de linhas de dermocosméticos adequados à rosácea Avène Antirougeurs [96]

Esta linha inclui vários produtos que contêm o TRP-Regulin™, uma substância que diminui a reatividade da pele e água termal d'Avène com ação calmante.

- Antirougeurs FORT Concentrado: contém uma elevada concentração em extrato de Ruscus, permite diminuir a vermelhidão e as telangiectasias;
- Antirougeurs Leite de Limpeza Calmante: limpa a pele de forma suave e permite a remoção da maquilhagem, sem enxaguamento e sem perfume;
- Antirougeurs CALM Máscara Suavizante: com um efeito calmante, suavizante e hidratante;
- Antirougeurs UNIFY Cuidado Uniformizador SPF 30: textura não oleosa e leve que permite disfarçar a vermelhidão e proteger contra os raios UVA e UVB.
- Antirougeurs DIA Emulsão Suavizante SPF 30: textura leve, acalma, diminui e previne a vermelhidão da pele, com FPS 30.
- Antirougeurs DIA Creme Suavizante antivermelhidão SPF 30: diminui e previne a vermelhidão da pele, com FPS 30.

La Roche-Posay Rosaliac [97]

Rosaliac é uma gama completa indicada para a pele com vermelhidão, que contém substâncias como o ambofenol, um extrato usado com o objetivo de diminuir e prevenir a vermelhidão; a vitamina CG que suaviza e ilumina a pele; niacinamida com propriedades anti-inflamatórias e que acalma o prurido e água termal La Roche-Posay com propriedades protetoras e apaziguantes.

- Rosaliac AR INTENSO: sem perfume, sem álcool, permite uma redução da sensação de ardor e vermelhidão. Apresenta eficácia contra o reaparecimento.
- Rosaliac CC CREME: Creme corretor e unificador com FPS 30, permitindo uma proteção contra raios UVA e UVB e uma correção das imperfeições.

- Rosaliac UV SPF15 Ligeiro: creme diário anti-vermelhidão, protege a pele de raios UV e diminui vermelhidão.
- Rosaliac UV SPF15 Rico: creme diário hidratante para pele seca, protege a pele contra agressões externas e raios UV e reduz a vermelhidão.
- Rosaliac Geleia Micelar Desmaquiante: suave e refrescante permite a limpeza da pele com tendência a eritema.

2.2.4. Considerações finais

A rosácea é uma dermatose que, habitualmente, acaba por ser desvalorizada por não ser tão frequente como outras dermatoses (por exemplo, a acne). Contudo, trata-se de uma patologia com um impacto muito grande na vida dos indivíduos, não só do ponto de vista físico, mas também do ponto de vista psicológico e social. Assim, um diagnóstico precoce e um tratamento adequado são fundamentais.

O farmacêutico tem um papel fundamental sobretudo no auxílio do alívio da sintomatologia associada à rosácea, através do aconselhamento de produtos de dermocosméticos e de higiene adequados, bem como de medidas não farmacológicas.

Assim, esta atividade permitiu adquirir conhecimentos sobre a patologia e o respetivo tratamento farmacológico e sobre quais os produtos dermocosméticos mais adequados para este tipo de pele, permitindo a que na próxima vez que me for solicitado um aconselhamento o possa fazer de forma mais informada e consciente.

Conclusão Global

O estágio curricular é uma parte essencial do MICF. Este permite que ao longo de 6 meses, seja aplicada a formação teórica e laboratorial adquirida ao longo de 5 anos.

O estágio curricular no CHUP permitiu-me compreender o papel do farmacêutico como parte integrante de uma equipa multidisciplinar de saúde, sobretudo ao nível da seleção, aquisição, preparação, armazenamento e distribuição do medicamento e PF, assegurando ao longo de todo o circuito o uso racional do medicamento.

Na farmácia comunitária, o farmacêutico exerce as mais diversas atividades. Assim, ao longo do estágio para além da aplicação e aquisição de novos conhecimentos, pude, igualmente, através do contacto direto com o utente, desenvolver a capacidade de comunicação e compreensão, sempre com o objetivo de prestar o melhor aconselhamento possível de forma autónoma.

Deste modo, o estágio curricular realizado em farmácia comunitária e em farmácia hospitalar foi fundamental para pôr em prática e aprofundar todos os conhecimentos adquiridos ao longo do MICF e para integrar e compreender o papel do farmacêutico nestas 2 áreas profissionais.

Referências Bibliográficas

- [1] Infomed. RCM: Valsartan + Hidroclorotiazida Pharmakern 160 mg + 25 mg comprimidos revestidos por película. Infarmed.pt; [citado 2022 mai 27]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
- [2] DrugBank: Valsartan [Internet]. DrugBank.com; [citado 2022 mai 27]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00177>
- [3] DrugBank: Hydrochlorothiazide [Internet]. DrugBank.com; [citado 2022 mai 27]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00999>
- [4] Nobre, F., Geleilate, T. J. M., Cardoso, M. C. M., & Coelho, E. B. Associações fixas de drogas anti-hipertensivas: vantagens e desvantagens na prática clínica. *Rev Bras Hipertens* [Internet]. (2003) [citado 2022 mai 27]; 10(4), 270-6. Disponível em: https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/40821233/associacaofixasdedrogas-with-cover-page-v2.pdf?Expires=1653734764&Signature=TbmPPV8pD~8oysC9IGOEZifRlruSRoVmMyX8l96Xx5oPv5rPKjEy5XxM0BMdYWQs8xkbUcwKZUTDyAhNvpq5gol2ol6ZdA8P6la45Or10BK4J-wOzPqs3IDS-QcjBvGYEQCEzmpv4kwGeo4D6tloBRkwjs4XasjibRlkZGgRROJoKoNGYJw1dFAKm1Z6a0jl9TDUBKAjHhIjCRzHSSZ5uShQSeVYTrNdscqsnOTpJY7P6SVochkSQwT5RRCQ89bTV6PivYpBG1O0qlIkFNEcwt2ByQi1s1rf47pyG881mu3lI9~ToLnZYi~BMTerC3cmfTYc-fDqeo1aITd2G91Rg_&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA
- [5] DrugBank: Indomethacin [Internet]. DrugBank.com; [citado 2022 mai 27]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00328>
- [6] Infomed. RCM: INDOCID RETARD 75 mg cápsulas de libertação prolongada. Infarmed.pt; [citado 2022 mai 27]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
- [7] Drugs.com: Drug Interaction Report. [citado 2022 mai 27]. Disponível em: https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=1335-0,1272-0
- [8] Infomed. RCM: APOQUEL 5,4 mg comprimidos revestidos por película para cães [Internet]. Infarmed.pt; [citado 2022 mai 26]. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160517134961/anx_134961_pt.pdf
- [9] PubChem. Oclacitinib [Internet]. Nih.gov. [citado 2022 mai 26]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/44631938#section=Drug-and-Medication-Information>

- [10] Hensel P, Santoro D, Favrot C, Hill P, Griffin C. Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. BMC Vet Res [Internet]. 2015 [citado 2022 mai 26]; 11(1):196. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4531508/> DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12917-015-0515-5>
- [11] Arcique MA, Bajwa J. Atopic dermatitis in humans and dogs. Can Vet J [Internet]. 2020 [citado 2022 mai 26]; 61(1):82–4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6909410/>
- [12] Gedon NKY, Mueller RS. Atopic dermatitis in cats and dogs: a difficult disease for animals and owners. Clin Transl Allergy [Internet]. [citado 2022 mai 26]; 8(1):41. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6172809/> DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13601-018-0228-5>
- [13] Telfast: Telfast Spray Nasal [Internet]. Telfast.pt. [citado 2022 jun 2] Disponível em: <https://www.telfast.pt/folheto/spray-nasal>
- [14] Infarmed: Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia [Internet]. Infarmed.pt. [citado 2022 jun 2] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2106346/Protocolo+de+Dispensa+Triamcinolona/4254d10a-8922-48e0-90f4-d20d12c97b69>
- [15] Hipertensão arterial [Internet]. SNS24. 2020 [citado 2022 mai 30] Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-do-coracao/hipertensao-arterial/>
- [16] Hypertension [Internet]. Who.int. [citado 2022 mai 30]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
- [17] Sociedade Europeia de Cardiologia. Recomendações de Bolso de 2018 da ESC: HIPERTENSÃO -Recomendações da ESC/ESH para o Tratamento da Hipertensão Arterial [Internet]. 2018 [citado 2022 mai 30]. Disponível em: <https://spc.pt/wp-content/uploads/2019/10/Pocket-guidelines-Hipertens%C3%A3o.pdf>
- [18] Centro Hospitalar do Porto. Apresentação [Internet]. CHUPorto.pt; [citado 2022 mar 01]. Disponível em: <https://www.chporto.pt/v0B0A/apresentacao>
- [19] Serviço Nacional de Saúde. Centro Hospitalar Universitário do Porto, EPE. SNS.gov.pt; [citado 2022 mar 01]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/entidades-de-saude/centro-hospitalar-do-porto-epe/>
- [20] Ordem dos Farmacêuticos. Farmácia Hospitalar [Internet]. Ordemfarmaceutos.pt;

[citado 2022 mar 01]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-hospitalar/>

[21] Brou MHL, Feio JAL, Mesquita E, Ribeiro RMPF, Brito MCM, Cravo C, Pinheiro E. Manual da Farmácia Hospitalar. 2005 mar [citado 2022 mar 01]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>

[22] DrugBank. Meropenem [Internet]. [citado 2022 jan 28]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00760>

[23] Infomed. RCM: Meropenem Aurovitas 500 mg pó para solução injetável ou para perfusão [Internet]. Infarmed.pt; 2021 [citado 2022 jan 28]

[24] UpToDate. Meropenem: Drug information [Internet]. Uptodate.com; [2022 jan 28]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/meropenem-drug-information?search=meropenem&source=panel_search_result&selectedTitle=1~107&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1

[25] DrugBank. Ganciclovir [Internet]. [citado 2022 jan 28]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01004>

[26] Infomed. RCM: Ganciclovir Accord 500 mg pó para concentrado para solução para perfusão [Internet]. Infarmed.pt; 2021 [citado 2022 jan 28]

[27] UpToDate. Ganciclovir: Drug information [Internet]. Uptodate.com; [2022 jan 28]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/ganciclovir-systemic-drug-information?search=ganciclovir&source=panel_search_result&selectedTitle=1~101&usage_type=panel&display_rank=1&showDrugLabel=true

[28] DrugBank. Potassium chloride [Internet]. [citado 2022 Fev 8]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00761>

[29] del Río Crespo, É. A., Granda Carvajal, P. A., & Castañeda Garcés, S. A. Experiencia con la implementación del uso de soluciones estandarizadas de cloruro de potasio. Avances en Enfermería [Internet]. (2015). [citado 2022 Fev 8]; 33(1): 19-28. Disponível em: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-45002015000100003 DOI: <https://doi.org/10.15446/av.enferm.v33n1.48648>

[30] Nakatani, K., Nakagami-Yamaguchi, E., Shinoda, Y., Tomita, S., & Nakatani, T. Improving the safety of high-concentration potassium chloride injection. [Internet]. (2019). [citado 2022 Fev 8]; Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31259289/> DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjog-2019-000666>

[31] Saad, S. M., Yasin, S., Jain, N., & LeLorier, P, Cardiac Manifestations in a Case of Severe Hyperkalemia. [Internet]. (2021). [citado 2022 Fev 9]; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8012067/>

DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.13641>

[32] Baxter Corporation. PRODUCT MONOGRAPH - Potassium Chloride Injection. [Internet]. [citado 2022 Fev 9]. Disponível em: https://www.baxter.ca/sites/g/files/ebysai1431/files/2019-01/Potassium_Chloride_Injection_EN.pdf

[33] Drugs.com. Potassium Chloride Injection [Internet]. [citado 2022 Fev 11]. Disponível em: <https://www.drugs.com/pro/potassium-chloride-injection.html>

[34] PubChem. Amiodarone [Internet]. Nih.gov. [citado 2022 fev 10]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2157>

[35] DrugBank. Amiodarone [Internet]. [citado 2022 fev 10]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01118>

[36] Infomed. RCM: Amiodarona Alter 200 mg comprimidos [Internet]. Infarmed.pt; 2020 [citado 2022 fev 10].

[37] Infarmed -Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento. Farmacopeia Portuguesa 9; 2010

[38] Freire G, Pousa LD, Carmen M. Boletín Farmacotecnia: Fórmulas Orales Líquidas. Madrid; 2021.

[39] Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC. Handbook of pharmaceutical excipients: Fifth Edition. 5ª ed. Londres, England: Pharmaceutical Press; 2006.

[40] Associação Nacional das Farmácias, CETMED. Formulário Galénico Português: SUSPENSÃO ORAL DE Cloridrato de Amiodarona A 5 mg/mL. Lisboa; 2007.

[41] USP-NF: United States Pharmacopeia-National Formulary. 26ª ed. Rockville: The United States Pharmacopeia Convention; 2008.

[42] Liga Portuguesa Contra o Cancro. Cancro da Mama [Internet]. [Citado 2022 mar 13]. Disponível em: <https://www.ligacontracancro.pt/cancro-da-mama/>

[43] Yeo SK, Guan JL. Breast cancer: Multiple subtypes within a tumor? Trends Cancer [Internet]. 2017 [Citado 2022 mar 13]; 3(11):753–60. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29120751/> DOI: [10.1016/j.trecan.2017.09.001](https://doi.org/10.1016/j.trecan.2017.09.001)

- [44] Spring LM, Nakajima E, Hutchinson J, Viscosi E, Blouin G, Weekes C, et al. Sacituzumab govitecan for metastatic triple-negative breast cancer: Clinical overview and management of potential toxicities. *Oncologist* [Internet]. 2021 [Citado 2022 mar 13]; 26(10):827–34. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34176192/> DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/onco.13878>
- [45] Yin L, Duan J-J, Bian XW, Yu SC. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2020 [Citado 2022 mar 13]; 22(1):61. Disponível em: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-020-01296-5> DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13058-020-01296-5>
- [46] Won KA, Spruck C. Triple-negative breast cancer therapy: Current and future perspectives (Review). *Int J Oncol* [Internet]. 2020 Citado 2022 mar 13; 57(6):1245–61. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33174058/> DOI: <http://dx.doi.org/10.3892/ijo.2020.5135>
- [47] Infomed. RCM: Trodelvy 200 mg pó para concentrado para solução para perfusão [Internet]. Infarmed.pt; [citado 2022 mar 13]
- [48] World Health Organization. Tobacco [Internet]. Who.int. [citado a 2022 abr 25]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
- [49] Nunes E. PROGRAMA NACIONAL PARA A PREVENÇÃO E CONTROLO DO TABAGISMO. Dgs.pt: 2019. [citado a 2022 abr 25]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/portal-da-estatistica-da-saude/diretorio-de-informacao/diretorio-de-informacao/por-serie-1133746-pdf.aspx?v=%3D%3DDwAAAB%2BLCAAAAAAABAARYSzltzVUy81MsTU1MDAFAHzFEfkPAAAA>
- [50] Instituto Nacional de Estatística. Inquérito Nacional de Saúde: Há menos fumadores, mas aumentou o consumo arriscado de bebidas alcoólicas. INE.pt: 2020 jun 26 [citado a 2022 abr 25]. Disponível em: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaques&DESTAQUESdest_boui=414436388&DESTAQUESmodo=2&xlang=pt
- [51] Tabagismo [Internet]. Cuf.pt. [citado a 2022 abr 25]. Disponível em: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/tabagismo>
- [52] Farmácias Portuguesas. O que tem afinal um Cigarro? [Internet]. Farmaciasportuguesas.pt. [citado a 2022 abr 30]. Disponível em:

<https://www.farmaciasportuguesas.pt/menu-principal/bem-estar/o-que-tem-afinal-um-cigarro.html>

[53] PubChem. Nicotine: Compound Summary [Internet]. Nih.gov. [citado a 2022 abr 30]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Nicotine>

[54] Benowitz NL. Nicotine addiction. N Engl J Med [Internet]. 2010 [citado a 2022 abr 30]; 362(24):2295–303. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2928221/>

DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr0809890>

[55] Markou A. Neurobiology of nicotine dependence. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci [Internet]. 2008 [citado a 2022 abr 30]; 363(1507):3159–68. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2607327/pdf/rstb20080095.pdf>

DOI: <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2008.0095>

[56] Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. Annu Rev Pharmacol Toxicol [Internet]. 2009 [citado a 2022 abr 30]; 49(1):57–71. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2946180/>

DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094742>

[57] National Health Service. What are the health risks of smoking? [Internet]. nhs.uk. [citado a 2022 mai 1]. Disponível em: <https://www.nhs.uk/common-health-questions/lifestyle/what-are-the-health-risks-of-smoking>

[58] Farmácias Portuguesas. Quais as consequências de fumar? [Internet]. Farmaciasportuguesas.pt. [citado a 2022 mai 1]. Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/menu-principal/bem-estar/quais-as-consequencias-de-fumar.html>

[59] Centers for Disease Control and Prevention. Heart Disease and Stroke. 2021 [citado a 2022 mai 1]. Disponível em: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/health_effects/heart_disease/index.htm

[60] Centers for Disease Control and Prevention. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Internet]. 2021 [citado a 2022 mai 1]. Disponível em: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/health_effects/respiratory/index.html

[61] Nunes E. Consumo de tabaco. Efeitos na saúde. Rev Port Clin Geral [Internet] 2006 [citado a 2022 mai 1]; 22:225-44. Disponível em: <https://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/10231/9967>

- [62] Bastos NH. Cessação Tabágica [Internet]. [citado a 2022 mai 1]. Disponível em: <https://www.heldernovaisbastos.pt/para-publico-geral/conteudos/cessacao-tabagica/>
- [63] Infomed. RCM: Dextazin, 1,5 mg, comprimido [Internet]. Infarmed.pt; [citado a 2022 mai 12]
- [64] PubChem. Cytisine: Compound Summary [Internet]. Nih.gov. [citado a 2022 mai 12]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10235>
- [65] Dextazin [Internet]. Dextazin.pt. [citado a 2022 mai 13]. Disponível em: <https://www.dextazin.pt/index.html>
- [66] Karnieg T, Wang X. Cytisine for smoking cessation. CMAJ [Internet]. 2018 [citado a 2022 mai 12]; 190(19):E596. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5953578/> DOI: <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.171371>
- [67] DRUGBANK. Cytisine. [citado a 2022 mai 13]; Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09028>
- [68] Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia (EF) [Internet]. Infarmed.pt.. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2106346/Protocolo+Dispensa+EF+Citisi+niclina+1%2C5mg+Comprimidos/e1a6a521-c621-c53a-0e73-fa59b1715391>
- [69] Wadgave U, Nagesh L. Nicotine replacement therapy: An overview. Int J Health Sci (Qassim). 2016 [citado a 2022 mai 21]; 10(3):425–35. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5003586/>
- [70] Walker N, Howe C, Glover M, McRobbie H, Barnes J, Nosa V, et al. Cytisine versus Nicotine for Smoking Cessation. N Engl J Med [Internet]. 2014 [citado a 2022 mai 21]; 371(25):2353–62. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1407764?articleTools=true> DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1407764>
- [71] Lopez-Ojeda W, Pandey A, Alhajj M, Oakley AM. Anatomy, skin (integument) StatPearls Publishing [Internet]. 2021 [citado a 2022 jun 7]; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441980/>
- [72] Eucerin. Compreender a pele – Estrutura e função da pele [Internet]. Eucerin.pt. [citado a 2022 jun 7]. Disponível em: <https://www.eucerin.pt/sobre-a-pele/conhecimentos-basicos-da-pele/estrutura-e-funcao-da-pele>

[73] Kolarsick PAJ, Kolarsick MA, Goodwin C. Anatomy and physiology of the skin. J Dermatol Nurses Assoc [Internet]. 2011 [citado a 2022 jun 7]; 3(4):203–13. Disponível em:

https://www.ons.org/sites/default/files/publication_pdfs/1%20SS%20Skin%20Cancer_chapter%201.pdf

[74] Baker LB. Physiology of sweat gland function: The roles of sweating and sweat composition in human health. Temperature [Internet]. 2019 [citado a 2022 jun 7]; 6(3):211–59. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/23328940.2019.1632145> Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6773238/>

[75] Hoover E, Aslam S, Krishnamurthy K. Physiology, Sebaceous Glands. [Internet]. StatPearls Publishing; 2021. [citado a 2022 jun 7]; Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499819/>

[76] Skin conditions by the numbers [Internet]. Aad.org. [citado a 2022 jun 7]; Disponível em: <https://www.aad.org/media/stats-numbers>

[77] Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia. A pele [Internet]. Spdv.pt. [citado a 2022 jun 7]. Disponível em: https://www.spdv.pt/a_pele

[78] Rainer BM, Kang S, Chien AL. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. Dermatoendocrinol [Internet]. 2017 [citado a 2022 jun 10]; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5821167/> DOI:

<http://dx.doi.org/10.1080/19381980.2017.1361574>

[79] Rosácea [Internet]. Hospitaldaluz.pt. [citado a 2022 jun 10]. Disponível em: <https://www.hospitaldaluz.pt/pt/dicionario-de-saude/rosacea-sintoma-sugestao-tratamento>

[80] Culp B, Scheinfeld N. Rosacea: a review [Internet]. 2009 [citado a 2022 jun 10]; 34(1):38–45. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2700634/>

[81] Rosácea cora as faces de dez por cento dos portugueses [Internet]. RTP.pt; 2014. [citado a 2022 jun 11]. Disponível em: https://www.rtp.pt/noticias/pais/rosacea-cora-as-faces-de-dez-por-cento-dos-portugueses_v757008

[82] Del Rosso JQ, Baum EW. Comprehensive medical management of rosacea: an interim study report and literature review. J Clin Aesthet Dermatol [Internet]. 2008 [citado a 2022 jun 11];1(1):20–5. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2989804/>

- [83] Buddenkotte J, Steinhoff M. Recent advances in understanding and managing rosacea. *F1000Res* [Internet]. 2018 [citado a 2022 jun 11]; 7:1885. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6281021/>
DOI: <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.16537.1>
- [84] Mendes AP. Rosácea I: Aconselhamento não farmacológico. Ordem dos Farmacêuticos [Internet]. 2021 [citado a 2022 jun 15]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim_e_publicacoes_rosacea_i_final_79077485361893a540bfa7.pdf?fbclid=IwAR1iGW-Ch2Vg2dPYzQ1joAYGqiGzYKI9AB9rGdCYmxVhzyVgg4wc-WDp4ug
- [85] van Zuuren EJ, Arents BWM, van der Linden MMD, Vermeulen S, Fedorowicz Z, Tan J. Rosacea: New concepts in classification and treatment. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2021 [citado a 2022 jun 11];22(4):457–65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40257-021-00595-7> Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8200341/>
- [86] Rainer BM, Kang S, Chien AL. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Dermatoendocrinol* [Internet]. 2017 [citado a 2022 jun 12]. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/19381980.2017.1361574> Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5821167/>
- [87] Rosacea: Pathophysiology, clinical features, and treatment [Internet]. Reliasmedia.com. [citado a 2022 jun 11]. Disponível em: <https://www.reliasmedia.com/articles/138344-rosacea-an-overview-of-the-pathophysiology-clinical-features-and-treatment>
- [88] John ES, Raja D. Rosacea: Overview. Em: *Encyclopedia of Ophthalmology*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018 [citado a 2022 jun 15]. Disponível em: <https://www.aad.org/public/diseases/rosacea/what-is/overview>
- [89] Oge' LK, Muncie HL, Phillips-Savoy AR. Rosacea: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* [Internet]. 2015 [citado a 2022 jun 18]; 92(3):187–96. Disponível em: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2015/0801/p187.html>
- [90] Mendes AP. Rosácea II: Abordagens terapêuticas. Ordem dos Farmacêuticos [Internet]. 2021 [citado a 2022 jun 18]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim_e_publicacoes_rosacea_ii_final_145872137461b8aed10082a.pdf
- [91] Zhang H, Tang K, Wang Y, Fang R, Sun Q. Rosacea treatment: Review and update. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. 2021 [citado a 2022 jun 18]; 11(1):13–24.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s13555-020-00461-0> Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7858727/>

[92] Pereira MD, Pereira MD. Cuidados dermatocósméticos no tratamento da rosácea: uma revisão da literatura sobre as perspectivas mundiais. Rev Ciênc Médicas Biol [Internet]. 2020 [citado a 2022 jun 24]; 19(2):361. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/02/1358440/35617-texto-do-artigo-161142-1-10-20201020.pdf>

[93] Rosacea skin care & cosmetics [Internet]. Rosacea.org. [citado a 2022 jun 24]. Disponível em: <https://www.rosacea.org/patients/skin-care-and-cosmetics>

[94] Kresken J, Kindl U, Wigger-Alberti W, Clanner-Engelshofen BM, Reinholz M. Dermocosmetics for use in Rosacea: Guideline of the Society for Dermopharmacy. Skin Pharmacol Physiol [Internet]. 2018 [citado a 2022 jun 24]; 31(3):147–54. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Pdf/486688>

[95] The role of skin care in optimizing treatment of acne and Rosacea [Internet]. Skin Therapy Letter. 2017 [citado a 2022 jun 25]. Disponível em: <https://www.skintherapyletter.com/rosacea/role-of-skin-care-in-optimizing-treatment-of-acne-and-rosacea/>

[96] Cuidados de pele antivermelhidão [Internet]. Eau-thermale-avene.pt. [citado a 2022 jun 25]. Disponível em: <https://www.eau-thermale-avene.pt/todas-as-familias/cuidados-com-o-rosto/cuidados-de-pele-antivermelhidao>

[97] ROSALIAC: Vermelhidão ou Rosácea [Internet]. Laroche-posay.pt. [citado a 2022 jun 25]. Disponível em: <https://www.laroche-posay.pt/rosaliac>

O que é a hipertensão arterial?

A pressão arterial é a força exercida pelo sangue nas paredes das artérias, assim a hipertensão arterial é caracterizada por uma pressão sanguínea elevada de forma crónica.

Como se classifica a pressão arterial?

	Sistólica (mmHg)		Diastólica (mmHg)
Ótima	< 120	e	< 80
Normal	120 - 129	e/ou	80 - 84
Elevada	130 - 139	e/ou	85 - 89
Hipertensão de grau 1	140 - 159	e/ou	90 - 99
Hipertensão de grau 2	160 - 179	e/ou	100 - 109
Hipertensão de grau 3	> 180	e/ou	≥ 110
Hipertensão sistólica isolada	≥ 140	e	< 90

Como é feito o diagnóstico?

A hipertensão arterial é uma doença silenciosa, assim poderá não manifestar sintomas.

O diagnóstico é feito através de medições repetidas em mais de uma consulta, devem ser feitas 3 medições (intervalos 1-2 minutos) e depois a média das duas últimas.



Hipertensão Arterial
O PERIGO
"SILENCIOSO"



Catarina Silva da Costa
Estudante do Mestrado Integrado em Ciências
Farmacêuticas – Universidade do Porto

Referências:

SNS 24: Hipertensão arterial – sns.gov.pt
WHO: Hypertension – WHO.int
Recomendações da ESC/ESH para o tratamento da hipertensão arterial

Anexos

Anexo 1: Folheto informativo – Hipertensão Arterial



Fatores de risco:

- Dieta pouco saudável
(Excesso de sal, rica em gorduras saturadas, pobre em fruta e vegetais)
- Sedentarismo
- Consumo de álcool e tabaco
- Excesso de peso
- Stress
- Idade > 65 anos
- História familiar de hipertensão
- Outras patologias (Ex: Diabetes e hipercolesterolemia)



SINTOMAS:

A hipertensão arterial é uma doença silenciosa, podendo não apresentar quaisquer sintomas, assim é fundamental a medição regular da pressão arterial.

Contudo, podem surgir sintomas como:

- Cefaleias matinais, hemorragias nasais, ritmo cardíaco irregular, alterações na visão, zumbido nos ouvidos, fadiga, náusea, vômito, confusão, ansiedade, dor no peito e tremores musculares.

Quais as consequências da

Hipertensão?

- Falência cardíaca
- Enfarte agudo do miocárdio
- Angina
- Acidente vascular cerebral
- Insuficiência renal
- Perda de visão
- Disfunção erétil

O tratamento da HTA inicialmente passa por alterações no estilo de vida.



Medidas não farmacológicas

Dieta saudável
(reduzir consumo de sal e gorduras e aumentar o consumo de frutas e vegetais)

Reduzir o consumo de álcool e tabaco

Prática de exercício físico mais regular

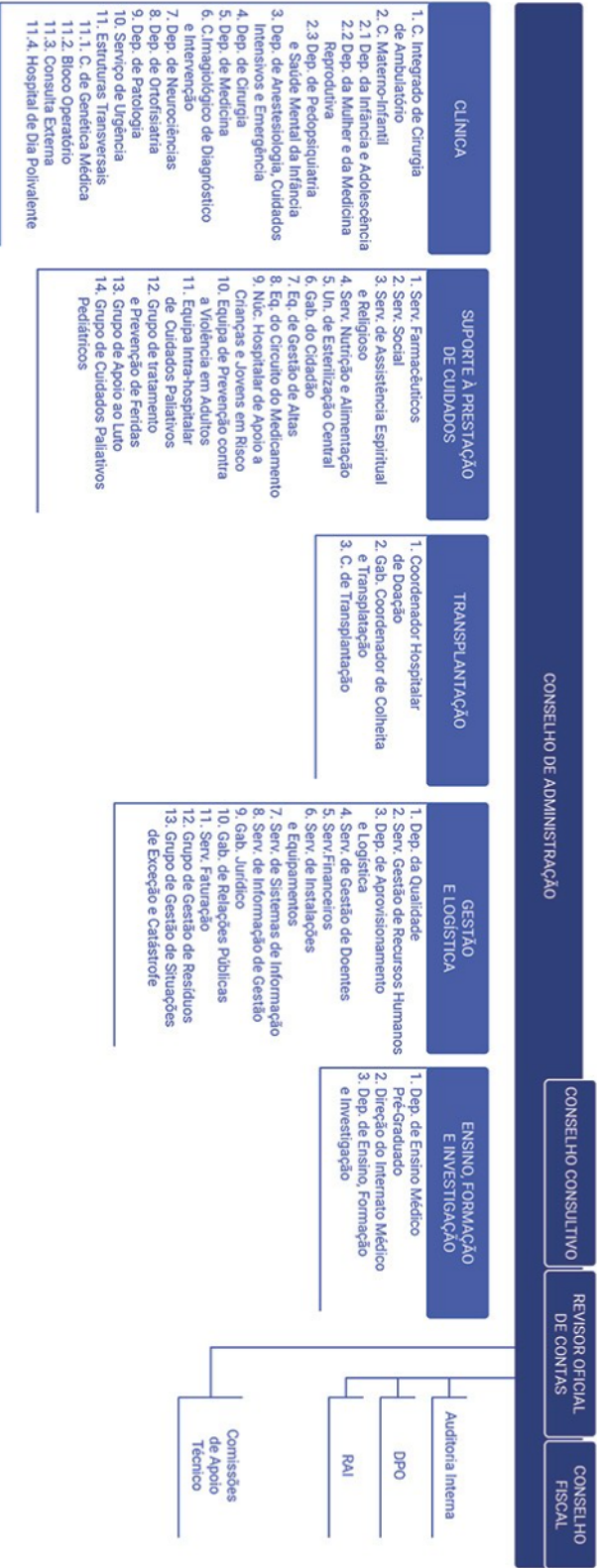
Gerir melhor o stress

Controlar o peso

Importante

Medição regular
da pressão arterial

Anexo 2: Organograma de 2019 do Centro Hospitalar e Universitário do Porto
(Centro Hospitalar do Porto. Organograma [Internet]. CHUPorto.pt; [2022 mar 01].
Disponível em: <https://www.chporto.pt/v0B0W/organograma>)



Anexo 3: Suspensão oral de cloridrato de amiodarona a 10mg/mL (100mL)

Procedimento [40]:

- Verificar o estado de limpeza do material a utilizar e da bancada;
- Ligar o banho de água e regular a temperatura para 70°C;
- Pesar matérias-primas em material adequado;
- Adicionar cerca de 70 mL de água purificada num gobelé e colocar no banho de água. Dissolver os parabenos e de seguida adicionar, aos poucos, a metilcelulose, agitando com uma vareta de vidro até haver dispersão completa. Retirar a gobelé do banho e deixar arrefecer até temperatura ambiente;
- Transferir o cloridrato de amiodarona e a sacarina sódica para um almofariz de porcelana e pulverizar. Adicionar um pouco do veículo preparado anteriormente até formar uma pasta, depois transferir por adições geométricas o restante veículo, lavando a cápsula com água purificada. Agitar vigorosamente até haver dispersão completa da substância ativa e excipiente;
- Transferir o conteúdo do almofariz de porcelana para uma proveta rolhada de 100 mL, lavando o almofariz com aproximadamente 95% da água purificada;
- Adicionar a essência de morango à proveta q.b;
- Em função do pH, adicionar citrato de sódio ou ácido cítrico, quanto baste até pH 4-5;
- Completar o volume com água purificada e agitar até que apresente aspeto homogêneo;
- Transferir para o frasco de vidro âmbar tipo III e rotular

Ensaio de controlo [40]:

Ensaio		Especificação	Resultados	
			Conforme	Não conforme
Características Organoléticas	Cor	Esbranquiçada		
	Odor	Característico a morango		
	Sabor	Doce a morango		
Aspeto		Suspensão de aspeto homogêneo após agitação		
pH		4 a 5		
Quantidade		Conforme quantidade a preparar ($\pm 5\%$)		

**Mantenha os Medicamentos fora do
alcance das crianças.**

COMO OBTER ESTE MEDICAMENTO

Pode obter este medicamento nos
Serviços Farmacêuticos do Centro
Hospitalar do Porto, nos dias úteis (2ª
a 6ª feira) das 9h00 às 17h00.

Apresente a receita médica respetiva.

Qualquer dúvida deverá ser
esclarecida com o seu médico ou
farmacêutico.

Centro Hospitalar Universitário do Porto, E.P.E.

Serviços Farmacêuticos

Diretora Técnica: Dra. Patrocínia Rocha

Horário: 9h00-17h00 de Segunda a Sexta

Tel. 22 2077560

ambulatório.farmácia@chporto.min-saude.pt



Suspensão oral de Amiodarona 1%

Medicamento Manipulado

UTILIZAÇÃO

- A suspensão oral de Cloridrato de Amiodarona a 1% está indicada para o tratamento “off-label” de arritmias associadas à insuficiência cardíaca na presença ou não de malformação cardíaca, na população pediátrica.

POSSÍVEIS EFEITOS ADVERSOS

- Os efeitos adversos mais comuns associados ao Cloridrato de Amiodarona, quando administrado em doses normais são bradicardia geralmente moderada, obstipação, fotossensibilidade, eczema, pesadelos, alterações do sono, náuseas, vômitos e alterações do paladar.

Se estes ou outros sintomas

surgirem, contacte o seu médico ou farmacêutico.

- Poderá ocorrer um aumento moderado, das transaminases séricas, mais frequente no início da terapêutica, que pode voltar ao normal com a redução da dose ou até espontaneamente.
- No caso de tratamento prolongado, com doses diárias elevadas, é possível o aparecimento de pigmentações cutâneas, azuladas ou de cor cinzento-ardósia, que desaparecem lentamente após interrupção do tratamento.

DOSE E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

- A suspensão oral contém 10 mg de Cloridrato de Amiodarona por cada mililitro de suspensão.
- A suspensão é administrada por via oral, após agitação.

INFORMAÇÃO COMPLEMENTAR

- Não deve ser administrado em caso de hipersensibilidade conhecida ao Cloridrato de Amiodarona ou qualquer um dos excipientes utilizados.

- Contém parabenos.

CONDIÇÕES DE CONSERVAÇÃO

- Conservar a suspensão em ambiente refrigerado, em frasco de vidro âmbar bem fechado.
- Não administrar a suspensão oral de Cloridrato de Amiodarona 1% após a data de utilização indicada no rótulo.

O seu Médico irá indicar-lhe a

dose adequada para a sua criança!

Dextazin



Trabalho realizado por: Catarina Silva da Costa

Tabagismo [1][2][3]

O fumo do tabaco tem consequências em praticamente todo o organismo, sendo por isso uma das principais causas evitáveis de doenças não transmissíveis.

Segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde), a epidemia do tabaco é responsável pela morte de mais de 8 milhões de pessoas todos os anos.



Em 2019, cerca de 17% da população portuguesa com uma idade igual ou superior a 15 anos era fumadora.

258 mil pessoas fumavam de forma ocasional

1,3 milhões de pessoas fumavam diariamente

Constituintes do fumo do tabaco [4][5][6][7][8]

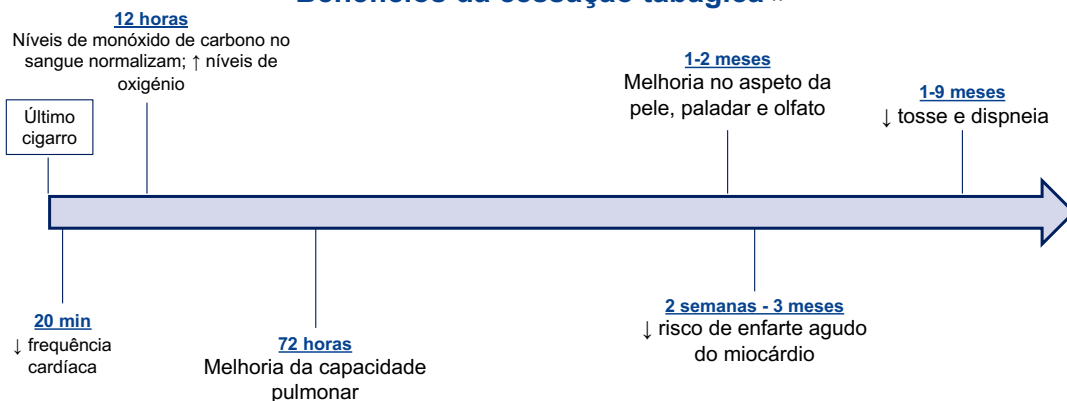
O fumo do tabaco é constituído por milhares de substâncias tóxicas e irritantes, das quais se podem destacar:

- Substâncias radioativas, como o polónio 210;
- Metais pesados, como o chumbo e o cádmio, que têm tendência a concentrar em órgãos como o fígado e rins;
- Substâncias cancerígenas, como, por exemplo, o alcatrão e o benzeno;
- Monóxido de carbono;
- Nicotina, constituinte responsável pela dependência física e psicológica

↑↑ da libertação de dopamina no SNC → Efeito estimulante e sensação de prazer → dependência

3

Benefícios da cessação tabágica [9]



Ao fim de 1 ano há uma redução para metade do risco de doença coronária; ao fim de 5 anos o risco de AVC (acidente vascular cerebral) assemelha-se ao de um não fumador; ao fim de 10 anos o risco de cancro de pulmão diminui para metade.

4

Tratamento inovador!



Indicado para a cessação tabágica e redução do desejo de nicotina.

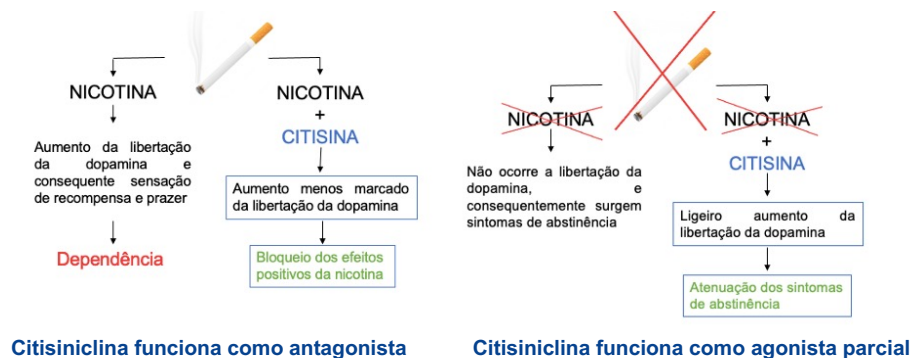
~~NICOTINA~~

Um só tratamento – 25 dias

5

Citisiniclina (Citisina) (10)(11)(12)(13)

A citisina é um análogo estrutural da nicotina, possuindo afinidade para os mesmos recetores nicotínicos colinérgicos, que modulam a libertação de dopamina e outros neurotransmissores.



6

Fatores a considerar antes do aconselhamento do Dextazin [10][14][15]

- Idade do utente (não é recomendado para indivíduos com mais de 65 anos e com menos de 18 anos);
- Gravidez e amamentação (contraindicado em mulheres grávidas ou a amamentar);
- Hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou algum dos excipientes;
- Comorbilidades (contraindicado quando o utente apresenta uma das seguintes patologias: angina instável, arritmias, história recente de enfarte agudo do miocárdio ou AVC (acidente vascular cerebral) e doentes com compromisso hepático ou renal);
- Medicação concomitante (não deve ser tomado simultaneamente com medicação para a tuberculose);
- Se nos últimos 2-3 meses fez tratamento com citisina sem resultados.

7

POSOLOGIA [10][14][15]

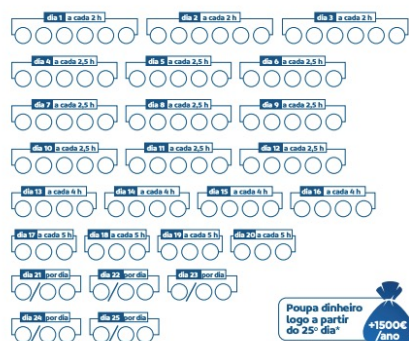


Fig. 1 – Esquema posológico

Parar de fumar até 5º dia de tratamento!

- 1º ao 3º dia: 1 comprimido a cada 2 horas, não excedendo 6 comprimidos por dia.
- 4º ao 12º dia: 1 comprimido a cada 2,5 horas, não excedendo 5 comprimidos por dia.
- 13º ao 16º dia: 1 comprimido a cada 4 horas, não excedendo 4 comprimidos por dia.
- 17º ao 20º dia: 1 comprimido a cada 5 horas, não excedendo 3 comprimidos por dia.
- 21º ao 25º dia: 1 a 2 comprimidos por dia.

Se interromper o tratamento com Dextazin durante os 25 dias, mas não fumar deverá retomar o esquema posológico na fase onde o tratamento foi interrompido, contudo se fumar, o tratamento deverá ser descontinuado e eventualmente retomado após 2-3 meses.

8

Efeitos adversos [10][14][15]

Os estudos e a experiência com o uso de produtos à base de citisiniclina indicam uma boa tolerabilidade e segurança.

Quando são observados efeitos adversos os mais frequentes são:

↑ Appetite	↑ Peso	Hipertensão
Irritabilidade	Cefaleias	Tonturas
Náuseas	Vômitos	Boca seca
		Ansiedade
Taquicardia	Insónia	

Os sintomas acima mencionados poderão estar associados à toma do medicamento, contudo poderão também ser resultado da cessação tabágica.

9

Porquê recomendar? [10][14][15][16][17]



10

Informação importante a transmitir ao utente ^{[10][14]}

- O utente deve parar de fumar até ao 5º dia de tratamento;
- Se o tratamento não tiver sucesso, este deve ser interrompido e novamente iniciado após 2-3 meses;
- Mulheres em idade fértil que usam contraceptivos sistémicos hormonais devem adicionar um método contraceptivo de barreira.

Bibliografia:

- [1] World Health Organization. Tobacco [Internet]. Who.int. [citado a 2022 abr 25]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>.
- [2] Nunes E. PROGRAMA NACIONAL PARA A PREVENÇÃO E CONTROLO DO TABAGISMO. Dgs.pt: 2019. [citado a 2022 abr 25]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/portal-da-estatistica-da-saude/diretorio-de-informacao/diretorio-de-informacao/pgr-serie-1133746-pdf.aspx?v=%3D%3DDwAAAB%2BLCAAAAAAABAAvSzltzVUy81MsTU1MDAFAHZFfPkPAAAA>.
- [3] Instituto Nacional de Estatística. Inquérito Nacional de Saúde: Há menos fumadores, mas aumentou o consumo arriscado de bebidas alcoólicas. INE.pt: 2020 jun 26 [citado a 2022 abr 25]. Disponível em: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaques&DESTAQUESdest_boui=414436388&DESTAQUESmodo=2&xlang=pt.
- [4] PubChem. Nicotine: Compound Summary [Internet]. Nih.gov. [citado a 2022 abr 30]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Nicotine>.
- [5] Benowitz NL. Nicotine addiction. N Engl J Med [Internet]. 2010 [citado a 2022 abr 30]; 362(24):2295–303. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2928221/>. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0809890>.
- [6] Farmácias Portuguesas. O que tem afinal um Cigarro? [Internet]. Farmaciasportuguesas.pt. [citado a 2022 abr 30]. Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/menu-principal/bem-estar/o-que-tem-afinal-um-cigarro.html>.
- [7] Markou A. Neurobiology of nicotine dependence. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci [Internet]. 2008 [citado a 2022 abr 30]; 363(1507):3159–68. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2607327/pdf/rstb20080095.pdf>. DOI: <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2008.0095>.
- [8] Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. Annu Rev Pharmacol Toxicol [Internet]. 2009 [citado a 2022 abr 30]; 49(1):57–71. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2946180/>. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094742>.
- [9] Bastos NH. Cessação Tabágica [Internet]. [citado a 2022 mai 1]. Disponível em: <https://www.heldemovaisbastos.pt/para-publico-geral/conteudos/cessacao-tabagica/>.
- [10] Infomed. RCM: Dextazin, 1,5 mg, comprimido [Internet]. Infarmed.pt; [citado a 2022 mai 12].
- [11] PubChem. Cytisine: Compound Summary [Internet]. Nih.gov. [citado a 2022 mai 12]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10235>.
- [12] Karnieg T, Wang X. Cytisine for smoking cessation. CMAJ [Internet]. 2018 [citado a 2022 mai 12]; 190(19):E596. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5953578/>. DOI: <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.171371>.
- [13] DRUGBANK. Cytisine. [citado a 2022 mai 13]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB08028>.
- [14] Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia (EF) [Internet]. Infarmed.pt.. Disponível em: <https://www.informed.pt/documents/15786/2106346/Protocolo+Dispensa+EF+Citisinicina+1%2C5mg+Comprimidos/e1a6a521-c621-c53a-0e73-fa59b1715391>.
- [15] Dextazin [Internet]. Dextazin.pt. [citado a 2022 mai 13]. Disponível em: <https://www.dextazin.pt/index.html>.
- [16] Wadgave U, Nagesh L. Nicotine replacement therapy: An overview. Int J Health Sci (Qassim). 2016 [citado a 2022 mai 21]; 10(3):425–35. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5003586/>.
- [17] Walker N, Howe C, Glover M, McRobbie H, Barnes J, Nosa V, et al. Cytisine versus Nicotine for Smoking Cessation. N Engl J Med [Internet]. 2014 [citado a 2022 mai 21]; 371(25):2353–62. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1407764?articleTools=true>. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1407764>.

12



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2021 - 2022

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