



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Ana Sofia Pereira Moço

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Ana Sofia Pereira Moço

Farmácia da Praia

janeiro de 2023 a maio de 2023

Hospital Pedro Hispano

maio de 2023 a julho de 2023

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

Orientador: Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr^a. Ana Rute da Silva Vaz

Monitor Farmácia Comunitária: Dr^a. Diana Sofia Monteiro Carvalho

setembro de 2023

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 5 de setembro de 2023

Ana Sofia Pereira Moço

Resumo

O relatório em questão tem como objetivo descrever as atividades e projetos realizados ao longo do estágio curricular em Farmácia Comunitária e Farmácia Hospitalar. Neste sentido, o estágio entre janeiro e maio foi realizado na Farmácia da Praia, e posteriormente, entre maio e julho, no Hospital Pedro Hispano.

Relativamente à estrutura do relatório, este encontra-se dividido em duas partes: a parte 1, que se subdivide na secção A referente à Farmácia Comunitária e na secção B referente à Farmácia Hospitalar, e a parte 2 relativa a dois temas de desenvolvimento. Ambas as secções A e B abrangem a contextualização do estágio curricular, cronograma e respetiva explicação, bem como atividades desenvolvidas durante o período de estágio. Por um lado, na secção A são abordadas atividades sobre (i) a Candidíase Vulvovaginal, (ii) Indicação Farmacêutica na Obstipação e (iii) uma Formação Interna à equipa sobre Higiene Oral. Por outro lado, as atividades da secção B incluem (i) participação numa intervenção farmacêutica relacionada com o tratamento com tofacitinib e terapêutica antibacilar, (ii) realização da monitorização farmacocinética da vancomicina, (iii) elaboração de um documento com as principais precauções a ter com a capecitabina e, por fim, (iv) análise de um protocolo de quimioterapia para o cancro gástrico.

No que diz respeito aos temas de desenvolvimento, o primeiro tema prende-se com a utilização da espironolactona no tratamento da acne, no qual se conclui que, apesar da escassez de estudos para comprovar a sua eficácia, se trata de uma opção terapêutica alternativa, segura e mais económica. Já o segundo tema tem como objetivo determinar se a terapêutica com estatinas aumenta o risco de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2, cuja conclusão menciona que depende da dose, potência e classe de estatina, sendo o risco superior em indivíduos que apresentem fatores de risco.

Agradecimentos

É com muito orgulho que termino, aqui, uma das etapas mais desafiantes da minha vida e é com o coração cheio que agradeço a todos que contribuíram para que isto fosse possível.

Em primeiro lugar, agradeço a toda a equipa da Farmácia da Praia por me terem acolhido e me fazerem sentir parte da equipa. Além disso, agradeço toda a ajuda necessária durante os quatro meses em que frequentei a vossa casa.

À equipa do Hospital Pedro Hispano que foi incansável, um enorme obrigado, em especial à minha orientadora Dr^a Ana Rute Vaz, Dr^a Graça Guerreiro e Dr^a Ana Sofia Ribeiro por me acompanharem e contribuírem na grande parte do conhecimento adquirido durante estes dois meses de estágio hospitalar.

Ao meu orientador, Dr. Fernando Fernandez-Llimos, agradeço pela ajuda e orientação disponibilizada ao longo destes seis meses de estágio.

Aos meus amigos, que me acompanharam nos altos e baixos desta montanha-russa, que me viram desesperar e ainda, assim, me ofereceram força para continuar, o meu eterno obrigado. Às minhas amigas da faculdade Inês G., Rita e Inês C., obrigado, do fundo do meu coração.

E, por último, mas não menos importante, obrigado à minha família, em especial à minha mãe e irmã, pela paciência, motivação e apoio persistente, que me ajudou a não desistir.

A todos, obrigado por acreditarem em mim!

Índice geral

Declaração de Integridade	ii
Resumo	iii
Agradecimentos	iv
Índice anexos	vii
Índice figuras	vii
Índice tabelas	vii
Lista de abreviaturas.....	viii
PARTE 1 – Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
Secção A – Farmácia Comunitária	1
1. Contextualização do estágio	1
2. Cronograma e sua explicação	2
3. Atividades desenvolvidas em Farmácia Comunitária	4
3.1 Atividade 1: Candidíase Vulvovaginal	4
3.2 Atividade 2: Indicação Farmacêutica na Obstipação	6
3.3 Atividade 3: Formação Higiene Oral	8
Secção B – Farmácia Hospitalar.....	10
1. Contextualização do estágio	10
2. Cronograma e sua explicação.....	11
3. Atividades desenvolvidas em Farmácia Hospitalar	13
3.1 Atividade 1: Tratamento com tofacitinib e terapêutica anti-bacilar	13
3.2 Atividade 2: Monitorização farmacocinética da vancomicina	15
3.3 Atividade 3: Precauções a ter com a capecitabina	17
3.4 Atividade 4: Análise de um protocolo de quimioterapia no cancro gástrico	19
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento.....	21
Tema 1 – Espironolactona no tratamento da acne.....	21
1. Fisiopatologia da acne	21
2. Espironolactona	23
2.1 Mecanismo de ação da espironolactona que fundamenta o uso no tratamento da acne.....	24
2.2 Efeitos adversos	26
2.3 Espironolactona <i>versus</i> outros agentes utilizados no tratamento da acne	26
3. Experiência Clínica no uso de espironolactona no tratamento da acne.....	27
4. Conclusão	28
Tema 2 – Estatinas aumentam o risco desenvolver diabetes?	30
1. Diabetes mellitus	30

2. Estatinas	30
3. Mecanismos.....	32
3.1 Mecanismos das estatinas nas células β pancreáticas	33
3.2 Mecanismos das estatinas no tecido adiposo	34
3.3 Mecanismos das estatinas no tecido músculo-esquelético	35
3.4 Mecanismos das estatinas no fígado	35
4. Experiência Clínica	35
5. Conclusão.....	37
Conclusão global	39
Bibliografia.....	40
Anexos	49

Índice de anexos

Anexo 1 – <i>Flyer</i> “Candidíase Vulvovaginal”	49
Anexo 2 – Apresentação “Candidíase Vulvovaginal” transmitida no televisor da farmácia	50
Anexo 3 – Apresentação de suporte à Formação Interna Higiene Oral.....	53
Anexo 4 – Documento de suporte à atividade “Precauções a ter com a capecitabina”	64
Anexo 5 – Protocolo Cancro Gástrico	66

Índice de figuras

Figura 1	22
Figura 2	24
Figura 3	25
Figura 4	32
Figura 5	33
Figura 6	34

Índice de tabelas

Tabela 1 – Cronograma das atividades realizadas em contexto de farmácia comunitária.....	2
Tabela 2 – Cronograma das atividades realizadas em contexto de farmácia hospitalar.....	11

Lista de abreviaturas

AUC – Área sob a Curva Concentração-Tempo

CFT – Comissão de Farmácia e Terapêutica

CG – Cockcroft-Gault

CIM – Concentração Inibitória Mínima

c-HDL – Colesterol HDL

c-LDL – Colesterol LDL

COCs – Contracetivos Orais Combinados

DHEA – Desidroepiandrosterona

DHEA-S – Sulfato de Desidroepiandrosterona

DHT – Di-hidrotestosterona

DM2 – Diabetes Mellitus Tipo 2

DPD – Dihidropirimidina desidrogenase

FDA – Food and Drug Administration

FoxO1 – *Forkhead box O1*

HbA1c – Hemoglobina glicada

HMG-CoA – 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A

IGF-1 – Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1

MMPs – metaloproteinases de matriz

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

mTOR – Proteína alvo da rapamicina em mamíferos

NK1 – Neurocinina-1

PPARs – Proliferador de peroxissoma

RCM – Resumo das Características do Medicamento

SHBG – Globulina de ligação a hormonas sexuais

SREBP-1 – Proteína 1 de ligação ao elemento regulador de esterol

ULSM – Unidade Local de Saúde de Matosinhos

3- β -HSD – 3- β -hidroxiesteróide desidrogenase

17- β -HSD – 17- β -hidroxiesteróide desidrogenase

5-FU – 5-fluorouracilo

5-HT – Serotonina

PARTE 1 - Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1 – Contextualização do estágio curricular

O estágio realizou-se na Farmácia da Praia, que se localiza no Largo do Passeio Alegre nº 6, 4490-428 Póvoa de Varzim, durante o período de 16 de janeiro a 12 de maio. Esta farmácia está localizada próximo da praia, o que a torna um espaço propício para a captação de turistas. Além disso, recorrem a esta farmácia indivíduos de várias faixas etárias, sendo a população idosa a mais frequente. Em relação ao tipo de produtos vendidos, maior parte corresponde a Medicamentos Sujeitos a Receita Médica, no entanto, também há uma ampla procura por Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), bem como por produtos de saúde, os quais são dispensados sob indicação farmacêutica.

A Farmácia da Praia apresenta um horário de funcionamento de segunda a sexta das 9h-20h com pausa de almoço entre a 13h-14h30, sendo que ao sábado essa pausa decorre entre a 13h-15h. No entanto, devido à maior afluência no verão, durante o mês de julho e agosto o horário é estendido, passando a funcionar das 9h-00h todos os dias da semana. Para além disso, nos dias de serviço, a farmácia funciona de forma ininterrupta, com venda ao postigo a partir das 23h.

Relativamente aos serviços disponibilizados, a farmácia dispõe de consultas de nutrição e ecografias 4D, as quais necessitam de marcação; medição de parâmetros bioquímicos como a determinação da glicemia e do colesterol total; medição da pressão arterial, Índice de Massa Corporal, peso e altura e dispõe de um serviço de administração de vacinas e injetáveis.

A Farmácia da Praia é liderada pela Dr^a Ildete Rei, que desempenha o papel de Diretora Técnica e a gestão da farmácia é da responsabilidade do Eng.º Nuno Rei. Em relação à equipa de orientação, esta foi composta por 1 farmacêutica Dr^a Diana Carvalho, que assumiu o cargo de monitora, e 4 técnicos de farmácia: Rosália Figueiro, Carolina Machado, Maria Ribeiro e André Rei.

2 - Cronograma e sua explicação

Tabela 1. Cronograma das atividades realizadas em contexto de farmácia comunitária

Atividades	janeiro	fevereiro	março	abril	maio
Receção e verificação de encomendas	✓	✓	✓	✓	✓
Armazenamento de medicamentos	✓	✓	✓	✓	✓
Prazos de validade e devolução de medicamentos	✓	✓	✓	✓	✓
Observação de atendimentos	✓				
Atendimento com supervisão		✓			
Atendimento autónomo		✓	✓	✓	✓
Dispensa de MNSRM e outros produtos de saúde		✓	✓	✓	✓
Aconselhamento farmacêutico		✓	✓	✓	✓
Determinação de parâmetros bioquímicos			✓	✓	✓
Formação interna: Higiene Oral					✓
Processamento de receituário e faturação					✓
Formações	✓	✓	✓	✓	

Na **tabela 1** encontram-se destacadas as principais atividades desenvolvidas durante o período de estágio.

Durante as últimas duas semanas de janeiro, foram iniciadas tarefas de *backoffice* tais como receção e confirmação de encomendas, armazenamento e devolução de medicamentos e verificação de prazos de validade. Isto permitiu um primeiro contacto com as atividades diárias, que são da responsabilidade da equipa, auxiliando na familiarização com os locais onde eram guardados os medicamentos e facilitando o processo nos futuros atendimentos. Para além disso, ainda em janeiro, houve a oportunidade de se observar atendimentos, cuja atividade é de extrema importância, uma vez que permitiu aprender o modo de utilização do sistema informático *Sifarma 2000* bem como a abordagem ao doente, ou seja, as questões que devem ser colocadas para que a dispensa possa ser a mais racional e adequada.

No mês de fevereiro, iniciou-se o atendimento com supervisão e, posteriormente, este passou a ser feito de forma autónoma. Durante este período, a maior dificuldade prendeu-se com o aconselhamento farmacêutico principalmente de produtos de saúde, em particular, os de dermofarmácia e cosmética, visto que existe uma diversidade de gamas no mercado, todas muito semelhantes. No entanto, foi uma etapa desafiante, uma vez que

o farmacêutico deve avaliar e decidir qual o melhor aconselhamento e produto para aquele utente mediante as queixas apresentadas. Ainda neste mês, foram dispensados pela primeira vez medicamentos de uso veterinário e medicamentos da classe dos psicotrópicos e estupefacientes, permitindo contactar com o diferente registo que se efetua para ambos.

Durante o mês de março, foram feitas as primeiras medições da glicemia, do colesterol total e da tensão arterial. Estas atividades proporcionaram uma maior proximidade com o doente, permitindo o esclarecimento de qualquer dúvida em relação aos resultados obtidos.

No mês de maio, contactou-se com o processamento de receituário e respetiva faturação. Para além disso, foi realizada uma formação interna à equipa sobre a higiene oral na qual se abordaram os problemas orais mais comuns como a gengivite, periodontite e cárie dentária, destacando o papel ativo do farmacêutico na promoção da saúde oral.

Por fim, é importante realçar que durante todo o período de estágio houve a oportunidade de assistir a várias formações. Na farmácia estas eram realizadas por delegados de determinadas marcas com o objetivo de auxiliar o farmacêutico a perceber em que situações aconselhar aqueles produtos ao doente. Para além disso, foi marcada presença nas três formações organizadas pela faculdade: “Preparação Individualizada da Medicação”, “Cuidados da Pele” e “Webinar – Mitos e desafios no tratamento da Alergia”. Acrescenta-se ainda a participação noutras formações quer em formato presencial quer online, nas quais a inscrição foi feita autonomamente, utilizando as plataformas “Learning to Care” da Pierre Fabre, a “Academia Perrigo” e “eLearning Artsana”.

3. Atividades desenvolvidas em Farmácia Comunitária

3.1 Atividade 1: Candidíase Vulvovaginal

O farmacêutico é um profissional de saúde responsável por fornecer informação científica, fidedigna e altamente fundamentada ao seu público-alvo. Deste modo, a indicação farmacêutica no tratamento de sintomas menores como a candidíase vulvovaginal é relevante no contexto de farmácia comunitária e, por isso, o objetivo desta atividade foi tornar a automedicação num processo mais responsável. Para este efeito, no Anexo 1 encontra-se o *flyer* publicado sobre o tema na página Facebook da farmácia e no Anexo 2, o que foi apresentado no televisor das senhas, com o propósito de captar a atenção das pessoas.

A candidíase vulvovaginal é a segunda causa mais comum de inflamação a seguir à vaginose bacteriana, sendo *Candida albicans*, que faz parte da microbiota vaginal normal, o agente patogénico mais frequente e responsável pela infeção [1-3]. Outras espécies também causadoras da infeção são a *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei* e *Candida parapsilosis* [2].

Esta patologia divide-se em complicada e não complicada. Por um lado, a não complicada caracteriza-se por episódios esporádicos de infeções leves causadas por *C. albicans* [1]. Por outro lado, a complicada caracteriza-se por sintomas graves, principalmente quando ocorre numa mulher com diabetes mal controlada, imunodeprimida ou grávida e, por isso, normalmente requer um tratamento mais prolongado [1,3-5].

A inflamação clínica ocorre quando há um desequilíbrio entre o hospedeiro e os microrganismos colonizadores [1], sendo que a sintomatologia da doença está associada a uma proliferação excessiva do fungo e penetração nas células epiteliais superficiais, promovendo uma resposta inflamatória [3].

Apesar de não haver um fator precipitante identificável, existem fatores de risco associados aos episódios esporádicos de candidíase vulvovaginal, entre os quais se destacam a gravidez, diabetes mellitus não controlada, imunossupressão, o uso de contraceptivos orais combinados, aumento dos níveis de estrogénio, relações sexuais orais frequentes e uso de roupa íntima sintética e justa [1-5]. Para além disso, o uso de antibióticos causa alteração na microbiota vaginal, pelo que aumenta a colonização por *Candida spp.* [1,4].

Quanto à incidência, esta aumenta em mulheres em idade fértil e diminui após a menopausa, à exceção de mulheres que fazem terapia de reposição hormonal [2,3].

Os sintomas mais comuns são ardor, prurido, edema e eritema vaginal e vulvar, acompanhados por secreção vaginal anormal e corrimento vaginal branco, grumoso, aderente às paredes vaginais e inodoro [1-4]. Além disso, pode-se verificar disúria e

dispareunia nos casos mais graves ^[1,2]. A intensidade dos sintomas é maior durante a semana anterior à menstruação ^[3].

Em relação ao tratamento, este depende se a infecção é complicada ou não complicada, sendo que o tratamento tópico ou o tratamento oral de dose única são eficazes em 90% dos casos não complicados. Os fármacos mais facilmente acessíveis são os antifúngicos tópicos da classe dos azóis, porém, são menos eficazes no tratamento de infecções causadas por outras espécies de *Candida*, que não *C. albicans* ^[1]. Existem vários antifúngicos orais e tópicos, sendo que alguns são MNSRM e que se encontram disponíveis para o tratamento da candidíase vulvovaginal não complicada. Relativamente aos mesmos, não se verificam diferenças de eficácia entre os vários fármacos tópicos e regimes de tratamento, bem como entre a via oral e a via tópica ^[3]. O tratamento a curto prazo com azóis tópicos é recomendado e os sintomas geralmente desaparecem após 2-3 dias ^[1]. Além do mais, apresentam menos efeitos adversos, podendo ainda proporcionar alívio mais rápido, devido às suas propriedades calmantes. No que se refere aos fármacos tópicos presentes em MNSRM, destacam-se o clotrimazol, disponível em creme vaginal 10 mg/g (1%) ^[3,6] ou 20 mg/g (2%) ^[3,7], em comprimido vaginal de 100 mg ^[3,8] e em cápsula mole vaginal de 500 mg ^[3,9], e o econazol, disponível em creme vaginal 10 mg/g (1%) ^[3,10] e em óvulos de 150 mg ^[3,11]. Apesar da maior comodidade da terapêutica oral, esta acarreta um maior risco de efeitos adversos, um maior tempo de tratamento em comparação com a terapêutica tópica e, em determinados casos, pode ser necessário a aplicação complementar de um creme antifúngico. Na ausência de superioridade de qualquer das formulações, fármaco ou via de administração, a escolha do tratamento deverá ter em consideração fatores como as preferências do doente, a experiência prévia com os fármacos, as interações, as contraindicações e o custo ^[3].

Como medidas comportamentais, é recomendado que haja um melhor controlo glicémico, uma escolha por contraceptivos hormonais que apresentem menores doses de estrogénio, o uso de roupa interior de algodão e manutenção de uma higiene íntima adequada ^[3].

Concluindo, a candidíase vulvovaginal não é uma infecção de notificação obrigatória e, devido à elevada taxa de autotratamento com MNSRM, torna-se difícil avaliar a incidência exata dessa infecção. Além disso, o diagnóstico é frequentemente baseado em sinais e sintomas, sem recorrer a testes que o confirmem ^[1]. Todavia, é necessário realçar que se não houver certezas de que se trata de uma infecção fúngica; se a sintomatologia for severa; se já se fez tratamento e não se verificou melhorias ou se se trata de uma pessoa grávida, diabética ou imunodeprimida, deve-se consultar um profissional de saúde antes de recorrer à automedicação ^[5].

3.2 Atividade 2: Indicação Farmacêutica na Obstipação

A Indicação Farmacêutica na obstipação é algo muito comum de ocorrer em contexto de farmácia comunitária, sendo que no dia-a-dia, os utentes procuram aconselhamento junto de profissionais de saúde como os farmacêuticos no intuito de satisfazer as suas necessidades. Com isto, no mês de fevereiro um utente dirigiu-se à farmácia e ao aproximar-se do balcão referiu que já não defecava há 3 dias e que havia um esforço excessivo envolvido. Para além disso, acrescentou que tinha feito uma alteração à alimentação recentemente e já tinha experimentado lactulose em xarope e não se tinham verificado resultados.

A obstipação caracteriza-se por uma menor frequência de defecação, presença de fezes duras ou sensação de defecação incompleta ^[12-15], maior esforço requerido durante a evacuação e desconforto abdominal, sintomas estes por vezes associados a alterações na alimentação. Para além dos hábitos alimentares inadequados, como o menor aporte de fibras e líquidos, fatores como o *stress* ou pouca atividade física também são possíveis causas de obstipação ^[12]. Esta também pode surgir como efeito adverso de determinados fármacos ^[12,15]. Quanto aos fatores de risco, estes incluem o sexo feminino, a população idosa, baixos níveis socioeconómicos ^[12,13], sedentarismo e polimedicação ^[12]. A identificação de sintomas de alarme, como a presença de sangue nas fezes, perda de peso repentina, náuseas, vômitos ou história familiar de cancro colorretal, é fundamental para a exclusão de uma situação mais grave ^[12,13].

Perante o cenário apresentado, a alteração da alimentação que é mencionada pelo utente é a causa mais provável dos sintomas de obstipação e, por esse motivo, primeiramente foram recomendadas medidas não farmacológicas como o maior aporte em fibras, maior ingestão de líquidos e a prática de exercício físico ^[12,14,16]. As fibras dietéticas, presentes em alimentos de origem vegetal não são digeridas e, por isso, vão absorver água e conferir volume às fezes, acelerando o trânsito intestinal ^[12,13]. Deste modo, a ingestão de alimentos como cereais integrais, leguminosas, frutos e legumes deve ser implementada na alimentação de um indivíduo obstipado ^[12,15]. No entanto, o aporte de fibras deve ser gradual, no máximo 35 g/dia ^[12-14], uma vez que em excesso causam dores abdominais, distensão abdominal e flatulência ^[12,14,15]. É de acrescentar que existem outras medidas que devem ser adotadas pelo doente tais como optar por uma postura correta que aumente a pressão intra-abdominal ^[15] e preferenciar a ida à casa de banho após as refeições ^[12,14,16], uma vez que é a altura em que se verifica um aumento pós-prandial da motilidade intestinal ^[12,16]. O efeito das fibras não é imediato, por isso, quando o aconselhamento não farmacológico não é suficiente para satisfazer as necessidades do utente, que no caso apresentado era o alívio rápido dos sintomas, pode-se recorrer ao uso de um laxante de forma ocasional ^[12,13,15].

Os laxantes são uma classe de fármacos que atuam no intestino ou no seu conteúdo, com o objetivo de aumentar a frequência de defecação ou promover o amolecimento das fezes, facilitando a sua passagem ^[12]. Existem 4 tipos de laxantes: expansores de volume, emolientes, osmóticos e estimulantes. No grupo dos **expansores de volume** incluem-se as fibras solúveis ou insolúveis como a metilcelulose, que absorvem água, amolecem as fezes e aumentam o volume fecal ^[12,14,15]. No entanto, não são recomendados no tratamento agudo, uma vez que demoram 3 dias a atuar ^[12,15]. Os laxantes **emolientes** como a glicerina, favorecem o amolecimento das fezes e, por isso, são mais benéficos em situações em que o objetivo é diminuir a sua consistência e, conseqüentemente, o esforço durante a evacuação ^[12]. Os laxantes **osmóticos**, como a lactulose, atraem água para o lúmen intestinal e aumentam a frequência de defecação ^[14,15]. Para além disso, são metabolizados por bactérias do cólon em ácidos orgânicos, que vão ter a função de estimular o peristaltismo intestinal ^[12,14]. Contudo, são mais indicados previamente a um procedimento diagnóstico e tal como os expansores de volume, o seu efeito não é imediato, logo não são os mais adequados para o alívio rápido dos sintomas ^[12]. Por fim, os laxantes **estimulantes** podem dividir-se em 3 grupos: os derivados antraquinónicos, os derivados do difenilmetano como o bisacodilo e o óleo de rícino ^[12]. O bisacodilo é um dos laxantes estimulantes mais conhecidos e utilizados, sendo que promove a motilidade intestinal ^[14,15], atua por aumento da secreção de água e eletrólitos no cólon e impede a reabsorção de água ^[13].

Tendo em conta os sintomas apresentados pelo senhor, o facto de já ter feito um laxante osmótico e por ter solicitado um alívio rápido dos sintomas, foi-lhe dispensado bisacodilo em supositório. Porém, alertou-se para os possíveis efeitos adversos mais comuns como diarreia, dor abdominal e irritação local ^[17,18]. Deste modo, os laxantes estimulantes devem ser utilizados por curtos períodos e apenas quando não se verificam melhorias com o uso de laxantes osmóticos e ingestão de fibras ^[12,14].

Em conclusão, a obstipação é um sintoma que tem um impacto significativo na qualidade de vida de uma pessoa ^[12,15]. Deste modo, faz parte do papel do farmacêutico tentar identificar a causa, fazer questões pertinentes e selecionar o laxante tendo por base os sintomas descritos, a velocidade de atuação pretendida e o custo, recorrendo, sempre que possível, à forma farmacêutica pela qual o utente tem preferência.

3.3 Atividade 3: Formação Higiene Oral

A manutenção da saúde oral é fundamental para o estabelecimento do bem-estar e qualidade de vida de um indivíduo, sendo que as doenças orais são um problema comum a toda a população ^[19]. Deste modo, foi realizada uma formação interna sobre higiene oral na qual se abordaram os problemas orais mais comuns como a gengivite, periodontite e cárie dentária e se salientou o papel ativo do farmacêutico na promoção da saúde oral, incluindo o aconselhamento sobre o uso correto dos produtos disponíveis no mercado, tendo como foco a prevenção da doença. No Anexo 3 encontra-se o documento que serviu de suporte à formação e no qual foram incluídas informações adicionais.

A placa bacteriana é uma fina camada aderente de bactérias que se acumula constantemente nos dentes, sendo que estas, após a ingestão de alimentos ou bebidas, produzem ácidos que podem desmineralizar o esmalte dentário, resultando em cáries e inflamação gengival. Quando a placa não é removida adequadamente, pode calcificar e se transformar em tártaro, tornando mais difícil a sua eliminação ^[20]. A formação de um biofilme microbiano na superfície dos dentes pode dar origem a diferentes padrões de sinais e sintomas de inflamação na gengiva, no entanto, a gengivite só se desenvolve quando a placa bacteriana permanece acumulada por dias ou semanas sem que haja a sua remoção. Sinais e sintomas clínicos comuns da gengivite incluem sangramento durante a escovagem, eritema e edema gengival e halitose, em casos avançados ^[21-23]. A inflamação gengival é considerada um pré-requisito para o desenvolvimento subsequente de periodontite e perda progressiva dos dentes, no entanto, a condição é reversível após a remoção efetiva da placa bacteriana ^[21,22,24,25]. Para além disso, existem vários fatores que podem influenciar o desenvolvimento do problema tais como a puberdade, a gravidez ^[21,22,25], o tabagismo, a má nutrição e a hipossalivação ^[21]. O tabagismo e a diabetes são considerados fatores de risco pertinentes para o desenvolvimento da periodontite ^[22,24,25]. Fumar prejudica a cicatrização de feridas, aumenta a produção de citocinas inflamatórias e promove a redução do fluxo sanguíneo gengival, pelo que pode mascarar os sinais e sintomas da doença ^[22]. Além disso, os fumadores tendem a responder menos eficazmente ao tratamento periodontal e apresentam maior risco de perda dentária. Em relação aos diabéticos, estes apresentam um maior risco de desenvolver doenças periodontais, principalmente quando a diabetes não é controlada ^[22,25].

Uma das consequências da doença periodontal é a perda dentária, que resulta da degradação progressiva do periodonto, incluindo o ligamento periodontal e o osso alveolar que normalmente ancoram os dentes. No entanto, a doença periodontal não é apenas uma condição oral, pois está associada a várias doenças sistémicas, como diabetes mellitus, doenças cardiovasculares e complicações na gravidez. Na gravidez as flutuações nos

níveis hormonais demonstraram promover uma resposta inflamatória, o que pode estar associado ao desenvolvimento de gengivite e posterior periodontite ^[25].

Relativamente à cárie dentária, esta ocorre quando as bactérias presentes na placa bacteriana metabolizam os hidratos de carbono fermentáveis da dieta, especialmente a sacarose, produzindo ácidos orgânicos que diminuem o pH da cavidade oral ^[26]. Além disso, a disbiose é influenciada não apenas pela produção de ácido, como também por fatores biológicos e não biológicos, incluindo idade, genética, estilo de vida, comportamento, dieta e condições socioeconómicas ^[26,27]. Uma dieta rica em açúcar é um fator de risco para cárie dentária ^[22,26], sendo que a prevenção da mesma depende da exposição ao flúor, do seguimento de uma dieta saudável e equilibrada, das práticas de higiene oral e medidas antibacterianas ^[19,22,26,27]. O flúor, quando aplicado topicamente, exerce ação anticariogénica através da inibição da desmineralização do dente, da promoção da remineralização ^[28] e da inibição da produção de ácido por bactérias sacarolíticas. Além disso, é capaz de inibir a enzima enolase, que é necessária para a quebra de dissacarídeos em ácido láctico ^[27]. Em relação à dieta, os alimentos que estimulam a secreção de saliva, como por exemplo o amendoim, têm efeito protetor contra a cárie ^[26].

No que se refere à população pediátrica, é recomendado iniciar a higienização antes da erupção dos primeiros dentes, uma vez que a colonização por bactérias cariogénicas pode ocorrer precocemente. No entanto, após a erupção do primeiro dente, a higiene oral deve ser realizada duas vezes ao dia com recurso a uma gaze, dedeira ou uma escova macia e um dentífrico contendo 1000-1500 ppm de fluoreto. É importante que uma dessas vezes seja após a última refeição. Outro facto em ter em consideração é que muitos medicamentos pediátricos contêm sacarose, o que pode aumentar o risco de cárie dentária, especialmente se a criança os tomar com frequência. Quando possível, é recomendado optar por formulações sem açúcar, principalmente se o tratamento for crónico, utilizar comprimidos em vez de xaropes ou administrar o medicamento junto com as refeições, sem comprometer a sua biodisponibilidade ^[19].

Concluindo, tanto a prevenção quanto a manutenção dos tecidos periodontais após o tratamento inicial dependem da habilidade e comprometimento do doente em remover de forma eficaz a placa bacteriana. Para isso, é necessário adotar medidas comportamentais em relação à escovagem, uso de fio dentário e colutório, bem como implementar hábitos de vida saudáveis, evitar o uso de tabaco e ter uma dieta equilibrada ^[22,25]. Uma das medidas inclui a implementação de antimicrobianos como a clorhexidina em produtos de higiene oral, retardando o crescimento das bactérias e o metabolismo dos açúcares ^[27]. Assim sendo, o farmacêutico pode intervir, promovendo essa mudança comportamental e aconselhando quais os melhores produtos para manter uma rotina oral saudável.

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar

1 – Contextualização do estágio curricular

O estágio realizou-se no Hospital Pedro Hispano, que se localiza na Rua de Dr. Eduardo Torres, 4464-513 Sra. da Hora, durante o período de 15 de maio a 14 de julho sob a orientação da Dr^a. Ana Rute Vaz. O hospital pertence à Unidade Local de Saúde de Matosinhos (ULSM), que também é constituída pelo Agrupamento de Centros de Saúde de Matosinhos. Este último abrange as unidades funcionais dos Centros de Saúde de Leça da Palmeira, Matosinhos, S. Mamede de infesta e Senhora da Hora, sendo que tem como objetivo a prestação de cuidados de saúde primários à população pertencente ao concelho de Matosinhos ^[29].

Os Serviços Farmacêuticos do hospital estão localizados no piso -1 e são constituídos por uma equipa multidisciplinar de Farmacêuticos, Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica, que trabalham em equipa de modo a garantir a qualidade e bom funcionamento dos serviços. Adicionalmente, existe o Departamento de Logística, composto por assistentes operacionais e assistentes técnicos administrativos. No que diz respeito à Direção Técnica, esta é da responsabilidade da Dr^a. Cristina Paiva e a gestão é assegurada, em parte, pelo Dr. Pedro Campos.

Os Serviços Farmacêuticos incluem várias secções nas quais o farmacêutico assume um cargo de responsabilidade: a Distribuição Individual Diária de Dose Unitária, a Unidade de Preparação de Citotóxicos, a Unidade de Preparação de Estéreis, a Unidade de Ensaios Clínicos e a Unidade de Farmácia de Ambulatório, que se localiza no piso 0. Atualmente, existem duas Unidades de Farmácia de Ambulatório, sendo que uma delas se encontra no Hospital de Dia e apenas se dedica à dispensa de fármacos relacionados com oncologia e hematologia. É de acrescentar que existem determinadas comissões tais como a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), Comissão de Controlo de Infecção e Resistência a Antibióticos e Comissão de Ética para a Saúde às quais o farmacêutico pode pertencer e assumir um cargo de responsabilidade.

Relativamente ao horário de funcionamento, durante os dias úteis a Dose Unitária opera entre as 8h-20h, a Unidade de Preparação de Citotóxicos entre as 8h30-15h30, a Unidade de Ensaios Clínicos entre as 8h30-16h30, a Unidade de Farmácia de Ambulatório entre as 8h45-16h e o Atendimento Interno entre as 10h-15h. No que diz respeito à Unidade de Preparação de Estéreis, esta unidade não apresenta um horário de funcionamento fixo, sendo dependente da existência de prescrições de preparações estéreis.

2 - Cronograma e sua explicação

Tabela 2. Cronograma das atividades realizadas em contexto de farmácia hospitalar.

Atividades	maio	junho				julho	
	15-31	1-2	5-9	12-16	19-30	3-7	10-14
Farmácia Ambulatório							
Atividade 1							
Ensaio Clínicos							
Preparação de Estéreis							
Dose Unitária							
Atividade 2							
Farmácia Ambulatório Oncológico							
Atividade 3							
Preparação Citotóxicos							
Atividade 4							
Departamento de Logística							
Distribuição Clássica							
Gestão							

Na **tabela 2** encontram-se destacadas as principais atividades desenvolvidas durante o período de estágio.

Durante as duas primeiras semanas de estágio, a Farmácia de Ambulatório foi a primeira unidade a ser frequentada, sendo que neste setor o farmacêutico é responsável por fazer a dispensa de medicamentos de uso exclusivo hospitalar de modo totalmente gratuito, através de prescrição eletrônica. Para além disso, é o dever do farmacêutico promover o uso racional do medicamento, a adesão à terapêutica e analisar possíveis interações medicamentosas com a medicação habitual do doente em situações de início da terapêutica. Para além disso, alertar sobre os efeitos secundários também é uma prática adotada pelo farmacêutico hospitalar nesta unidade, sendo que é da responsabilidade do mesmo notificar qualquer reação adversa mencionada pelo doente através do Sistema de Informação para registo e controlo de Reações Adversas a Medicamentos ^[30]. No que consta à Farmácia de Ambulatório do Hospital de Dia, esta trabalha da mesma maneira, variando apenas nos fármacos que são dispensados. Durante este período, foi realizada a Atividade 1 relativa à dispensa de um medicamento imunossupressor para tratamento da Alopecia Areata.

Relativamente à Dose Unitária, esta foi a unidade que foi mais frequentada ao longo do estágio e na qual se teve a oportunidade de observar a validação de prescrições

médicas, cuja atividade exige atenção e conhecimento. Esta tarefa do farmacêutico é de extrema importância, uma vez que é alvo de inúmeras intervenções farmacêuticas quer na deteção de posologias, formas farmacêuticas e vias de administração incorretas quer na utilização de medicamentos que são desnecessários para aquele doente, entre outras situações. Para além disso, relativamente aos medicamentos de circuito especial, foi realizado o controlo dos psicotrópicos e estupefacientes através da contagem diária e reposição de stock, bem como a preparação de hemoderivados mediante pedido de determinados serviços. Nesta unidade, foi realizada a Atividade 2 relativa à monitorização farmacocinética da vancomicina.

Nos Ensaios Clínicos, foi observado o circuito do medicamento desde a sua receção, armazenamento e identificação até à sua dispensa. Para além disso, o farmacêutico nesta unidade fica responsável por realizar devoluções, se necessário, e arquivar informação do medicamento experimental, que é confidencial.

Na Unidade de Preparação de Estéreis, foi observada a preparação de colírios de ceftazidima e vancomicina, aditivação de bolsas de nutrição parentérica quer para adultos quer para o serviço de neonatologia e preparação de bombas de morfina ou metoclopramida. É de realçar que para este tipo de preparações é necessário a elaboração da ficha de preparação, impressão dos respetivos rótulos e cálculos associados, que são alvo de dupla verificação por um outro farmacêutico.

Durante a primeira semana de julho, foi frequentada a Unidade de Preparação de Citotóxicos que é composta por três farmacêuticos e um técnico, responsável pela manipulação da preparação na câmara de fluxo laminar vertical acompanhado por um farmacêutico que realiza a dupla verificação. Dos restantes dois farmacêuticos, um fica encarregue de validar as prescrições médicas, assegurando com o enfermeiro responsável do Hospital de Dia uma ordem lógica de preparação para que haja uma maior rentabilização do tempo, enquanto o outro farmacêutico prepara os tabuleiros com o material clínico e fármacos necessários para a manipulação. Para além disso, este último fica responsável pela validação do rótulo e, posterior, libertação do produto para o Hospital de Dia.

Por fim, frequentou-se o Departamento de Logística, de modo a ter uma melhor perceção de como funciona o circuito de receção de encomendas e respetivo armazenamento e a Distribuição Clássica, no qual o técnico fica responsável pela realização das rotas dos diversos serviços, dispensa de medicamentos aos centros de saúde pertencentes à ULSM e preparação de pedidos eletrónicos. Para além disso, na unidade de gestão, acompanhou-se a realização de encomendas de medicação hospitalar mediante o método *Kanban* e a gestão de ruturas de stock.

3. Atividades desenvolvidas em Farmácia Hospitalar

3.1 Atividade 1: Tratamento com tofacitinib e terapêutica anti-bacilar

Na Unidade de Farmácia de Ambulatório, o farmacêutico encarrega-se de dispensar medicamentos para diversas patologias, tais como infeção pelo vírus da Imunodeficiência Humana, doenças inflamatórias intestinais crónicas como a Doença de Crohn e Colite Ulcerosa, hepatite B e C, artrite reumatoide, psoríase em placas, entre outras. Além disso, o farmacêutico tem a responsabilidade de incentivar à adesão terapêutica e motivar o utente a fazer questões para que as possa esclarecer devidamente. Neste sentido, no mês de maio, surgiu um utente que ia iniciar tratamento para a alopecia areata com tofacitinib, que é usado *off-label* nesta condição ^[31].

Como se tratava de um uso *off-label* como 1ª linha de tratamento, surge a necessidade de justificar à CFT a necessidade da sua utilização, para que a mesma possa dar o seu parecer positivo ^[32]. Neste sentido, o médico deve preencher um documento em que deve constar o fármaco que requer, para que indicação farmacêutica irá ser utilizado e respetiva justificação do seu uso naquele utente. Para além disso, deve indicar se a indicação farmacêutica consta no Resumo das Características do Medicamento (RCM) ou se é de utilização *off-label*, bem como deve fornecer fontes bibliográficas que sustentem o uso do fármaco para essa mesma indicação. No caso apresentado, o utente já possuía o parecer positivo por parte da CFT.

No seguimento deste atendimento, como se tratava do início de um tratamento, o farmacêutico questionou que outra medicação é que o doente fazia para averiguar a possibilidade de interações medicamentosas. Este reportou a sua medicação habitual e acrescentou que estava a fazer terapêutica anti-bacilar para a tuberculose. Segundo o RCM, a terapêutica antimicobacteriana nos doentes com tuberculose latente, com teste positivo, deve ser realizada antes de iniciar o tratamento com tofacitinib ^[33]. Para além disso, doentes com tuberculose latente que são submetidos a tratamentos anti-inflamatórios, incluindo o tofacitinib, apresentam um risco significativamente maior de desenvolver tuberculose ativa, uma vez que este fármaco facilita a replicação do *Mycobacterium tuberculosis* ^[34]. É de acrescentar que o tofacitinib interage com fármacos utilizados no tratamento da tuberculose como é o caso da rifampicina, que diminui o efeito do tofacitinib por ser indutor da CYP3A4, e da isoniazida, que aumenta o efeito do fármaco por ser inibidor da CYP3A4. Deste modo, é recomendado o ajuste de dose do tofacitinib bem como a cuidadosa monitorização aquando da sua utilização ^[35,36].

Assim, com o objetivo de se perceber qual seria a melhor opção, contactou-se o médico, relatou-se a informação obtida e juntos chegaram à conclusão de que o melhor era não dispensar o medicamento, aguardar o fim do tratamento da tuberculose e, posteriormente, iniciar tofacitinib, a fim de evitar as interações medicamentosas. Ainda

assim, reforçou-se a necessidade de monitorização do doente durante a terapêutica com o imunossupressor, devido ao possível risco de reativação da doença ^[37].

Concluindo, o médico agradeceu pela intervenção do farmacêutico, realçando a importância da partilha de informação entre profissionais de saúde para que a escolha da terapêutica seja sempre a mais segura e eficaz.

3.2 Atividade 2: Monitorização farmacocinética da vancomicina

A monitorização farmacocinética é uma ferramenta importante na prática clínica, que tem como objetivo otimizar a eficácia e segurança dos medicamentos. Assim, no Hospital Pedro Hispano é realizada esta monitorização para alguns antibióticos como, por exemplo, a vancomicina, gentamicina e amicacina, permitindo minimizar os riscos de toxicidade e estimar a dose mais adequada do fármaco, tendo em conta as características individuais de cada utente.

A vancomicina, um antibiótico glicopeptídico, é conhecida por apresentar atividade bactericida contra organismos gram-positivos, como *Staphylococcus aureus* e pneumococos, e atividade bacteriostática contra enterococos. Além disso, também demonstra eficácia no combate ao *Clostridium difficile* [38]. Atualmente, a vancomicina é um dos principais antibióticos usados para tratar infeções complicadas suspeitas de serem causadas por *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina, incluindo infeções nosocomiais [38-40].

Este antibiótico é excretado principalmente por via renal [38,40] e, sendo que a função renal diminui com a idade devido a alterações funcionais e estruturais, são necessários ajustes posológicos. Existem métodos utilizados para avaliar a função renal, como a equação de Cockcroft-Gault (CG), que estima a clearance de creatinina. No caso da população idosa, esta apresenta características que podem influenciar a interpretação de resultados, como o aumento de comorbilidades ou diminuição do estado nutricional. Além disso, os idosos podem apresentar menor massa muscular, o que resulta em níveis mais baixos de creatinina sérica. Se um valor de creatinina sérica reduzido for utilizado para estimar a função renal, isso pode levar a uma superestimação das doses necessárias, aumentando o risco de toxicidade [38].

A determinação da dose correta e do intervalo de administração depende de vários fatores, como o microrganismo envolvido na infeção e a sua suscetibilidade ao medicamento, o tipo e a gravidade da infeção, o peso do doente e a função renal [40]. Conforme as *guidelines* da Infectious Diseases Society of America, em indivíduos com função renal normal, é recomendada uma dose de vancomicina de 15 a 20 mg/kg de peso corporal a cada 8 a 12 horas. Para além disso, em determinadas situações, pode ser considerada uma dose de carga de 25 a 30 mg/kg [38-42], de modo a se atingir mais rapidamente a concentração alvo no estado estacionário [39,41] e evitar níveis subterapêuticos de vancomicina nas fases iniciais do tratamento [42]. No caso de existir comprometimento da função renal, os intervalos de dose devem ser estendidos para cada 24 horas ou mais [38]. No *UpToDate*, encontram-se as tabelas consultadas pelo farmacêutico para estimar a dose de vancomicina tendo em consideração o peso e a

clearance de creatinina do doente, de modo a validar a prescrição realizada pelo médico [40].

Quanto à monitorização, esta pode ser realizada tendo por base a determinação da razão entre a área sob a curva concentração-tempo de 24 horas (AUC_{24}) e a concentração inibitória mínima (CIM) ou através da determinação das concentrações séricas mínimas (vale) [38-41]. A AUC é uma medida que representa a exposição total de um doente a um fármaco ao longo de um determinado período [41]. As *guidelines* atuais estabelecem que uma relação $AUC_{24}/CIM \geq 400$ [38-42] é considerada um alvo preditivo para uma terapia bem-sucedida, no entanto, esta determinação torna-se menos comum devido à dificuldade envolvida e necessidade de *softwares* específicos. Por isso, como alternativa, os valores do vale são frequentemente utilizados como um marcador substituto [38,39]. Estes valores para adultos geralmente variam entre 15 e 20 $\mu\text{g/ml}$ [38-41], mas podem ser maiores ou menores dependendo da infeção, gravidade da doença e avaliação clínica. Em idosos, evidências sugerem que um vale $>15 \mu\text{g/ml}$ está associado a maiores taxas de nefrotoxicidade. Além disso, este valor, geralmente, é determinado antes da quarta dose de fármaco ser administrada e, se necessário, os ajustes são feitos de acordo com os resultados [38,40,42]. O desafio na monitorização por vale é garantir a precisão do tempo de amostragem, sendo que o ideal é que a medição seja obtida em cerca de 30 minutos antes da próxima dose, após alcançado o estado estacionário [39].

Relativamente às reações adversas associadas à vancomicina, destacam-se a nefrotoxicidade [38-40,42], ototoxicidade e as reações relacionadas com a infusão, incluindo a síndrome do homem vermelho [38,40].

No Hospital Pedro Hispano esta monitorização passa pelo preenchimento de um protocolo de monitorização farmacocinética onde se regista o serviço farmacêutico em que o doente está inserido, bem como os seus dados: nº processo, nome, data de nascimento, idade, peso, estatura e diagnóstico. Para além disso, assinala-se o fármaco a monitorizar, a dose e o intervalo de tempo de administração, bem como a data e hora do início da terapêutica. Acrescenta-se, ainda, antibióticos concomitantes, se for o caso, e outras informações relevantes. Posteriormente, recolhe-se informação das análises como os valores de creatinina sérica, proteína C reativa e concentrações séricas do fármaco (pico ou vale). Com os dados necessários, recorre-se à equação de CG e estima-se a clearance de creatinina, sendo que este valor é útil para que ao consultar as tabelas de apoio se possa estimar e perceber se a dose que o doente está a fazer é a mais adequada.

Concluindo, na prática clínica, o farmacêutico tem a responsabilidade de intervir nesta monitorização e o dever de contactar o médico caso verifique alguma incongruência. Deste modo, a monitorização de fármacos como a vancomicina é uma prática importante para maximizar a eficácia e segurança do medicamento.

3.3 Atividade 3: Precauções a ter com a Capecitabina

Na Farmácia de Ambulatório de Oncologia, o farmacêutico fica responsável por dispensar vários tipos de fármacos para os diversos tipos de cancro, deparando-se com a necessidade de informar o doente das principais precauções que deve ter no início do tratamento. Assim, no Anexo 4 encontra-se o documento de suporte sobre a Capecitabina que foi realizado e acrescentado à pasta partilhada da equipa dos farmacêuticos com o objetivo de facilitar a dispensa e garantir que o doente é informado dos principais cuidados a ter.

A capecitabina é um fármaco aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) como opção terapêutica de primeira linha em doentes com cancro colorretal metastático [43-46], em associação com oxiplatina [47] e em doentes com cancro gástrico avançado [44,45,47]. Além disso, é utilizada no tratamento adjuvante, após cirurgia, de cancro do cólon estadio III [44,47] e em monoterapia em doentes com cancro de mama metastático que são resistentes a regimes contendo antraciclina e paclitaxel, ou em casos em que o tratamento adicional com antraciclina é contraindicado [43,44,46,47]. Os regimes terapêuticos com capecitabina, seja em monoterapia ou em combinação com outros agentes também têm demonstrado benefícios no cancro da próstata, pâncreas, células renais e ovário [43].

A capecitabina é um pró-fármaco administrado por via oral, que é convertido no seu metabolito ativo, 5-fluorouracilo (5-FU), pela timidina fosforilase. É importante destacar que nas células tumorais e no fígado esta enzima apresenta-se em níveis mais elevados, permitindo que a capecitabina seja convertida em 5-FU nos locais onde a sua ação é necessária, direcionando, assim, a sua ação terapêutica para os tecidos tumorais [43,44,48]. A capecitabina está disponível em comprimidos de 150 mg ou 500 mg, e a dose calcula-se de acordo com a área de superfície corporal, variando de acordo com a patologia e condição do doente [43,44,49]. As informações do produto recomendam que os comprimidos sejam tomados nos 30 minutos que se seguem a uma refeição [43,44,46,49]. Essa orientação visa minimizar o desconforto gastrointestinal associado à administração, no entanto, a presença de alimentos pode reduzir a absorção do fármaco [43,44].

Relativamente aos efeitos adversos mais comuns associados à monoterapia com capecitabina, destacam-se a hiperbilirrubinemia [43,46,49], diarreia e a síndrome mão-pé [43,44,46,48]. Além disso, também foram relatados efeitos como mielossupressão [43,48], fadiga, dor abdominal, náuseas e vômitos [43,44,46,48]. No caso de ocorrência de efeitos adversos de grau 1 durante o tratamento com capecitabina, geralmente não é necessário reduzir a dose do medicamento. No entanto, para toxicidades de grau 2 ou superiores, é recomendada a interrupção da capecitabina até se atingir o grau 1 ou inferior. Nesses casos, a reintrodução do medicamento pode ocorrer numa dose de 100% a 50% da dose original, tendo em consideração a gravidade e a frequência do efeito. Para além disso, uma vez realizada a

redução da dose, não deve ser aumentada posteriormente. Caso ocorra o quarto episódio de toxicidade de grau 2, o terceiro episódio de toxicidade de grau 3 ou qualquer evidência de toxicidade de grau 4, a capecitabina deve ser descontinuada permanentemente [43,44,46].

A síndrome mão-pé é um efeito adverso cutâneo dependente da dose [45], conhecido também como eritrodisestesia palmo-plantar ou eritema acral induzido por quimioterapia e é caracterizado por graus. No grau 1, os sintomas incluem dormência, disestesia/parestesia, formiguelo, inchaço indolor, eritema ou desconforto nas mãos ou nos pés. O grau 2 caracteriza-se por um eritema doloroso e edema das mãos ou pés que interfere nas atividades diárias do doente e, por fim, no grau 3, surge ulceração, formação de vesículas, descamação húmida ou dor intensa nas mãos ou nos pés, incapacitando o doente de trabalhar ou realizar atividades do seu quotidiano [43,44,46,50].

Em relação às contraindicações, a capecitabina é contraindicada em caso de compromisso renal grave, ou seja, num doente com clearance de creatinina inferior a 30 ml/min antes do tratamento [43,44,46,49]; deficiência completa da enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD) [44,46,49]; compromisso hepático grave; gravidez e lactação e no tratamento recente ou simultâneo com brivudina, uma vez que promove a inibição da DPD, aumentando a toxicidade da capecitabina [44,49]. É recomendado aguardar um período de pelo menos 4 semanas após terminar o tratamento com brivudina antes de iniciar a terapêutica com capecitabina. No entanto, caso o tratamento com brivudina seja necessário após o uso de capecitabina, é seguro iniciar brivudina 24 horas após a última dose de capecitabina [44,46]. Nos doentes com disfunção renal moderada (ClCr 30-50 ml/min), recomenda-se uma redução de 75% da dose inicial que normalmente é administrada [44,46,49].

Quanto às interações fármaco-fármaco, para além da brivudina, não é recomendado que a capecitabina seja administrada concomitantemente com fármacos como a fenitoína, varfarina e alopurinol. Embora o mecanismo de ação da interação entre a capecitabina, fenitoína e varfarina não esteja bem esclarecido, acredita-se que esteja relacionado à redução da atividade das isoenzimas CYP2C9 pela capecitabina. Isto resulta no aumento das concentrações plasmáticas da fenitoína e da varfarina, sendo fundamental a sua monitorização e ajuste de dose [46,49].

Concluindo, a educação do doente sobre o uso adequado da capecitabina, a duração do tratamento e identificação dos seus principais efeitos adversos associados são aspetos essenciais, sendo que este reconhecimento permite um controlo rápido dos efeitos, evitando a evolução para situações mais graves. Para além disso, é crucial seguir o horário recomendado para a administração do medicamento e caso haja esquecimento, a dose não deve ser duplicada [46,49].

3.4 Atividade 4: Análise de um protocolo de quimioterapia no cancro gástrico

Durante o período frequentado na Unidade de Preparação de Citotóxicos e após contacto com os diversos protocolos de quimioterapia, foi imposto o desafio de tentar analisar um protocolo para o tratamento do cancro gástrico, com o objetivo de perceber se se tratava de uma terapêutica de 1ª linha e entender o porquê da necessidade de administração da pré-medicação listada. No Anexo 5, encontra-se disponível o protocolo fornecido e que serviu de suporte a esta atividade.

De acordo com as *guidelines* da European Society for Medical Oncology e da National Comprehensive Cancer Network, o tratamento padrão de 1ª linha para o cancro gástrico avançado e metastático envolve o uso de uma platina combinada com uma fluoropirimidina [51,52]. Para além disso, no cancro gástrico ocorre um aumento de expressão da proteína HER-2 [53], pelo que a associação do anticorpo monoclonal trastuzumab em indivíduos que expressam recetores HER-2 promove uma maior sobrevida [51,53]. No tratamento do cancro gástrico metastizado, o esquema terapêutico com trastuzumab é administrado a cada 3 semanas, iniciando com uma dose de carga recomendada de 8mg/kg de peso corporal, através de perfusão intravenosa durante 90 minutos. Após a dose de carga, é recomendado uma dose de manutenção de 6mg/kg de peso corporal, a ser administrada após 3 semanas da dose inicial, em intervalos, igualmente, de 3 semanas [54].

A cisplatina e a oxaliplatina são os fármacos de platina amplamente utilizados, enquanto as fluoropirimidinas, podem ser administradas via infusão, como o 5-FU, ou em formato oral, como é o caso da capecitabina. Apesar de alguns ensaios clínicos randomizados demonstrarem que tanto a cisplatina como a oxaliplatina são igualmente eficazes, a oxaliplatina é uma opção mais segura [51], uma vez que apresenta menor toxicidade em utentes idosos com idade superior a 65 anos [52]. Relativamente à escolha entre a infusão de 5-FU e a capecitabina oral pode depender do quadro clínico do doente, sendo a infusão preferida em casos de disfagia [51].

No que diz respeito à pré-medicação necessária, o trastuzumab pode conduzir a reações relacionadas com a perfusão, pelo que é possível utilizar uma medicação prévia como medida preventiva para diminuir a probabilidade de ocorrência desses eventos indesejados. Nesse sentido, os sintomas podem ser tratados com um analgésico/antipirético como, por exemplo, o paracetamol [54]. Quanto à terapêutica com cisplatina, existem precauções adicionais a ter em conta tais como a hidratação adequada quer antes quer após a administração. Daí a utilização do cloreto de sódio 0,9%, cloreto de potássio 7,45% e sulfato de magnésio 20% como pré e pós-hidratação. Para além disso, em situações em que a secreção de urina é inferior a 100 a 200 ml/hora mesmo após a hidratação, pode ser necessário realizar a diurese forçada. Nesse caso, se a função renal

estiver normal, pode-se recorrer à furosemida ^[55]. Como se trata de um tratamento de quimioterapia antineoplásica altamente emetizante, é necessário a associação de um antagonista dos recetores de serotonina, como o ondansetrom, um antagonista do recetor da neurocinina-1 (NK1) como o fosaprepitant e a dexametasona para a prevenção de náuseas e vômitos ^[56-58]. A ativação da via emética após o tratamento com certos agentes quimioterápicos envolve a libertação de diversos neurotransmissores, como dopamina, muscarina, colina, histamina, serotonina (5-HT) e substância P. A libertação de 5-HT ativa recetores 5-HT₃ nos neurónios vagais aferentes, estimulando o centro do vômito ^[58], sendo o ondansetrom responsável pelo bloqueio desses recetores e, conseqüente, início do reflexo ^[59]. Relativamente à substância P, esta liga-se aos recetores de NK1 na área postrema e trato solitário, transferindo o sinal para a zona de gatilho quimiorrecetora e centro do vômito ^[58]. O fosaprepitant é o pro-fármaco do aprepitant, que atua a este nível, bloqueando os recetores de NK1 ^[56,58]. Para além disso, a quimioterapia pode causar diversos níveis de destruição tecidual, sendo que essa destruição pode aumentar a produção de mediadores inflamatórios. Sendo a dexametasona um fármaco com propriedades anti-inflamatórias, vai inibir a síntese de prostaglandinas e reduzir a libertação de mediadores inflamatórios, explicando o seu efeito antiemético associados à quimioterapia ^[60,61].

Concluindo, após uma análise minuciosa do protocolo de quimioterapia, torna-se evidente que a sua eficácia é fundamentada na combinação cuidadosa de agentes quimioterápicos, posologias adequadas e intervalos específicos de administração. Para além disso, o protocolo reflete uma abordagem integrada e abrangente para o tratamento do cancro gástrico, procurando otimizar a resposta terapêutica e minimizar possíveis efeitos adversos. No entanto, é imprescindível salientar que cada indivíduo é único e pode responder de forma distinta ao tratamento. Deste modo, é fundamental adaptar a terapêutica às necessidades de cada pessoa, contribuindo para uma melhor qualidade de vida durante o processo de tratamento.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Espironolactona no tratamento da acne

1. Fisiopatologia da acne

A acne é uma doença inflamatória cutânea altamente prevalente, sendo que os adolescentes representam mais de 85% da população afetada. Além disso, esta condição pode estar associada a fatores como o estilo de vida, exposição a poluentes, fatores ocupacionais, climáticos ou psicossociais [62].

Relativamente à fisiopatologia da acne, são 4 os mecanismos envolvidos: **hiperseborreia e disseborreia, hiperqueratinização, proliferação microbiana** pelo *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) e **inflamação** [62-65]. A hiperseborreia corresponde ao aumento da produção de sebo e a disseborreia à alteração da composição do mesmo, sendo que estas alterações favorecem o crescimento de *C. acnes* e a formação do biofilme; promovem o processo inflamatório, e perturbam a função da barreira folicular [62]. A produção de sebo é induzida por diferentes recetores expressos pela glândula sebácea, tais como o recetor histamínico, o recetor androgénico, o recetor neuromodulador e o recetor da hormona libertadora de corticotrofina, sendo estes dois últimos ativados pelo stress [64].

Em relação ao mecanismo de hiperseborreia, que ocorre nos sebócitos (Figura 1), os androgénios são as hormonas mais importantes envolvidas, sendo que o aumento da 5- α -redutase nas glândulas sebáceas contribui para esta condição [63,65]. Para além disso, são capazes de estimular a síntese lipídica e a proliferação e diferenciação dos sebócitos [62,63], sendo que a sua ligação ao recetor androgénico, localizado no núcleo da célula, estimula a fosforilação da proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR). A mTOR forma o núcleo catalítico do mTORC1, que, por sua vez, ativa a proteína 1 de ligação ao elemento regulador de esterol (SREBP-1) e promove a lipogénese. Os androgénios também têm um papel na regulação negativa da via endógena de sinalização Wnt/ β -catenina. Desta forma, a expressão de genes-alvo da via Wnt/ β -catenina, como o c-MYC, é regulada positivamente, conduzindo à diferenciação dos sebócitos. Os sebócitos em diferenciação exibem um alto nível de recetores androgénicos e recetores ativados por proliferador de peroxissoma (PPARs) [62].

Além da sinalização por androgénios, a insulina e o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) desempenham um papel na fisiopatologia da acne, uma vez que ativam a cascata PI3K/Akt, aumentando o transporte nuclear da proteína *forkhead box O1* (FoxO1). Esta proteína induz a ativação da via da proteína quinase ativada por adenosina monofosfato, bloqueando a via de mTOR e, conseqüentemente, a síntese lipídica. Deste modo, a insulina e o IGF-1 aumentam a síntese lipídica por meio da inibição da atividade da FoxO1 [62].

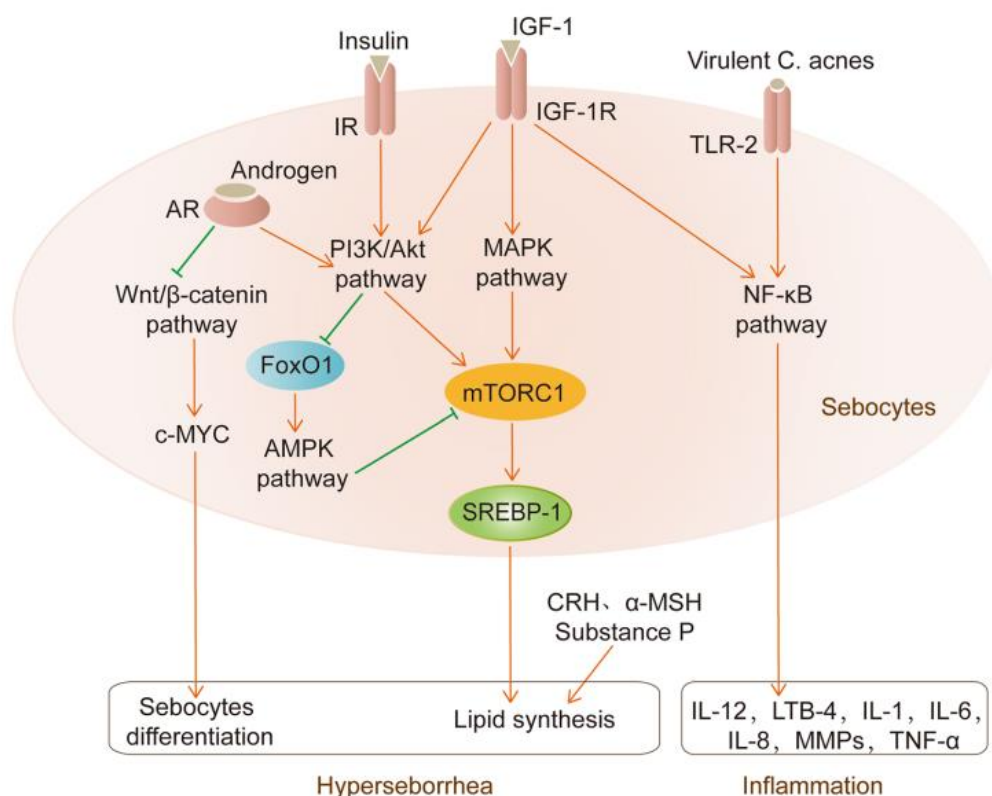


Figura 1. “Os principais processos patológicos que ocorrem nos sebócitos. AR: recetor androgénico; IR: recetor de insulina; IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; IGF-1R: recetor do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; TLR: recetor toll like; SREBP-1: proteína-1 de ligação do elemento regulador de esteróis; IL: interleucina, LTB 4: leucotrieno B4; MMPs: metaloproteinases de matriz; TNF: fator de necrose tumoral” [62].

Os principais processos patológicos que ocorrem nos queratinócitos são a hiperqueratinização, a descamação anormal e a produção de mediadores inflamatórios [62]. Quanto à resposta inflamatória, os receptores TLR-2, cuja expressão é altamente pronunciada em lesões de acne [63,64], e TLR-4 dos queratinócitos reconhecem a *C. acnes*, conduzindo à ativação de cascatas de sinalização, como a via NF-κB [62,63]. Posteriormente, formam-se as lesões inflamatórias, como pápulas, pústulas e nódulos [63,65]. O recetor *scavenger* CD36 expresso nos queratinócitos também está envolvido no reconhecimento da bactéria, pelo que o mesmo conduz à produção de espécies reativas de oxigénio, especialmente aniões superóxido, que vão causar inflamação [62]. Para além disso, as interleucinas IL-1, IL-8, IL-6 [62,63], IL-17, IL-23 [63], o fator estimulador de colónias de granulócitos e macrófagos [1], o TNF-α [62,63], as metaloproteinases de matriz (MMPs) e a β-defensina-2 humana são fatores envolvidos no processo fisiopatológico da acne [62].

Quanto ao microbioma da pele, este consiste no conjunto de microrganismos que reside no tecido cutâneo, sendo potencialmente influenciado quer por fatores externos quer por fatores internos. Qualquer modificação da composição natural do microbioma pode

conduzir a uma perturbação da barreira cutânea, desencadeando a ativação da imunidade inata e, conseqüentemente, inflamação [64].

C. acnes é uma bactéria comensal cutânea [62,63] presente quer em indivíduos com acne quer em indivíduos normais. No entanto, é importante realçar que é a perda da diversidade microbiana da pele, juntamente com a ativação da imunidade inata, que contribui para a condição inflamatória crónica [62]. No que diz respeito à resposta imune adaptativa induzida por *C. acnes*, os linfócitos responsáveis por essa resposta são as células T CD4⁺, em particular as células Th1 [62-64] e Th17 [62,64]. Os fatores de virulência secretados por *C. acnes* que promovem a degradação e inflamação do tecido hospedeiro são compostos por uma variedade de enzimas, incluindo lipases, proteases [62,63], hialuronato liase, endoglicoceramidasas, neuraminidasas e fatores quimiotáticos de baixo peso molecular [62]. As lipases, em particular, têm a capacidade de hidrolisar os triglicerídeos em ácidos gordos livres com efeito pró-inflamatório [62,63]. Além disso, as proteases e a hialuronato liase auxiliam na invasão de *C. acnes* por meio da degradação da matriz extracelular. Em consequência dessa degradação, células inflamatórias como células dendríticas, neutrófilos e monócitos infiltram-se na parede folicular, levando à progressiva disseminação da inflamação até à derme [62].

Outro processo patológico de *C. acnes* é a formação de um biofilme [62,64]. Um biofilme é um conjunto complexo de microrganismos envolvidos por uma substância polimérica extracelular, que regula o crescimento e metabolismo de microrganismos e confere resistência às células inflamatórias do hospedeiro e aos agentes antibacterianos [62].

No que se refere à inflamação, esta desempenha um papel importante no início, desenvolvimento e resolução da acne. A IGF-1 e a forma virulenta de *C. acnes* são os fatores mais importantes responsáveis por induzir uma resposta inflamatória. Após a estimulação de IGF-1, os sebócitos libertam citocinas e MMPs e recrutam células inflamatórias para a unidade pilossebácea. As MMPs são capazes de romper a membrana folicular, causando a libertação de ácidos gordos para a derme e dissolução da matriz extracelular. Além dos mediadores inflamatórios, os neutrófilos também intervêm na inflamação, aumentando a produção de peróxido de hidrogénio [62].

2. Espironolactona

Os diuréticos são uma classe de fármacos que promove o aumento do fluxo urinário por meio da excreção de sódio e cloreto na forma de NaCl, e água. Para além disso, desempenham um papel fundamental no tratamento da hipertensão arterial e de condições edematosas caracterizadas pelo acúmulo excessivo de líquidos no espaço extracelular, como insuficiência cardíaca, doença renal crónica, síndrome nefrótica e cirrose com ascite [66,67]. Os diuréticos podem ser classificados em três grupos com base na estrutura química

e principal local de ação no nefrônio: diuréticos tiazídicos, diuréticos da ansa e os diuréticos poupadores de potássio, como a espironolactona [67].

Os antagonistas dos recetores mineralocorticoides, como a espironolactona, inibem competitivamente a ligação da aldosterona ao recetor mineralocorticoide no túbulo contornado distal e nas células do ducto coletor [67-69]. Desta inibição resulta natriurese e retenção de potássio [67-70] (Figura 2), bem como o bloqueio de outros efeitos prejudiciais da aldosterona, ou seja, esta classe de fármacos é capaz de atenuar a disfunção endotelial, reduzir o tónus simpático e diminuir a resposta vasoconstritora à angiotensina II. Além disso, desempenham um papel na modulação do *remodelling* cardíaco e vascular [67].

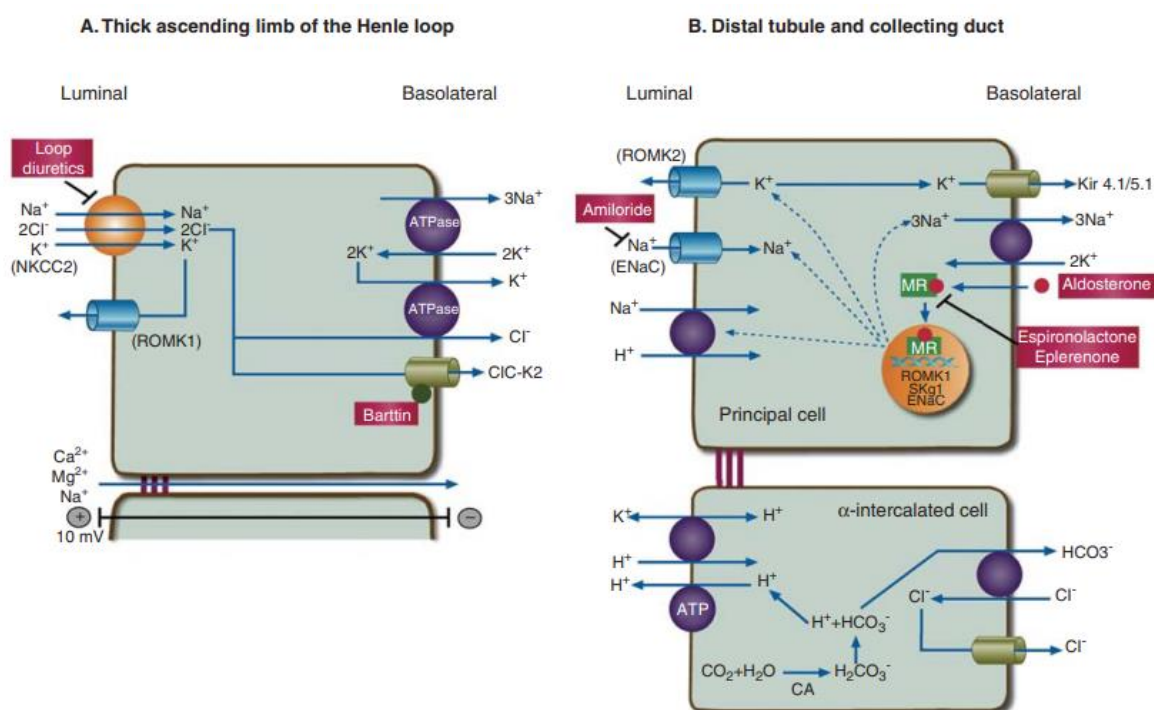


Figura 2. B: Mecanismo de ação da espironolactona – bloqueio do recetor mineralocorticoide [67].

2.1 Mecanismo de ação da espironolactona que fundamenta o uso no tratamento da acne

Uma proporção significativa dos androgénios circulantes é produzida pela glândula adrenal, testículos ou ovários, no entanto, estes também podem ser sintetizados na pele a partir de precursores adrenais inativos, como a desidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de DHEA (DHEA-S) e androstenediona. A conversão destes precursores adrenais inativos em androgénios potentes, como a di-hidrotestosterona (DHT) e testosterona, ocorre nas glândulas sebáceas, mediada por várias enzimas, incluindo a 3- β -hidroxiesteróide desidrogenase (3- β -HSD), a 17- β -hidroxiesteróide desidrogenase (17- β -HSD) e a 5 α -redutase (Figura 3). O primeiro passo na síntese de testosterona e DHT ocorre com a conversão da DHEA em androstenediona, sendo a enzima 3- β -HSD responsável por essa etapa. Posteriormente, ocorre a conversão da androstenediona em testosterona, mediada

pela enzima 17- β -HSD. Entre as várias formas de 17- β -HSD, as isoenzimas tipo 2 e tipo 5 parecem ser as mais ativas nas glândulas sebáceas. Por fim, a testosterona pode ser convertida em DHT, que é 5-10x mais potente, pela 5 α -redutase ou em estrogénios de menor potência por meio da enzima aromatase. A 5 α -redutase é particularmente relevante em patologias como a acne, calvície masculina e hirsutismo, sendo que existem duas principais formas dessa enzima: a tipo 1 e a tipo 2. A forma tipo 1 é que se encontra em maiores concentrações nas glândulas sebáceas, na pele do rosto e no couro cabeludo [71].

Relativamente à espironolactona, esta exerce atividade antiandrogénica, tornando possível a sua utilização *off-label* em várias condições dermatológicas, incluindo a acne [66,68,72]. Este fármaco inibe competitivamente a ligação da DHT e da testosterona ao recetor androgénico da pele [62,68,71-73]. Como resultado dessa inibição, verifica-se uma menor produção de sebo e uma redução da inflamação [66,71]. Além disso, diminui a atividade da 5 α -redutase, que é uma enzima expressa em grandes quantidades nas glândulas sebáceas e responsável por catalisar a testosterona em DHT, logo, o que se verifica é uma menor produção de sebo [71,73]. Outro mecanismo envolvido é o aumento da expressão da globulina de ligação a hormonas sexuais (SHBG) [62,66,71], reduzindo a quantidade de testosterona livre circulante [71,73], uma vez que a SHBG liga-se com maior afinidade à testosterona. Como resultado, verifica-se a redução da produção de sebo e melhoria das lesões acneicas. Por fim, a espironolactona diminui a atividade da enzima 17- β -HSD tipo 2 e, conseqüentemente, a conversão da androstenediona em testosterona [71].

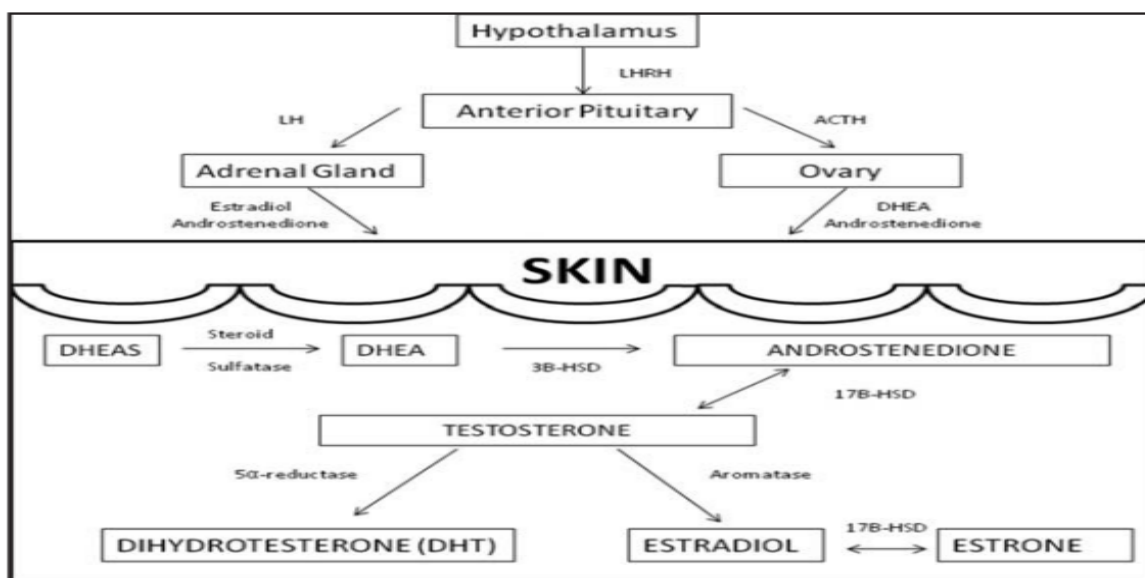


Figura 3. “Metabolismo das hormonas esteroides” [71].

2.2 Efeitos adversos

Tratando-se de um diurético poupador de potássio, a espironolactona confere uma predisposição à hipercalcemia e hipotensão. Para além disso, irregularidades menstruais, náuseas, diarreia, sensibilidade mamária, fadiga e tonturas são as reações adversas frequentemente relatadas [72,73]. Em determinados casos, também se pode verificar um risco aumentado de sangramento gastrointestinal com o uso de doses mais elevadas de espironolactona. Deste modo, a monitorização dos eletrólitos e da pressão arterial antes e durante o tratamento com espironolactona é uma prática a adotar. Nos indivíduos que apresentem um risco aumentado de hipercalcemia, os eletrólitos devem ser monitorizados 1 semana após o início do tratamento, mensalmente durante 3 meses e, posteriormente, em intervalos de 3 meses. Os sintomas de hipotensão postural devem ser questionados e, se sintomáticos, a pressão arterial deve ser medida regularmente [72]. Apesar dos efeitos adversos mencionados, estes são dependentes da dose e, na maior parte dos casos, são bem tolerados [74-76]. Para além disso, o uso concomitante de contraceptivos orais combinados (COCs) reduz significativamente a incidência de anormalidades menstruais [75].

2.3 Espironolactona versus outros agentes utilizados no tratamento da acne

As orientações atuais para o tratamento da acne recomendam a utilização combinada de agentes tópicos em casos leves a moderados e reservam o uso de terapias sistémicas para casos graves ou que não respondem aos tratamentos convencionais. Na prática clínica, em determinados casos a utilização exclusiva de tratamentos tópicos pode não ser eficaz o suficiente, por isso, a terapia sistémica pode ser necessária como complemento à terapia tópica para produzir resultados satisfatórios [73].

Devido ao crescente risco de resistência aos antibióticos, as atuais diretrizes recomendam limitar o uso de antibióticos orais a um período máximo de 3 a 4 meses [77,78]. Embora o uso de antibióticos orais para acne tenha diminuído, estes ainda são frequentemente prescritos para o tratamento da acne moderada a grave [77], com muitos ciclos de tratamento excedendo 6 meses de duração [78]. Para além disso, estes não intervêm na síntese de sebo [75].

Quanto à isotretinoína, esta é normalmente prescrita para indivíduos que não obtiveram resultados satisfatórios com os tratamentos convencionais, incluindo antibióticos sistémicos, e para indivíduos com acne severa. Os efeitos colaterais comuns da isotretinoína incluem infeções secundárias da pele, desequilíbrios lipídicos, dores musculares e articulares, secura da pele e dos tecidos mucosos, e queilite. É importante lembrar que a isotretinoína possui propriedades teratogénicas, sendo, por isso, contraindicada em mulheres grávidas [77].

Relativamente à terapia hormonal, esta pode levar mais tempo para apresentar resultados em comparação com outros tratamentos e geralmente requer 3 a 6 meses de tratamento para alcançar eficácia. Existem duas principais categorias de terapias hormonais: os inibidores da síntese de androgénios e os antagonistas dos recetores androgénicos, sendo que nesta última classe se inclui a **espirolactona**, um agente comumente utilizado. Embora não seja aprovada pela FDA para o tratamento da acne, os médicos frequentemente prescrevem este fármaco quando o controlo da acne é insatisfatório com o uso de COCs, quando existem contraindicações para o uso de COCs, quando os utentes apresentam hipertensão concomitante ou enfrentam dificuldades financeiras para adquirir outros medicamentos aprovados no tratamento desta patologia [79]. Além disso, este fármaco é considerado uma possível alternativa às *guidelines* que recomendam a administração de antibióticos orais, nomeadamente da classe das tetraciclina, para tratamento crónico de acne moderada a grave, uma vez que reduzem o risco de resistência a antibióticos e proporcionam melhoria clinicamente relevante na acne [68,74]. É um fármaco considerado seguro e bem tolerado, não é fototóxico e não exige monitorização em mulheres saudáveis com menos de 45 anos [74]. A sua dose pode variar entre 50 a 200 mg por dia [71,79].

3. Experiência clínica no uso de espirolactona no tratamento da acne

O tratamento com agentes com propriedades antiandrogénicas para acne geralmente é utilizado como uma opção de tratamento sistémico de segunda ou terceira linha [80].

Embora haja uma limitação de ensaios randomizados que avaliam a eficácia da espirolactona no tratamento da acne, existem estudos observacionais que fornecem suporte para a sua eficácia nesta condição. Por exemplo, um estudo descritivo observacional entre 2008-2019 foi conduzido com 403 mulheres adultas que receberam tratamento com espirolactona para acne, no qual mais de 75% das pacientes apresentaram uma melhoria na patologia. Nessa população, a dose mais eficaz de espirolactona foi de 100 mg por dia ou superior [81]. Outro estudo realizado incluiu 395 indivíduos tratados com uma dose de 100 mg por dia de espirolactona, sendo que após uma duração média de tratamento de 13 meses, 66,1% dos pacientes alcançaram uma resposta completa e 85,1% tiveram uma resposta completa ou parcial superior a 50% [72].

Uma revisão sistemática de ensaios randomizados e séries de casos obteve evidências de baixa qualidade, mas estatisticamente significativas, de que uma dose de 200 mg por dia reduz efetivamente o número de lesões e inflamação [75]. No entanto, também existem estudos que reportam falta de evidência quanto à eficácia da espirolactona no tratamento da acne. Numa revisão sistemática é mencionado um estudo (Walton 1986) em que se verifica uma redução na produção de sebo com a aplicação tópica de

espironolactona a 3% comparativamente com o seu metabolito canrenona a 3%. No entanto, é importante destacar que nenhum tratamento demonstrou resultados significativos na diminuição da severidade da acne. Para além disso, o estudo apresentou alguns viés, tais como o tamanho reduzido da amostra, composto por apenas 11 mulheres; uma duração de tratamento de apenas 2 meses e um amplo intervalo de confiança [82].

Embora existam estudos que comprovem a eficácia clínica da espironolactona no tratamento da acne, é importante destacar que a evidência de alta qualidade para o uso oral deste medicamento em mulheres adultas é escassa. No entanto, isto não significa que o medicamento seja ineficaz [75,80], apenas que são necessários mais estudos [82]. A espironolactona também tem sido estudada em combinação com outras terapias para acne, incluindo retinóides tópicos e formulações de COCs que contêm drospirinona [79]. Diversos estudos indicam que a espironolactona tem eficácia semelhante a outros tratamentos antiandrogénicos para acne, incluindo flutamida, finasterida, cimetidina e COCs [72,75]. Além disso, constitui uma opção de tratamento alternativa, eficaz e de baixo custo [72].

4. Conclusão

Apesar da variedade de opções terapêuticas existentes, o tratamento para a acne apresenta limitações tais como questões de tolerabilidade, resistência antimicrobiana, altos custos associados e necessidade de monitorização adicional [78].

Os objetivos do tratamento da acne são eliminar as lesões ativas, prevenir novas lesões, reduzir o risco de cicatrizes e minimizar o impacto psicossocial. É importante destacar que o tratamento deve ser individualizado, tendo em consideração a apresentação clínica e a morfologia das lesões. Além disso, incluir o doente na tomada de decisão é fundamental, pois promove confiança, melhora a adesão terapêutica e aumenta a satisfação do mesmo em relação aos resultados obtidos. Por isso, cada caso deve ser cuidadosamente avaliado e discutido em conjunto com o utente, a fim de encontrar a abordagem terapêutica mais adequada [65].

Relativamente à espironolactona, esta pode oferecer benefícios adicionais no tratamento quando utilizada em conjunto com COCs e constitui uma opção mais económica em comparação com a isotretinoína. Assim, a terapia antiandrogénica é considerada segura e eficaz no tratamento da acne vulgar em adultos. No entanto, a escolha do tratamento deve ter em consideração a preferência do indivíduo, o custo e as características individuais, uma vez que as diferenças de eficácia entre as formulações não variam significativamente [79].

No que diz respeito a perspetivas futuras, os tratamentos biológicos, especificamente, direcionados para IL-1, IL-17, IL-23 e TNF- α , surgem como possíveis novas abordagens

no tratamento da acne grave e condições relacionadas. Além disso, anticorpos biológicos direcionados a IL-6, MMPs, IGF-1 e células B são considerados futuras estratégias promissoras para a prevenção e tratamento de cicatrizes associadas à acne. Deste modo, é importante considerar os principais fatores etiológicos da doença, incluindo a hiperseborreia, hiperqueratinização, bactérias relevantes, inflamação e mecanismos envolvidos na cicatrização e regeneração da pele para que futuras abordagens terapêuticas possam trazer avanços significativos no controle da acne e melhoria dos resultados clínicos ^[63].

Tema 2 – Estatinas aumentam o risco de desenvolver diabetes?

1. Diabetes mellitus

A diabetes mellitus é um conjunto de alterações metabólicas que tem como característica uma hiperglicemia na ausência de tratamento. Relativamente à diabetes mellitus tipo 2 (DM2), esta tem subjacentes mecanismos de resistência à insulina, caracterizada pela diminuição da captação periférica de glucose e o aumento da produção de glucose hepática. Além disso, o aumento dos níveis de ácidos gordos livres e o acúmulo de metabolitos lipídicos intermediários contribui para intensificar a produção de glucose, reduzir a sua utilização periférica e comprometer a função das células β pancreáticas [83].

A incidência de DM2 relacionada ao uso de estatinas pode ser avaliada por meio de diferentes índices e critérios clínicos. Um critério comum para o diagnóstico de diabetes é a medição dos níveis de glucose em jejum, sendo considerado positivo quando os valores são iguais ou superiores a 126 mg/dl. No entanto, para que haja a confirmação do diagnóstico, são necessários dois resultados de glucose em jejum ≥ 126 mg/dl em testes realizados em momentos separados, aproximadamente com um intervalo de 6 meses, ou apenas um resultado acima desse valor quando os testes são menos frequentes do que a cada 6 meses. Embora a medição dos níveis de glucose em jejum seja um método rápido, acessível e amplamente disponível, é importante realçar que pode haver ocorrência de falsos positivos ou negativos. Assim, outra abordagem de diagnóstico de DM2 é a avaliação da hemoglobina glicada (HbA_{1c}). A HbA_{1c} é uma forma de hemoglobina que se liga quimicamente à glucose, refletindo os seus níveis médios no sangue ao longo do tempo. O critério habitual para o diagnóstico de DM2 é quando a HbA_{1c} apresenta um valor $\geq 6,5\%$. Apesar da avaliação da HbA_{1c} contribuir para o diagnóstico de DM2, esta não fornece informações detalhadas sobre a causa subjacente da hiperglicemia, ou seja, a resistência à ação da insulina no transporte de glucose do sangue para os tecidos [84].

2. Estatinas

As estatinas são uma classe de fármacos utilizada, juntamente com a dieta e exercício físico, para tratar a hipercolesterolemia, reduzindo os níveis de colesterol total, colesterol LDL (c-LDL) e triglicérides e, ao mesmo tempo, aumentam os níveis de colesterol HDL (c-HDL) [85,86]. Estas atuam através da inibição da enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, causando uma alteração conformacional na estrutura da enzima. Deste modo, impedem a ligação da HMG-CoA e, consequente conversão em mevalonato, cuja etapa é crucial para a síntese de colesterol [84], pelo que as estatinas são amplamente recomendadas pelas *guidelines* como terapêutica de primeira linha para a prevenção de doenças cardiovasculares [84,85,87,88]. Embora a inibição reversível e

competitiva da HMG-CoA redutase seja o principal mecanismo de ação das estatinas, estas também têm sido associadas a diversos efeitos pleiotrópicos, como melhoria da função endotelial, estabilização de placas ateroscleróticas, redução do stress oxidativo e atividade anti-inflamatória, pelo que reduzem os níveis de proteína C reativa e outros mediadores pró-inflamatórios ^[87]. Esta classe de fármacos possui uma porção molecular estruturalmente semelhante à HMG-CoA, permitindo-lhes competir com a molécula e inibir as reações de redução. Por meio deste mecanismo de ação, a via do mevalonato é inibida e, conseqüentemente, a síntese de colesterol (Figura 4). Além disso, a redução da síntese de colesterol promove o aumento da expressão de recetores LDL no fígado e nos tecidos periféricos, reduzindo os níveis de c-LDL da corrente sanguínea. Assim, o risco de doença cardiovascular também diminui ^[87].

As estatinas categorizam-se através da sua hidrofobicidade, sendo classificadas como estatinas hidrofílicas como a pravastatina e a rosuvastatina ou estatinas lipofílicas como a atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina e a sinvastatina ^[84,87]. A solubilidade e as propriedades farmacológicas são determinadas pelos grupos funcionais presentes no anel ligado à porção ativa da molécula. Embora ambas as classes de estatinas tenham como alvo a enzima HMG-CoA redutase, o mecanismo de inibição pela qual atuam é diferente. Por um lado, as estatinas hidrofílicas são mais eficientemente captadas pelo fígado através de transportadores de membrana ^[87]. Por outro lado, as estatinas lipofílicas difundem-se passivamente através da membrana hepatocelular. Além disso, as estatinas lipofílicas também têm a capacidade de se difundir em tecidos extra-hepáticos, o que pode justificar a maior incidência de efeitos adversos observados bem como a maior influência no desenvolvimento de DM2 ^[84,87]. No entanto, é importante mencionar que a rosuvastatina é uma exceção notável, uma vez que se trata de uma estatina hidrofílica que apresenta um perfil de atividade semelhante ao das estatinas lipofílicas ^[87].

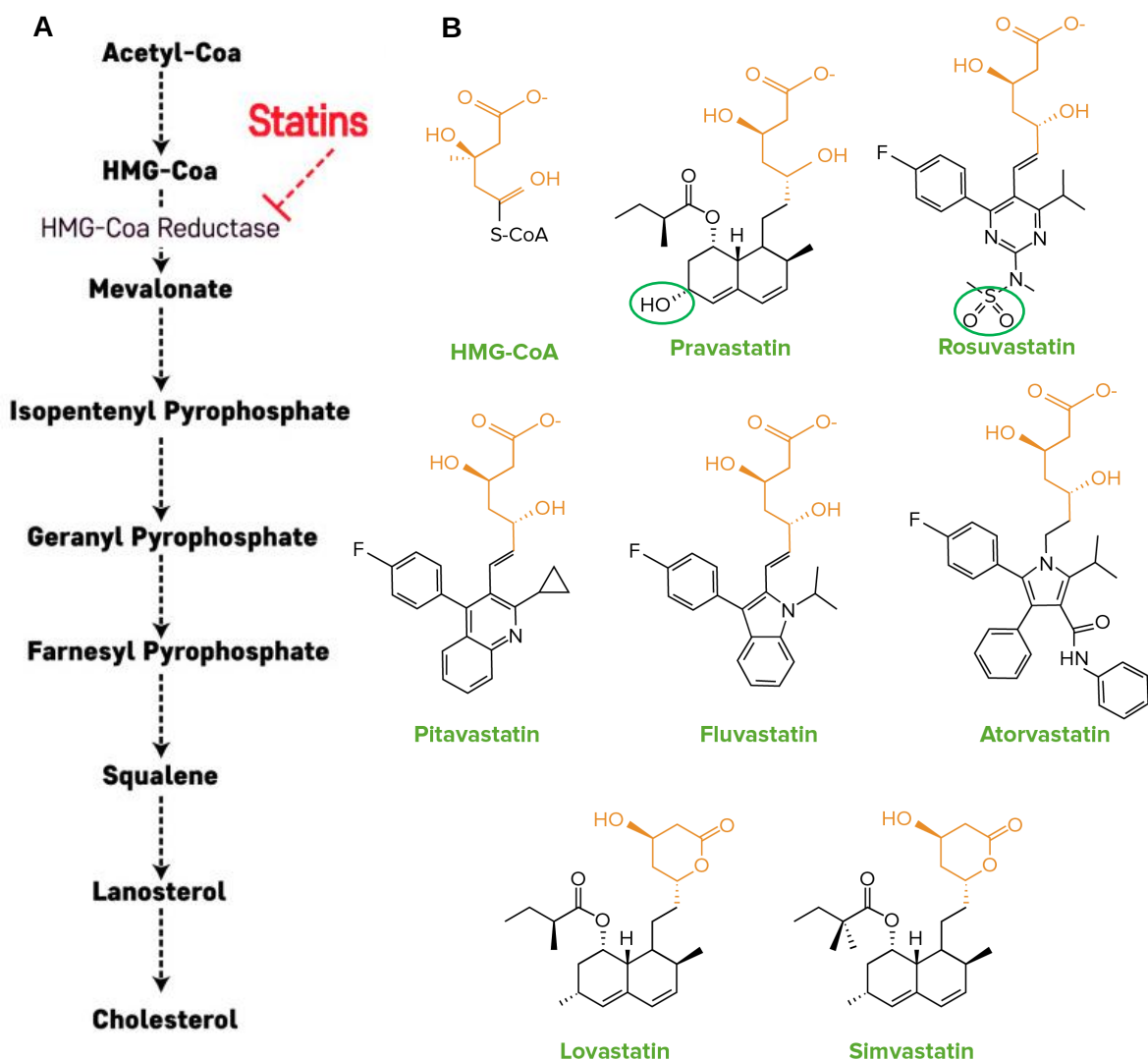


Figura 4. “Inibição da via do mevalonato e estrutura das estatinas. (A) A inibição da HMG-CoA redutase bloqueia significativamente a produção de mevalonato, um precursor necessário para a síntese de colesterol. (B) Estruturas moleculares da HMG-CoA e estatinas. A porção HMG-like, representada a laranja, mantém-se em todas as estatinas. Os substituintes polares da pravastatina e rosuvastatina estão representados a verde” [87].

3. Mecanismos

No geral, os mecanismos pelos quais o tratamento com estatinas pode induzir o desenvolvimento de DM2 ainda não são totalmente compreendidos, mas vários efeitos, tanto nos alvos específicos como fora deles, podem estar envolvidos. Um desses efeitos é a inibição da via do mevalonato [87,88], que conduz à redução de várias vias biossintéticas celulares, incluindo as relacionadas à homeostasia da glucose [87,89]. Estudos têm demonstrado que as estatinas podem interferir na via de sinalização da insulina, bem como regular negativamente o transportador GLUT-4 [87,88], que é um transportador de glucose dependente de insulina expresso principalmente no tecido adiposo, cardiomiócitos e

células musculares esqueléticas [87,89]. Outros efeitos incluem alterações nos ácidos gordos livres circulantes e nas hormonas adiponectina [84,87] e leptina, podendo comprometer o metabolismo da glucose. Além disso, as estatinas estão envolvidas no comprometimento da função das células β pancreáticas e das vias de sinalização do cálcio e interferem na maturação/diferenciação dos adipócitos (Figura 5) [87-90]. Relativamente à diminuição da sensibilidade à insulina, esta é observada com o uso da atorvastatina, sinvastatina e rosuvastatina. Quanto às duas primeiras estatinas mencionadas, relaciona-se com a capacidade que têm para difundir para o espaço intracelular e poder interferir nos processos celulares, diminuindo a secreção de insulina em resposta à glucose. No caso da rosuvastatina, apesar das suas propriedades hidrofílicas, a alta afinidade e eficiente transporte para dentro das células pode desempenhar um papel ativo no aumento do risco de desenvolvimento de DM2 [87].

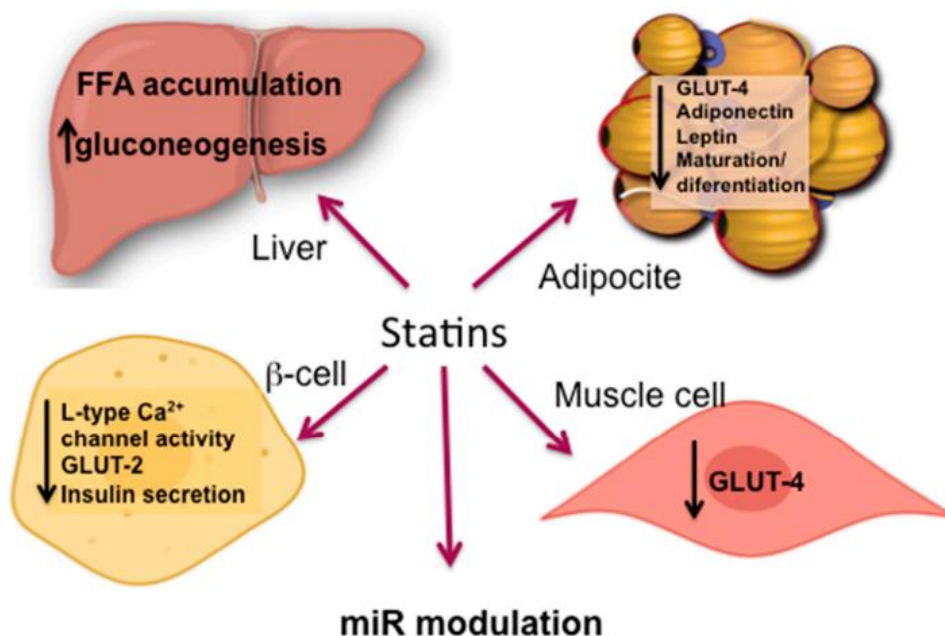


Figura 5. “Principais mecanismos das estatinas para o desenvolvimento de DM2” [87].

3.1 Mecanismos das estatinas nas células β pancreáticas

A glucose é captada pelas células β pancreáticas através do transportador GLUT-2, ativando a glicólise com posterior produção de ATP. Esse aumento de ATP conduz ao fecho dos canais de potássio e aumento da concentração de K^+ no interior da célula. Deste modo, o aumento de cargas positivas despoleta o mecanismo de despolarização da membrana plasmática com abertura dos canais de cálcio dependentes da voltagem. A entrada de Ca^{2+} é fundamental para a exocitose de insulina (Figura 6). Assim sendo, a manutenção da homeostasia do Ca^{2+} intracelular é essencial para garantir a secreção apropriada de insulina e preservar a integridade funcional das células β pancreáticas. Estudos indicam que a sinvastatina pode afetar negativamente a função das células β

pancreáticas, inibindo a atividade do complexo II mitocondrial, o que leva à diminuição dos níveis citosólicos de ATP e, conseqüentemente, afeta a regulação metabólica dos canais de Ca^{2+} tipo L [87].

Conforme mencionado anteriormente, a secreção de insulina pelas células β ocorre em resposta à captação de glucose através dos recetores GLUT, sendo o GLUT-2 a isoforma predominante. O que foi demonstrado em estudos é que o tratamento com atorvastatina e pravastatina inibiu a expressão de GLUT-2 de maneira dependente da concentração, comprometendo, assim, a captação de glucose para a célula. Para além disso, a inibição direta da via do mevalonato pelas estatinas reduz a concentração intracelular de isoprenoides, sendo estes essenciais para a modificação pós-traducional das proteínas G, que são uma classe de proteínas importante na regulação de uma ampla variedade de processos celulares. Assim, ao inibir a prenilação das proteínas G, poder-se-á estar a comprometer o processo de libertação de insulina em resposta aos níveis de glucose no sangue [87].

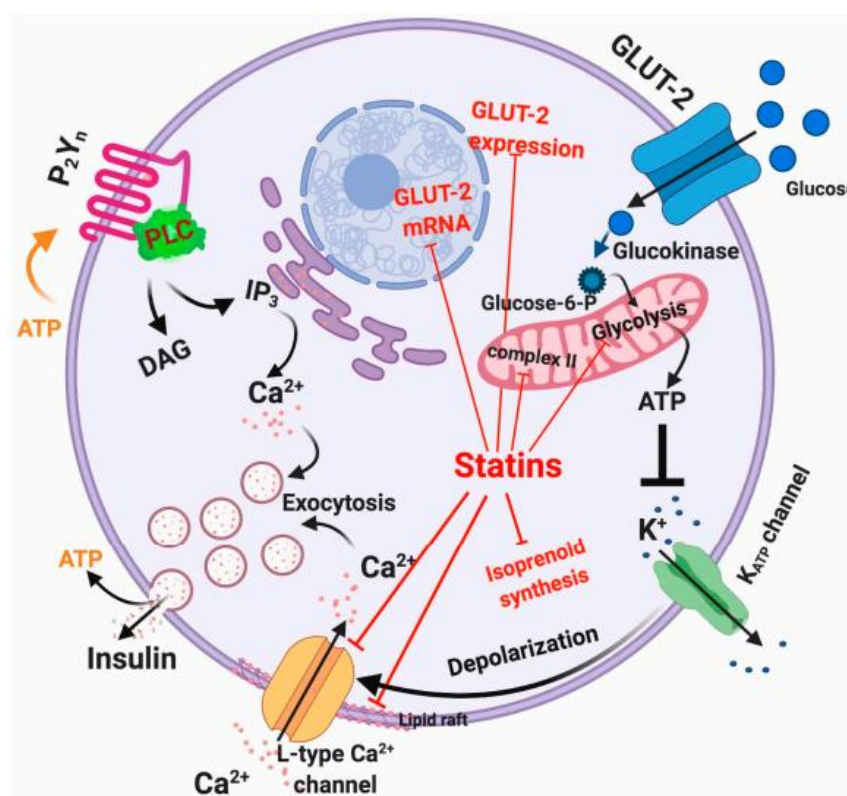


Figura 6. “Ações intracelulares das estatinas nas células β pancreáticas. As linhas vermelhas representam os mecanismos envolvidos” [87].

3.2 Mecanismos das estatinas no tecido adiposo

Ao nível dos tecidos adiposos, as estatinas reduzem a expressão de GLUT-4 [84,87,90], sendo que este mecanismo está relacionado com a inibição da síntese de isoprenoides. Pelo mesmo motivo mencionado no subtópico acima, ao inibir-se a síntese de

isoprenoides, a prenilação das proteínas G estará comprometida, sendo este processo importante para que ocorra a translocação de GLUT-4 através da ativação da via PI3K-Akt [87].

Outro mecanismo envolvido é interferência na diferenciação dos adipócitos, a qual é regulada por várias vias de sinalização e fatores de transcrição, como o recetor ativado por proliferadores de peroxissoma-gama e a proteína de ligação ao elemento CCAAT, cuja expressão é diminuída pelas estatinas. Deste modo, a interferência no processo de diferenciação dos adipócitos pode conduzir ao desenvolvimento de resistência à insulina [87].

3.3 Mecanismos das estatinas no **tecido músculo-esquelético**

Para além do mecanismo de interferência na translocação de GLUT-4, tal como referido nos mecanismos que ocorrem no tecido adiposo, estudos mencionam a hipótese de as estatinas promoverem o acúmulo de ácidos gordos livres através do aumento de Acetil-CoA, uma vez que inibem a HMG-CoA redutase. Esse aumento nos níveis de ácidos gordos livres está associado a resistência à insulina [84,87].

3.4 Mecanismos das estatinas no **fígado**

O fígado possui um papel central na homeostasia da glucose e é altamente sensível à insulina. Evidências recentes sugerem que o tratamento com estatinas está associado a um pior controlo glicémico no fígado, resultando no aumento dos níveis de glucose em jejum no sangue. Além disso, estudos indicam que as estatinas podem estimular a gluconeogénese através da ativação de enzimas como a fosfoenolpiruvato carboxicinas e glucose-6-fosfatase. Deste modo, o aumento da gluconeogénese hepática contribui para a hiperglicemia e consequente resistência à insulina [87].

4. Experiência Clínica

Apesar das estatinas geralmente serem consideradas seguras e bem toleradas, diversos estudos observacionais, estudos clínicos e meta-análises indicaram uma possível associação entre o uso de estatinas e o aumento do risco de desenvolvimento de DM2 [87,89].

A primeira análise prospetiva dos efeitos das estatinas na incidência de DM2 foi através do estudo "*The Justification for the Use of Statin in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)*", que demonstrou um pequeno aumento, porém significativo, na incidência de diabetes em doentes submetidos ao tratamento com rosuvastatina 20 mg/dia em comparação com o grupo placebo, ao longo de uma média de 1,9 anos [87-89,91]. Durante esse período de tratamento com rosuvastatina, foi constatada uma notável redução de 44%

nos eventos cardíacos. No entanto, houve um aumento significativo de 26% no desenvolvimento de DM2 ^[88]. Além disso, uma análise adicional realizada após o estudo JUPITER demonstrou que os participantes com um ou mais fatores de risco (índice de massa corporal elevado, glicemia em jejum alterada ou HbA_{1c} aumentada) apresentavam um maior risco de DM2 do que aqueles sem fatores de risco ^[87]. Diversas meta-análises indicam que o risco de DM2 associado ao uso de estatinas varia consoante a classe e a dose da estatina ^[87,88]. De acordo com a meta-análise conduzida por Navarese *et al.*, que incluiu 17 ensaios clínicos, verificou-se que a pravastatina apresentou o menor risco de desenvolvimento de DM2 ^[92]. No entanto, a administração diária de rosuvastatina 20 mg demonstrou um aumento significativo de 25% no risco em comparação com o placebo, enquanto a atorvastatina 80 mg/dia apresentou um risco aumentado de 15% ^[88,93]. Outra meta-análise recente revelou que a atorvastatina de 80 mg apresenta o maior risco de desenvolvimento de DM2, seguida pela rosuvastatina e pela sinvastatina de 80 mg ^[87,89,94]. Numa meta-análise que incluiu 20 estudos observacionais analíticos (2 estudos caso-controle e 18 estudos de coorte), demonstrou um risco de 44% de DM2 aquando da utilização de estatinas comparativamente ao placebo, sendo a rosuvastatina e a atorvastatina os fármacos com maior risco relativo associado, 1,61 e 1,49, respetivamente ^[89].

As evidências disponíveis indicam que o uso de estatinas está associado a um aumento no risco de desenvolvimento de DM2, porém, a magnitude desse efeito varia entre os estudos, incluindo diferenças entre ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais ^[92]. Apesar destes resultados, é necessário mencionar que os estudos podem apresentar viés, tais como viés de seleção ou de seguimento, que podem comprometer e subestimar os resultados. Para além disso, o período de *follow-up* relativamente curto ou a possibilidade de encerrar prematuramente o estudo após a confirmação dos benefícios, pode limitar a deteção de condições crónicas como a diabetes. Assim, os estudos observacionais destacam-se em relação aos ensaios clínicos randomizados porque incluem um número significativamente maior de participantes e acompanham os indivíduos durante mais tempo. Essa abordagem mais abrangente aumenta consideravelmente a probabilidade de detetar condições fisiopatológicas, especialmente as que podem demorar vários anos para se manifestarem ou serem identificadas, como é o caso da DM2. No entanto, os estudos observacionais também podem apresentar viés, como é o caso do viés de deteção ou diagnóstico, que ocorre quando determinado fenómeno é mais suscetível de ser observado num grupo específico de participantes do estudo. Neste contexto, é possível especular que os indivíduos que apresentam terapêutica com estatinas têm maior probabilidade de serem submetidos a

avaliações clínicas regulares, o que pode aumentar a probabilidade de serem diagnosticados com doença ^[89].

5. Conclusão

Concluindo, o risco de desenvolvimento de DM2 é mais pronunciado em doentes mais velhos ^[90,92], que estão a receber terapêutica com estatinas e apresentam outras comorbilidades como a presença de fatores de risco cardiovasculares ^[84,88,92], hiperglicemia intermédia, múltiplos componentes da síndrome metabólica ^[84,91,92,95], padrões alimentares predisponentes, estilo de vida sedentário, fatores psicossociais e história médica prévia ^[87]. Num estudo realizado, os indivíduos que apresentavam nenhum ou 1 fator de risco, a incidência de DM2 foi semelhante entre aqueles que receberam altas doses e doses moderadas de estatinas. No entanto, nos doentes que expressavam 2 a 4 fatores de risco, a incidência de DM2 foi maior no grupo de dose alta, atingindo 14,3%, em comparação com 11,9% no grupo de dose moderada. Relativamente à influência associada ao tipo de estatina, evidências indicam que nem todas afetam o metabolismo da glucose da mesma maneira. Algumas estatinas reduzem ou, pelo menos, não aumentam o risco de DM2, como é o caso da pravastatina ou pitavastatina ^[84]. Para além disso, estudos verificaram que o tratamento com pravastatina 40 mg/dia foi associado a um menor risco de DM2, enquanto o uso de rosuvastatina 20 mg/dia e atorvastatina 80 mg/dia demonstrou um maior risco associado ^[87].

Embora a administração de estatinas possa estar associada ao desenvolvimento de DM2, os benefícios destes fármacos na redução do enfarte de miocárdio, acidente vascular cerebral e outras doenças cardiovasculares superam o risco de desenvolvimento de diabetes, mesmo em pacientes de alto risco ^[87-89,91,95]. Uma meta-análise de 14 estudos randomizados, que incluiu mais de 18.000 doentes, confirmou os efeitos favoráveis das estatinas em indivíduos diabéticos, demonstrando uma redução significativa de 21% nos eventos vasculares ao diminuir os níveis de c-LDL ^[87]. Deste modo, a descontinuação do tratamento com estatinas está associada a um aumento no risco cardiovascular, por isso, é recomendado que a terapêutica com estes fármacos seja mantida mesmo após o diagnóstico de DM2 ^[91,96]. No entanto, antes de iniciar a terapêutica com estatinas, é importante avaliar o risco. Os doentes que apresentem fatores de risco devem ser cuidadosamente monitorizados quanto às alterações nos níveis de glucose e HbA_{1c} no sangue, e medidas preventivas no estilo de vida devem ser implementadas ^[87,95]. Estratégias que podem ser usadas antes de iniciar a terapêutica com estatinas incluem a avaliação do risco de desenvolvimento de DM2, a escolha do tipo e dose da estatina, consideração do risco-benefício em relação à prevenção de doenças cardiovasculares e ponderar terapêuticas alternativas para reduzir o colesterol (ex. ezetimiba) ^[92].

O risco de desenvolver DM2 relaciona-se com a dose, potência e a classe de estatinas [87,92,96], sendo maior com a utilização de sinvastatina, rosuvastatina e atorvastatina, comparativamente à pravastatina [87]. Para além disso, é importante destacar que a maioria dos estudos que exploraram os possíveis mecanismos fisiopatológicos foram realizados em modelos experimentais *in vitro* ou em animais. Deste modo, é essencial que esses dados sejam, posteriormente, confirmados em estudos clínicos em seres humanos, com o objetivo de obter conclusões melhor fundamentadas [88].

Conclusão global

Ao longo destes seis meses de estágio, foi possível adquirir novos conhecimentos e colocar, finalmente, em prática o que foi aprendido durante o período frequentado na faculdade. Além disso, contactar com a realidade do farmacêutico no mercado de trabalho demonstrou a responsabilidade e os desafios que são impostos ao mesmo na sua prática profissional.

Com o estágio realizado na Farmácia da Praia, foi possível observar que o farmacêutico tem a oportunidade de intervir, detetar e prevenir problemas de saúde e comunicar diretamente com a população, contribuindo para o aumento da literacia em saúde.

Já com o estágio realizado no Hospital Pedro Hispano, apesar de a realidade encontrada ser diferente, o farmacêutico hospitalar assume papéis semelhantes no que consta à promoção do uso racional do medicamento bem como da adesão à terapêutica.

Em suma, é imprescindível que o farmacêutico se mantenha atualizado, de modo a assegurar que a terapêutica seja eficaz, segura e adequada às necessidades individuais de cada utente.

Bibliografia

- [1] Dovnik, A., Golle, A., Novak, D., Arko, D., & Takač, I. (2015). Treatment of vulvovaginal candidiasis: a review of the literature. *Acta dermatovenerologica Alpina, Pannonica, et Adriatica*, 24(1), 5–7. <https://doi.org/10.15570/actaapa.2015.2>
- [2] Mtibaa, L., Fakhfakh, N., Kallel, A., Belhadj, S., Belhaj Salah, N., Bada, N., & Kallel, K. (2017). Vulvovaginal candidiasis: Etiology, symptomatology and risk factors. *Journal de mycologie medicale*, 27(2), 153–158. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2017.01.003>
- [3] Centro de Informação do Medicamento, A. P. M. (2020). Candidíase vulvovaginal. Ordem dos Farmacêuticos. Retrieved February 12, 2023, from <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/e-publicacoes/candidiase-vulvovaginal/>
- [4] Mayoclinic.org. (2023). Yeast infection (vaginal). Mayo Clinic. Retrieved February 12, 2023, from <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/yeast-infection/symptoms-causes/syc-20378999>
- [5] Vaginal Candidiasis (Yeast Infection). (2021). *Journal of midwifery & women's health*, 66(6), 825–826. <https://doi.org/10.1111/jmwh.13326>
- [6] Gedeon Richter, Plc. (2022). Candiset, 10 mg/g, Creme vaginal: resumo das características do medicamento (aprovado em 30-09-2022 pelo INFARMED). Budapeste: Gedeon Richter, Plc.
- [7] Gedeon Richter, Plc. (2019). Candiset 3 dias 20 mg/g creme vaginal: resumo das características do medicamento (aprovado em 21-11-2019 pelo INFARMED). Budapeste: Gedeon Richter, Plc.
- [8] Bayer Portugal, Lda. (2022). Gino-Canesten 100 mg comprimidos vaginais: resumo das características do medicamento (aprovado em 14-01-2022 pelo INFARMED). Carnaxide: Bayer Portugal, Lda.
- [9] Bayer Portugal, Lda. (2016). Gino-Canesten 1, 500 mg, Cápsula mole vaginal: resumo das características do medicamento (aprovado em 15-07-2016 pelo INFARMED). Carnaxide: Bayer Portugal, Lda.
- [10] Trimb Healthcare AB. (2022). Gyno-Pevaryl 10 mg/g creme vaginal: resumo das características do medicamento (aprovado em 08-04-2022 pelo INFARMED). Estocolmo: Trimb Healthcare AB.
- [11] Trimb Healthcare AB. (2022). Gyno-Pevaryl 150 mg óvulos: resumo das características do medicamento (aprovado em 08-04-2022 pelo INFARMED). Estocolmo: Trimb Healthcare AB.
- [12] Centro de Informação do Medicamento, A. P. M. (2013). Aconselhamento Farmacêutico na Obstipação. Ordem dos Farmacêuticos. Retrieved March 26, 2023, from

<https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/fichas-tecnicas/ft107-aconselhamento-farmaceutico-na-obstipacao/>

- [13] Pannemans, J., Masuy, I., & Tack, J. (2020). Functional Constipation: Individualising Assessment and Treatment. *Drugs*, 80(10), 947–963. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01305-z>
- [14] Mounsey, A., Raleigh, M., & Wilson, A. (2015). Management of Constipation in Older Adults. *American family physician*, 92(6), 500–504.
- [15] Bardsley A. (2017). Assessment and treatment options for patients with constipation. *British journal of nursing* (Mark Allen Publishing), 26(6), 312–318. <https://doi.org/10.12968/bjon.2017.26.6.312>
- [16] National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. (2018). Treatment for Constipation. Retrieved March 28, 2023, from <https://www.niddk.nih.gov/health-information/digestive-diseases/constipation/treatment>
- [17] Vriesman, M. H., Koppen, I. J. N., Camilleri, M., Di Lorenzo, C., & Benninga, M. A. (2020). Management of functional constipation in children and adults. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 17(1), 21–39. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0222-y>
- [18] Opella Healthcare Portugal, Unipessoal Lda. (2011). Dulcolax 10 mg supositório: resumo das características do medicamento (aprovado em 14-09-2011 pelo INFARMED). Lisboa: Opella Healthcare Portugal, Unipessoal Lda.
- [19] Centro de Informação do Medicamento, A. P. M. (2012). Saúde Oral na Criança. Ordem dos Farmacêuticos. Retrieved April 26, 2023, from <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/fichas-tecnicas/ft101-saude-oral-na-crianca/>
- [20] Cleveland Clinic. (2020). Dental Plaque. Retrieved April 22, 2023, from <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/10953-plaque>
- [21] Murakami, S., Mealey, B. L., Mariotti, A., & Chapple, I. L. C. (2018). Dental plaque-induced gingival conditions. *Journal of periodontology*, 89 Suppl 1, S17–S27. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0095>
- [22] Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. (2014). Prevention and Treatment of Periodontal Diseases in Primary Care. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. Retrieved April 22, 2023, from <https://www.sdcep.org.uk/published-guidance/periodontal-care/>
- [23] Bernimoulin J. P. (2003). Recent concepts in plaque formation. *Journal of clinical periodontology*, 30 Suppl 5, 7–9. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.30.s5.3.x>
- [24] Kumar S. (2019). Evidence-Based Update on Diagnosis and Management of Gingivitis and Periodontitis. *Dental clinics of North America*, 63(1), 69–81. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2018.08.005>

- [25] Gasner, N. S., & Schure, R. S. (2022). Periodontal Disease. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- [26] Tungare, S., & Paranjpe, A. G. (2022). Diet and Nutrition To Prevent Dental Problems. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- [27] Twetman S. (2018). Prevention of dental caries as a non-communicable disease. European journal of oral sciences, 126 Suppl 1, 19–25. <https://doi.org/10.1111/eos.12528>
- [28] Nassar, Y., & Brizuela, M. (2023). The Role of Fluoride on Caries Prevention. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- [29] Serviço Nacional de Saúde. (2023). Cuidados de Saúde Primários. Serviço Nacional de Saúde. Retrieved July 21, 2023, from <https://www.ulsml.min-saude.pt/category/servicos/cuidados-de-saude-primarios/>
- [30] VirtualCare. (n.d.). SI.RAM – Registo de reações adversas a medicamentos, dispositivos médicos e alergias. VC SIRAI. Retrieved July 21, 2023, from <https://virtualcare.pt/portfolio/vc-sirai/>
- [31] Zheng, C., & Tosti, A. (2021). Alopecia Areata: New Treatment Options Including Janus Kinase Inhibitors. Dermatologic clinics, 39(3), 407–415. <https://doi.org/10.1016/j.det.2021.03.005>
- [32] Infarmed. (2023). Tofacitinib. Formulário Nacional de Medicamentos. Retrieved May 30, 2023, from <https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/#!/FichaMedicamento/Tofacitinib%20>
- [33] Pfizer Europe MA EEIG. Xeljanz 5 mg comprimidos revestidos por película: resumo das características do medicamento. Bélgica: Pfizer Europe MA EEIG.
- [34] Maiga, M., Lun, S., Guo, H., Winglee, K., Ammerman, N. C., & Bishai, W. R. (2012). Risk of tuberculosis reactivation with tofacitinib (CP-690550). The Journal of infectious diseases, 205(11), 1705–1708. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis269>
- [35] Medscape. (n.d.). Drug Interaction Checker. Retrieved May 30, 2023, from <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
- [36] Drugs.com. (n.d.). Drug Interaction Report. Drugs.com Know More. Be sure. Retrieved May 30, 2023, from https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=1393-0,2012-0,3429-0
- [37] Phan, K., & Sebaratnam, D. F. (2019). JAK inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV, 33(5), 850–856. <https://doi.org/10.1111/jdv.15489>
- [38] Barber, K. E., Bell, A. M., Stover, K. R., & Wagner, J. L. (2016). Intravenous Vancomycin Dosing in the Elderly: A Focus on Clinical Issues and Practical Application. Drugs & aging, 33(12), 845–854. <https://doi.org/10.1007/s40266-016-0420-z>

- [39] Elbarbry F. (2018). Vancomycin Dosing and Monitoring: Critical Evaluation of the Current Practice. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*, 43(3), 259–268. <https://doi.org/10.1007/s13318-017-0456-4>
- [40] Drew, R., Sakoulas, G. (2023). Vancomycin: Parenteral dosing, monitoring, and adverse effects in adults. Up to Date. Retrieved June 12, 2023, from <https://www.uptodate.com/contents/vancomycin-parenteral-dosing-monitoring-and-adverse-effects-in-adults>
- [41] Drennan, P. G., Begg, E. J., Gardiner, S. J., Kirkpatrick, C. M. J., & Chambers, S. T. (2019). The dosing and monitoring of vancomycin: what is the best way forward?. *International journal of antimicrobial agents*, 53(4), 401–407. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.12.014>
- [42] Álvarez, R., López Cortés, L. E., Molina, J., Cisneros, J. M., & Pachón, J. (2016). Optimizing the Clinical Use of Vancomycin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 60(5), 2601–2609. <https://doi.org/10.1128/AAC.03147-14>
- [43] Walko, C. M., & Lindley, C. (2005). Capecitabine: a review. *Clinical therapeutics*, 27(1), 23–44. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2005.01.005>
- [44] Cheplapharm Arzneimittel GmbH. Xeloda 150 mg comprimidos revestidos por película: resumo das características do medicamento. Alemanha: Cheplapharm Arzneimittel GmbH.
- [45] Huang, X. Z., Chen, Y., Chen, W. J., Zhang, X., Wu, C. C., Wang, Z. N., & Wu, J. (2018). Clinical evidence of prevention strategies for capecitabine-induced hand-foot syndrome. *International journal of cancer*, 142(12), 2567–2577. <https://doi.org/10.1002/ijc.31269>
- [46] Saif, M. W., Katirtzoglou, N. A., & Syrigos, K. N. (2008). Capecitabine: an overview of the side effects and their management. *Anti-cancer drugs*, 19(5), 447–464. <https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e3282f945aa>
- [47] Infarmed. (2019). Capecitabina. Formulário Nacional de Medicamentos. Retrieved June 22, 2023, from <https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/#/FichaMedicamento/Capecitabina>
- [48] Capecitabine. (2017). In *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
- [49] Marsé, H., Van Cutsem, E., Grothey, A., & Valverde, S. (2004). Management of adverse events and other practical considerations in patients receiving capecitabine (Xeloda). *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society*, 8 Suppl 1, S16–S30. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2004.06.006>
- [50] Lal H. S. (2014). Hand and foot syndrome secondary to capecitabine. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*, 80(5), 427–430. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.140302>

- [51] Lordick, F., Carneiro, F., Cascinu, S., Fleitas, T., Haustermans, K., Piessen, G., Vogel, A., Smyth, E. C., & ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org (2022). Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 33(10), 1005–1020. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.004>
- [52] Ajani, J. A., D'Amico, T. A., Bentrem, D. J., Chao, J., Cooke, D., Corvera, C., Das, P., Enzinger, P. C., Enzler, T., Fanta, P., Farjah, F., Gerdes, H., Gibson, M. K., Hochwald, S., Hofstetter, W. L., Ilson, D. H., Keswani, R. N., Kim, S., Kleinberg, L. R., Klempner, S. J., ... Pluchino, L. A. (2022). Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 20(2), 167–192. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0008>
- [53] Smyth, E. C., Nilsson, M., Grabsch, H. I., van Grieken, N. C., & Lordick, F. (2020). Gastric cancer. *Lancet (London, England)*, 396(10251), 635–648. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31288-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31288-5)
- [54] Roche Registration GmbH. Herceptin 150 mg pó para concentrado para solução para perfusão: resumo das características do medicamento. Alemanha: Roche Registration GmbH.
- [55] Accord Healthcare S.L.U. (2023). Cisplatina Accord 1 mg/ml concentrado para solução para perfusão: resumo das características do medicamento (aprovado em 03-06-2023 pelo INFARMED). Espanha: Accord Healthcare S.L.U.
- [56] Accord Healthcare, S.L.U (2023). Fosaprepitant Accord 150 mg pó para solução para perfusão: resumo das características do medicamento (aprovado em 08-03-2023 pelo INFARMED). Espanha: Accord Healthcare S.L.U.
- [57] Athavale, A., Athavale, T., & Roberts, D. M. (2020). Antiemetic drugs: what to prescribe and when. *Australian prescriber*, 43(2), 49–56. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2020.011>
- [58] Karthaus, M., Schiel, X., Ruhlmann, C. H., & Celio, L. (2019). Neurokinin-1 receptor antagonists: review of their role for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adults. *Expert review of clinical pharmacology*, 12(7), 661–680. <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1621162>
- [59] Accord Healthcare S.L.U. (2022). Ondansetrom Accord 2 mg/ml Solução injetável ou para perfusão: resumo das características do medicamento (aprovado em 21-07-2022 pelo INFARMED). Espanha: Accord Healthcare S.L.U.
- [60] Demirhan, A., Tekelioglu, Y. U., Akkaya, A., Ozlu, T., Yildiz, I., Bayir, H., Kocoglu, H., & Duran, B. (2013). Antiemetic effects of dexamethasone and ondansetron combination

during cesarean sections under spinal anaesthesia. *African health sciences*, 13(2), 475–482. <https://doi.org/10.4314/ahs.v13i2.39>

[61] Chu, C. C., Hsing, C. H., Shieh, J. P., Chien, C. C., Ho, C. M., & Wang, J. J. (2014). The

cellular mechanisms of the antiemetic action of dexamethasone and related glucocorticoids against vomiting. *European journal of pharmacology*, 722, 48–54. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.10.008>

[62] Cong, T. X., Hao, D., Wen, X., Li, X. H., He, G., & Jiang, X. (2019). From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. *Archives of dermatological research*, 311(5), 337–349. <https://doi.org/10.1007/s00403-019-01908-x>

[63] Kurokawa, I., Layton, A. M., & Ogawa, R. (2021). Updated Treatment for Acne: Targeted Therapy Based on Pathogenesis. *Dermatology and therapy*, 11(4), 1129–1139. <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00552-6>

[64] Dréno B. (2017). What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 31 Suppl 5, 8–12. <https://doi.org/10.1111/jdv.14374>

[65] Masterson, K. (2018). Acne Basics Pathophysiology, Assessment, and Standard Treatment Options. *Journal of the Dermatology Nurses' Association*, S2-S10.

[66] Gabbard, R. D., Hoopes, R. R., & Kemp, M. G. (2020). Spironolactone and XPB: An Old Drug with a New Molecular Target. *Biomolecules*, 10(5), 756. <https://doi.org/10.3390/biom10050756>

[67] Tamargo, J., Segura, J., & Ruilope, L. M. (2014). Diuretics in the treatment of hypertension. Part 2: loop diuretics and potassium-sparing agents. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 15(5), 605–621. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.879117>

[68] Patibandla, S., Heaton, J., & Kyaw, H. (2022). Spironolactone. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

[69] Diuretics. (2021). In *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

[70] Odolind B. (1984). Site and mechanism of the action of diuretics. *Acta pharmacologica et toxicologica*, 54 Suppl 1, 5–15. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1984.tb03625.x>

[71] Ebede, T. L., Arch, E. L., & Berson, D. (2009). Hormonal treatment of acne in women. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, 2(12), 16–22.

[72] Searle, T. N., Al-Niaimi, F., & Ali, F. R. (2020). Spironolactone in dermatology: uses in acne and beyond. *Clinical and experimental dermatology*, 45(8), 986–993. <https://doi.org/10.1111/ced.14340>

- [73] Dhurat, R., Shukla, D., Lim, R. K., Wambier, C. G., & Goren, A. (2021). Spironolactone in adolescent acne vulgaris. *Dermatologic therapy*, 34(1), e14680. <https://doi.org/10.1111/dth.14680>
- [74] Vargas-Mora, P., & Morgado-Carrasco, D. (2020). Spironolactone in Dermatology: Uses in Acne, Hidradenitis Suppurativa, Female Pattern Baldness, and Hirsutism. *Usos de la espironolactona en dermatología: acné, hidradenitis supurativa, alopecia femenina e hirsutismo. Actas dermo-sifiliograficas*, 111(8), 639–649. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.03.001>
- [75] Layton, A. M., Eady, E. A., Whitehouse, H., Del Rosso, J. Q., Fedorowicz, Z., & van Zuuren, E. J. (2017). Oral Spironolactone for Acne Vulgaris in Adult Females: A Hybrid Systematic Review. *American journal of clinical dermatology*, 18(2), 169–191. <https://doi.org/10.1007/s40257-016-0245-x>
- [76] Kronic, A., Ciurea, A., & Scheman, A. (2008). Efficacy and tolerance of acne treatment using both spironolactone and a combined contraceptive containing drospirenone. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 58(1), 60–62. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.09.024>
- [77] Patel, D. J., & Bhatia, N. (2021). Oral Antibiotics for Acne. *American journal of clinical dermatology*, 22(2), 193–204. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00560-w>
- [78] Han, J. J., Faletsky, A., Barbieri, J. S., & Mostaghimi, A. (2021). New Acne Therapies and Updates on Use of Spironolactone and Isotretinoin: A Narrative Review. *Dermatology and therapy*, 11(1), 79–91. <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00481-w>
- [79] Trivedi, M. K., Shinkai, K., & Murase, J. E. (2017). A Review of hormone-based therapies to treat adult acne vulgaris in women. *International journal of women's dermatology*, 3(1), 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2017.02.018>
- [80] Park, J. H., Bienenfeld, A., Orlow, S. J., & Nagler, A. R. (2018). The Use of Hormonal Antiandrogen Therapy in Female Patients with Acne: A 10-Year Retrospective Study. *American journal of clinical dermatology*, 19(3), 449–455. <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0349-6>
- [81] Garg, V., Choi, J. K., James, W. D., & Barbieri, J. S. (2021). Long-term use of spironolactone for acne in women: A case series of 403 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 84(5), 1348–1355. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.12.071>
- [82] Brown, J., Farquhar, C., Lee, O., Toomath, R., & Jepson, R. G. (2009). Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *The Cochrane database of systematic reviews*, (2), CD000194. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000194.pub2>
- [83] Solis-Herrera, C., Triplitt, C., Cersosimo, E., & DeFronzo, R. A. (2021). Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. In K. R. Feingold (Eds.) et. al., *Endotext*. MDText.com, Inc.

- [84] Alvarez-Jimenez, L., Morales-Palomo, F., Moreno-Cabañas, A., Ortega, J. F., & Mora-Rodríguez, R. (2023). Effects of statin therapy on glycemic control and insulin resistance: A systematic review and meta-analysis. *European journal of pharmacology*, 947, 175672. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.175672>
- [85] Bansal, A. B., & Cassagnol, M. (2022). HMG-CoA Reductase Inhibitors. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- [86] Sizar, O., Khare, S., Jamil, R. T., & Talati, R. (2023). Statin Medications. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- [87] Galicia-Garcia, U., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Uribe, K. B., Siddiqi, H., Ostolaza, H., Benito-Vicente, A., & Martín, C. (2020). Statin Treatment-Induced Development of Type 2 Diabetes: From Clinical Evidence to Mechanistic Insights. *International journal of molecular sciences*, 21(13), 4725. <https://doi.org/10.3390/ijms21134725>
- [88] Climent, E., Benaiges, D., & Pedro-Botet, J. (2019). Statin treatment and increased diabetes risk. Possible mechanisms. *Clinica e investigacion en arteriosclerosis : publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Arteriosclerosis*, 31(5), 228–232. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2018.12.001>
- [89] Casula, M., Mozzanica, F., Scotti, L., Tragni, E., Pirillo, A., Corrao, G., & Catapano, A. L. (2017). Statin use and risk of new-onset diabetes: A meta-analysis of observational studies. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*, 27(5), 396–406. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.03.001>
- [90] Thompson, P. D., Panza, G., Zaleski, A., & Taylor, B. (2016). Statin-Associated Side Effects. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(20), 2395–2410. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.071>
- [91] Newman, C. B., Preiss, D., Tobert, J. A., Jacobson, T. A., Page, R. L., 2nd, Goldstein, L. B., Chin, C., Tannock, L. R., Miller, M., Raghuveer, G., Duell, P. B., Brinton, E. A., Pollak, A., Braun, L. T., Welty, F. K., & American Heart Association Clinical Lipidology, Lipoprotein, Metabolism and Thrombosis Committee, a Joint Committee of the Council on Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council (2019). Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 39(2), e38–e81. <https://doi.org/10.1161/ATV.0000000000000073>
- [92] J. Hoogwerf, B. (2023). Statins may increase diabetes, but benefit still outweighs risk. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 53-62. <https://doi.org/10.3949/ccjm.90a.22069>
- [93] Navarese, E. P., Buffon, A., Andreotti, F., Kozinski, M., Welton, N., Fabiszak, T., Caputo, S., Grzesk, G., Kubica, A., Swiatkiewicz, I., Sukiennik, A., Kelm, M., De Servi, S.,

& Kubica, J. (2013). Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *The American journal of cardiology*, 111(8), 1123–1130. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.12.037>

[94] Thakker, D., Nair, S., Pagada, A., Jamdade, V., & Malik, A. (2016). Statin use and the risk of developing diabetes: a network meta-analysis. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 25(10), 1131–1149. <https://doi.org/10.1002/pds.4020>

[95] Ordem dos Farmacêuticos. (2022). O tratamento com estatinas está associado a maior risco de desenvolver diabetes?. Retrieved July 26, 2023, from <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/o-tratamento-com-estatinas-esta-associado-a-maior-risco-de-desenvolver-diabetes/>

[96] Lazarte, J., & Hegele, R. A. (2020). Dyslipidemia Management in Adults With Diabetes. *Canadian journal of diabetes*, 44(1), 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2019.07.003>

Anexos

Anexo 1 - Flyer “Candidíase Vulvovaginal”



Candidíase vulvovaginal

A Candidíase Vulvovaginal (CVV) é a segunda causa mais comum de inflamação a seguir à vaginose bacteriana, sendo a **Candida albicans**, que faz parte da microflora vaginal normal, o agente patogénico mais frequente e responsável pela infeção.^[1-3]

A CVV divide-se em **complicada** e **não complicada**. Por um lado, a não complicada caracteriza-se por episódios esporádicos de infeções leves causadas por *C. albicans*.^[1] Por outro lado, a complicada é uma CVV que se caracteriza por sintomas graves ou que ocorre numa mulher com diabetes mal controlada, imunodeprimida ou grávida e, por isso, normalmente requer um tratamento mais prolongado.^[1,3-5]

A inflamação clínica ocorre quando há um **desequilíbrio entre o hospedeiro e os microrganismos colonizadores**,^[1] sendo que a sintomatologia da doença está associada a uma proliferação excessiva do fungo e penetração nas células epiteliais superficiais, promovendo uma resposta inflamatória.^[3]

Quanto à incidência de CVV, esta **aumenta em mulheres em idade fértil e diminui após a menopausa**, à exceção de mulheres que fazem terapia de reposição hormonal.^[2,3]

Fatores de risco^[1-5]

Gravidez

Diabetes mellitus não controlada
Imunossupressão
Contracetivos orais combinados
Aumento dos níveis de estrogénio
Uso de antibióticos
Relações sexuais orais frequentes
Uso de roupa íntima sintética e justa

Sintomas^[1-4]

Prurido

Ardor
Edema e eritema vaginal e vulvar
Secreção vaginal anormal
Corrimento vaginal branco, grumoso, aderente às paredes vaginais e inodoro
Disúria e dispareunia nos casos mais graves

A intensidade dos sintomas é **maior durante a semana anterior à menstruação**.

Tratamento^[3, 6-11]

Tabela 1. Fármacos tópicos presentes em MNSRM* disponíveis em Portugal

Fármaco	Formulação
CLOTRIMAZOL	creme vaginal 10 mg/g (1%) ou 20 mg/g (2%) comprimido vaginal de 100 mg cápsula mole vaginal de 500 mg
ECONAZOL	creme vaginal 10 mg/g (1%) óvulos de 150 mg

*MNSRM - Medicamentos não sujeitos a receita médica

[1] Dornik, A., Golle, A., Novak, D., Arko, D., & Takač, I. (2015). Treatment of vulvovaginal candidiasis: a review of the literature. *Acta dermatovenerologica Alpina, Panonica, et Adriatica*, 24(1), 5–7. <https://doi.org/10.15570/actaapa.2015.2>; [2] Mribaa, L., Fakhrak, N., Kallel, A., Belhadj, S., Belhaj Salah, N., Bada, N., & Kallel, K. (2017). Vulvovaginal candidiasis: Etiology, symptomatology and risk factors. *Journal de mycologie medicale*, 27(2), 153–158. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2017.01.003>; [3] Centro de Informação do Medicamento, A. P. M. (2020, November 16). Candidíase vulvovaginal. *Ordem dos Farmacêuticos*. Retrieved February 12, 2023, from <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/publicacoes-e-publicacoes/candidiase-vulvovaginal/>; [4] Mayoclinic.org. (2023, January 11). Yeast infection (vaginal). Mayo Clinic. Retrieved February 12, 2023, from <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/yeast-infection/symptoms-causes/syc-20378999>; [5] Vaginal Candidiasis (Yeast Infection). (2021). *Journal of midwifery & women's health*, 66(6), 825–826. <https://doi.org/10.1111/jmwh.13326>; [6] Gedeon Richter, Plc. (2022). Candiset, 10 mg/g, Creme vaginal: resumo das características do medicamento (aprovado em 30-09-2022 pelo INFARMED). Budapest: Gedeon Richter, Plc.; [7] Gedeon Richter, Plc. (2019). Candiset 3 dias 20 mg/g creme vaginal: resumo das características do medicamento (aprovado em 21-11-2019 pelo INFARMED). Budapest: Gedeon Richter, Plc.; [8] Bayer Portugal, Lda. (2022). Gino-Canesten 100 mg comprimidos vaginais: resumo das características do medicamento (aprovado em 14-01-2022 pelo INFARMED). Carnaxide: Bayer Portugal, Lda.; [9] Bayer Portugal, Lda. (2016). Gino-Canesten 1, 500 mg. Cápsula mole vaginal: resumo das características do medicamento (aprovado em 15-07-2016 pelo INFARMED). Carnaxide: Bayer Portugal, Lda.; [10] Trimb Healthcare AB. (2022). Gyno-Pevaryl 10 mg/g creme vaginal: resumo das características do medicamento (aprovado em 08-04-2022 pelo INFARMED). Estocolmo: Trimb Healthcare AB.; [11] Trimb Healthcare AB. (2022). Gyno-Pevaryl 150 mg óvulos: resumo das características do medicamento (aprovado em 08-04-2022 pelo INFARMED). Estocolmo: Trimb Healthcare AB.





CANDIDÍASE VULVOVAGINAL



A Candidíase Vulvovaginal (CVV) é a segunda causa mais comum de inflamação a seguir à vaginose bacteriana, sendo a ***Candida albicans***, que faz parte da microflora vaginal normal, o agente patogénico mais frequente e responsável pela infeção.





CANDIDÍASE VULVOVAGINAL



A inflamação clínica ocorre quando há um **desequilíbrio entre o hospedeiro e os microrganismos colonizadores**, sendo que a sintomatologia da doença está associada a uma proliferação excessiva do fungo e penetração nas células epiteliais superficiais, promovendo uma resposta inflamatória.

Quanto à incidência de CVV, esta **aumenta em mulheres em idade fértil e diminui após a menopausa**, à exceção de mulheres que fazem terapia de reposição hormonal.



SINTOMAS



Prurido

Ardor

Edema e eritema vaginal e vulvar

Secreção vaginal anormal

Corrimento vaginal branco, grumoso, aderente às paredes vaginais e inodoro

Disúria e dispareunia nos casos mais graves

A intensidade dos sintomas é **maior durante a semana anterior à menstruação**.

FATORES DE RISCO



Gravidez
Diabetes mellitus não controlada
Imunossupressão
Contraceptivos orais combinados
Aumento dos níveis de estrogénio
Uso de antibióticos
Relações sexuais orais frequentes
Uso de roupa íntima sintética e justa

TRATAMENTO

CLOTRIMAZOL



creme vaginal comprimido vaginal cápsula mole vaginal

ECONAZOL



creme vaginal óvulo



U.PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

[1-3]

COMO SE FORMA A PLACA BACTERIANA?

O biofilme bacteriano é o principal agente etiológico da cárie e das doenças periodontais, uma vez que as bactérias após a ingestão de alimentos ou bebidas, produzem ácidos que podem desmineralizar o esmalte dentário.

Quando a placa não é removida adequadamente, pode calcificar e se transformar em tártaro, tornando mais difícil a sua eliminação.

- BIOFILME (3H)
- PLACA IMATURA (8H)
- PLACA MATURA (>8H)
- TÁRTARO (10-15 dias)



2

COMO SE FORMA A PLACA BACTERIANA?

Após a limpeza dos dentes, forma-se uma fina camada de saliva, conhecida como película orgânica adquirida.

Esta camada contém vários componentes salivares, incluindo glicoproteínas, proteínas ricas em prolina, estaterina e fibronectina, que favorecem a adesão inicial de células bacterianas.

- BIOFILME (3H)
- PLACA IMATURA (8H)
- PLACA MATURA (>8H)
- TÁRTARO (10-15 dias)



3

GENGIVITE E PERIODONTITE

A gengivite é uma condição que é reversível após a remoção efetiva da placa bacteriana. A periodontite é quando a condição periodontal progrediu além da gengivite para um estado de doença inflamatória crónica, destrutiva e irreversível. A periodontite leva à perda de inserção do periodonto, que subsequentemente progride para perda óssea alveolar, resultando potencialmente na perda do dente afetado.



SINAIS E SINTOMAS

Sangramento durante a escovagem

Eritema e edema gengival

Halitose

Aumento da sensibilidade dentária

Recessão gengival

Mobilidade dentária

Bactérias



Hospedeiro

Defesa do hospedeiro
Destruição do periodonto

4

FATORES DE RISCO

IDADE

Fator de risco não modificável

Resposta inflamatória mais severa devido
ao maior nº de células inflamatórias

Perda de destreza que conduz a uma
menor proficiência nas práticas de higiene
oral

DIABETES

Hiperglicemia

Aumento da proliferação bacteriana



5

FATORES DE RISCO

TABAGISMO

Vasoconstrição da microvasculatura periodontal
e fibrose gengival

Cicatrização de feridas prejudicada

Aumento da produção de citocinas
inflamatórias

MÁ NUTRIÇÃO

Depleção de ácido ascórbico plasmático



6

FATORES DE RISCO

HIPOSSALIVAÇÃO

A secreção salivar desempenha um papel importante na prevenção da disbiose e na manutenção da saúde da cavidade oral. Além da capacidade de limpeza mecânica e tamponamento do pH, a saliva contém uma ampla gama de mucinas, glicoproteínas, enzimas, sais, imunoglobulinas e peptídeos antimicrobianos que contribuem para a estabilidade e controlo do biofilme

Efeito colateral de medicamentos como anti-histamínicos, descongestionantes, antidepressivos, anti-hipertensores

A hipossalivação pode causar cárie dentária progressiva, distúrbios do paladar, halitose e inflamação da mucosa oral



7

FATORES DE RISCO

GRAVIDEZ

Hormonas esteroides sexuais podem atuar nos vasos sanguíneos, aumentando a permeabilidade vascular e contribuindo para características clínicas da gengivite

O estrogénio é o responsável pelas alterações vasculares na gengiva através do controlo do tónus vascular e pela permeabilidade dos vasos através da libertação de amins vasoativas



8



Ocorre quando as bactérias presentes na placa bacteriana metabolizam os hidratos de carbono fermentáveis da dieta, especialmente a sacarose, produzindo ácidos orgânicos que diminuem o pH da cavidade oral, favorecendo a desmineralização do esmalte, com aumento do risco de cáries.

O controlo da dieta é fundamental na prevenção da cárie.



CÁRIE DENTÁRIA [7,9,10]



Disbiose

Dieta com baixo teor de açúcar



Restauração do pH por mecanismos fisiológicos

Dieta com alto teor de açúcar



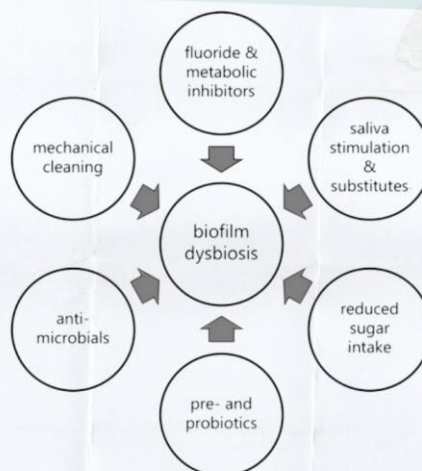
Quebra do equilíbrio ecológico

9

CÁRIE DENTÁRIA [7]

As medidas mais importantes relacionadas ao estilo de vida são a redução do açúcar e a higiene oral regular.

As principais vias biológicas são o uso de inibidores metabólicos, suplementos que aumentam o pH e estimulação da produção de saliva.



10

PREVENÇÃO

Farmacêutico

Utente

Conversar sobre as causas da doença periodontal e discutir quaisquer barreiras para a remoção efetiva da placa

Instruir o utente para a melhoria da higiene oral



- Escovar duas vezes ao dia, no mínimo, por 2 minutos, se possível com recurso a escova elétrica, oscilante-rotativa;
- Uso de um dentrífico com flúor;
- Uso de fio dentário ou escovilhões;
- Uso de colutórios contendo clorhexidina, cloreto de cetilpiridínio e zinco;
- Escolher alimentos saudáveis: reduzir o consumo de alimentos e bebidas açucarados e ricos em amido e optar por alimentos e lanches nutritivos, como iogurte natural, queijo, vegetais crus ou fruta

11

CLORHEXIDINA



Antimicrobiano

- Atividade bacteriostática e bactericida;
- Associada à escovagem regular, promove uma redução do acúmulo de placa bacteriana e, portanto, torna-se benéfica na prevenção de doenças orais. No entanto, tem um efeito muito reduzido na placa estabelecida e não impede a progressão da periodontite;
- Pode causar manchas nos dentes e na língua e ardência durante e após o uso - uso por curtos períodos;
- O lauril sulfato de sódio inibe a ação da clorhexidina. Por esse motivo, os pacientes devem ser orientados a deixar um intervalo de uma hora entre o uso do colutório e a escovagem.

12



O flúor, quando aplicado topicamente, exerce ação anticariogénica através da inibição da desmineralização do dente, da promoção da remineralização e da inibição da produção de ácido por bactérias sacarolíticas. Além disso, é capaz de inibir a enzima enolase, que é necessária para a quebra de dissacarídeos em ácido láctico

13



Fluorose

Consumo sistémico de flúor durante os primeiros seis anos de idade devido à deglutição involuntária

Este risco deve ser considerado ao selecionar a concentração, de acordo com a idade e risco de desenvolvimento de cárie.

População pediátrica

Após a erupção dos dentes, a higiene oral deve ser realizada 2x/dia com recurso a uma gaze, dedeira ou escova macia e dentrífico com flúor

Iniciar a higienização antes da erupção dos primeiros dentes

14



População pediátrica

Outro facto em ter em consideração é que muitos medicamentos pediátricos contêm sacarose, o que pode aumentar o risco de cárie dentária, especialmente se a criança os tomar com frequência. Quando possível, é recomendado optar por formulações sem açúcar, principalmente se o tratamento for crónico, utilizar comprimidos em vez de xaropes ou administrar o medicamento junto com as refeições, sem comprometer a sua biodisponibilidade.

15



GENGIVAS IRRITADAS

sangramento durante a escovagem
toma de anticoagulantes orais
após destartarização

Fase ativa



Arthrodont EXPERT
1 mês

+



Eludril CLASSIC
15 dias

Fase manutenção

Arthrodont CLASSIC
ou
Arthrodont PROTECT



Arthrodont Colutório 16

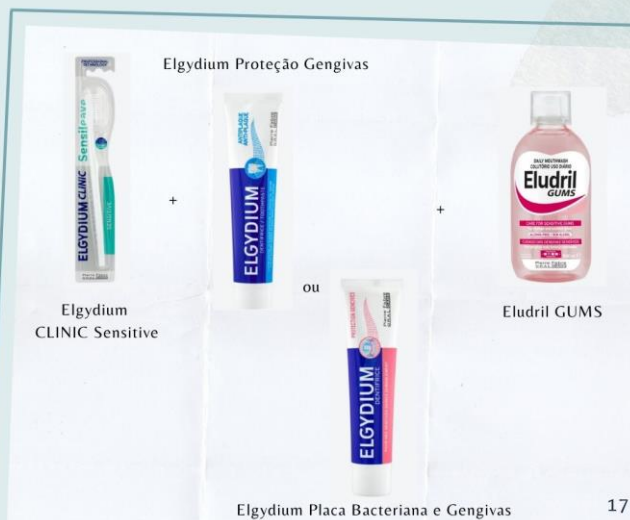


PROTEÇÃO GENGIVAS

gingivas sensíveis sem sangramento
tem implantes dentários
tem familiares diretos com problemas gengivais

COMO PODEMOS ATUAR?

[12]



17



HIPERSENSIBILIDADE DENTÁRIA

sensação de choque nos dentes com líquidos ou alimentos
frios e quentes
após branqueamento dentário
após destartarização

COMO PODEMOS ATUAR?

[12]



18

COMO PODEMOS ATUAR?



DENTIÇÃO INFANTIL

solução específica para crianças
dentífrico com fórmula pouco abrasiva



Escova

Elgydium
KIDS ou JUNIOR

Colutório
Elgydium JUNIOR

19

ENSINAR A ESCOVAR OS DENTES



DENTIÇÃO INFANTIL



Elgydium TIMER

Elgydium
REVELADOR DE PLACA

Começa como um gel translúcido e, durante a escovagem, a espuma vai ganhando um tom azulado. Quando estiver totalmente azul, significa que já escovou o tempo correto.

A partir dos 3 anos.

Este dentífrico tem um pigmento que adere à placa bacteriana, pintando-a de verde. Assim, após escovar os dentes, todas as zonas verdes deverão ser escovadas novamente.

A partir dos 7 anos.

20

COMO PODEMOS ATUAR?



GRÁVIDA



21

BIBLIOGRAFIA

- [1] Cleveland Clinic. (2020). Dental Plaque. Retrieved April 22, 2023, from <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/10953-plaque>
- [2] Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. (2014). Prevention and Treatment of Periodontal Diseases in Primary Care. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. Retrieved April 22, 2023, from <https://www.sdcep.org.uk/published-guidance/periodontal-care/>
- [3] Gasner, N. S., & Schure, R. S. (2022). Periodontal Disease. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- [4] Murakami, S., Mealey, B. L., Mariotti, A., & Chapple, I. L. C. (2018). Dental plaque-induced gingival conditions. Journal of periodontology, 89 Suppl 1, S17–S27. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0095>
- [5] Bernimoulin J. P. (2003). Recent concepts in plaque formation. Journal of clinical periodontology, 30 Suppl 5, 7–9. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.30.s5.3.x>
- [6] Kumar S. (2019). Evidence-Based Update on Diagnosis and Management of Gingivitis and Periodontitis. Dental clinics of North America, 63(1), 69–81. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2018.08.005>
- [7] Twetman S. (2018). Prevention of dental caries as a non-communicable disease. European journal of oral sciences, 126 Suppl 1, 19–25. <https://doi.org/10.1111/eos.12528>
- [8] Morelli, E. L., Broadbent, J. M., Leichter, J. W., & Thomson, W. M. (2018). Pregnancy, parity and periodontal disease. Australian dental journal, 10.1111/adj.12623. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/adj.12623>
- [9] Centro de Informação do Medicamento, A. P. M. (2012). Saúde Oral na Criança. Ordem dos Farmacêuticos. Retrieved April 26, 2023, from <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/fichas-tecnicas/ft101-saude-oral-na-crianca/>
- [10] Tungare, S., & Paranjpe, A. G. (2022). Diet and Nutrition To Prevent Dental Problems. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- [11] Nassar, Y., & Brizuela, M. (2023). The Role of Fluoride on Caries Prevention. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- [12] Pierre Fabre ORAL CARE. (n.d.). Todos os tipos de produtos. Retrieved May 2, 2023, from <https://www.pierrefabre-oralcare.com/pt-pt/todos-os-tipos-de-produtos>

22

Anexo 4 – Documento de suporte à atividade “Precauções a ter com a capecitabina”



Capecitabina

A capecitabina é um **pró-fármaco** administrado por via oral, que é convertido no seu metabolito ativo, **5-fluorouracilo (5-FU)**, pela timidina fosforilase. [1,2,6]

Indicações terapêuticas: [1-5]

Cancro colorretal metastático, em associação com oxiplatina
Cancro gástrico avançado
Tratamento adjuvante, após cirurgia, de cancro do cólon estadio III e em monoterapia em doentes com cancro de mama metastático que são resistentes a regimes contendo antraciclina e paclitaxel, ou em casos em que o tratamento adicional com antraciclina é contraindicado.



[1] Walke, C. M., & Lindley, C. (2005). Capecitabine: a review. Clinical therapeutics, 27(1), 23-44. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2005.01.005>; [2] Cheplapharm Arzneimittel GmbH, Xeloda 150 mg comprimidos revestidos por película: resumo das características do medicamento. Alemanha: Cheplapharm Arzneimittel GmbH; [3] Huang, X. Z., Chen, Y., Chen, W. J., Zhang, X., Wu, C. C., Wang, Z. N., & Wu, J. (2018). Clinical evidence of prevention strategies for capecitabine-induced hand-foot syndrome. International journal of cancer, 143(12), 2587-2597. <https://doi.org/10.1002/ijc.31289>; [4] Saif, M. W., Kairatzoglou, N. A., & Syrigos, K. N. (2008). Capecitabine: an overview of the side effects and their management. Anti-cancer drugs, 19(5), 447-464. <https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e3181644a10>; [5] Informad: (2019). Capecitabina. Formulário Nacional de Medicamentos. Retrieved June 23, 2023, from <https://contrat.informad.pt/fun/6/6/FichaMedicamento/Capecitabina>; [6] Capecitabine. (2017). In LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; [7] Marsé, H., Van Cutsem, E., Grothey, A., & Valverde, S. (2004). Management of adverse events and other practical considerations in patients receiving capecitabine (Xeloda). European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society, 8 Suppl 1, S16-S30. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2004.06.006>

Posologia/Modo de administração: [1,2,4,7]

Dose:

Calcula-se de acordo com a área de superfície corporal, variando de acordo com a patologia e condição do doente.
As informações do produto recomendam que os comprimidos sejam tomados **nos 30 minutos que se seguem a uma refeição.**



Essa orientação visa minimizar o desconforto gastrointestinal associado à administração, no entanto, a presença de alimentos pode reduzir a absorção do fármaco.



Capecitabina

Contraindicações [1,2,4,7]

Compromisso renal grave (ClCr < 30 ml/min);
Deficiência total ou parcial da enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD);
Compromisso hepático grave;
Gravidez e lactação;
Leucopenia, neutropenia ou trombocitopenia graves;
Tratamento recente ou simultâneo com brivudina

Algumas interações fármaco-fármaco [2,4,7]

Brivudina - inibição da DPD: ↑ toxicidade da capecitabina: pode ser uma **reação fatal!**

Aguardar um período de **pelo menos 4 semanas** após terminar o tratamento com brivudina antes de iniciar a terapêutica com capecitabina **OU** Após o uso de capecitabina, é seguro iniciar brivudina **24 horas** após a última dose de capecitabina.

Varfarina e Fenitoína - capecitabina ↓ atividade das isoenzimas CYP2C9: ↑ [] plasmáticas de VAR e FEN.

Alopurinol - ↓ eficácia da capecitabina.



[1] Walke, C. M., & Lindley, C. (2005). Capecitabine: a review. Clinical therapeutics, 27(1), 23-44. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2005.01.005>; [2] Cheplapharm Arzneimittel GmbH, Xeloda 150 mg comprimidos revestidos por película: resumo das características do medicamento. Alemanha: Cheplapharm Arzneimittel GmbH; [4] Saif, M. W., Kairatzoglou, N. A., & Syrigos, K. N. (2008). Capecitabine: an overview of the side effects and their management. Anti-cancer drugs, 19(5), 447-464. <https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e3181644a10>; [7] Marsé, H., Van Cutsem, E., Grothey, A., & Valverde, S. (2004). Management of adverse events and other practical considerations in patients receiving capecitabine (Xeloda). European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society, 8 Suppl 1, S16-S30. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2004.06.006>

Capecitabina

síndrome mão-pé [1-4,8]

É um efeito adverso cutâneo dependente da dose, conhecido também como **eritrodisestesia palmo-plantar** ou **eritema acral** induzido por quimioterapia e é caracterizado por graus.

No **grau 1**: dormência, disestesia/parestesia, formigueiro, inchaço indolor, eritema ou desconforto nas mãos ou nos pés.

O **grau 2**: eritema doloroso e edema das mãos ou pés que interfere nas atividades diárias do doente

O **grau 3**: ulceração, formação de vesículas, descamação húmida ou dor intensa nas mãos ou nos pés, incapacitando o doente de trabalhar ou realizar atividades do seu quotidiano.

Recomendações [4,7,8]

Usar **emolientes** (ex. E-45, neutrogena creme das mãos) e evitar água quente e materiais abrasivos.

Evitar a **exposição excessiva à luz solar** e ao calor.

Banhos ou compressas frias e elevação das mãos e pés podem aliviar os sintomas.

Outras

Hidratação (> 2L/dia)

A capecitabina deve ser descontinuada assim que forem observadas cólicas abdominais e não apenas quando a diarreia já tiver começado.

Qualquer episódio de diarreia que dure **mais de 24 horas após a descontinuação do tratamento** é motivo de preocupação e os pacientes devem entrar em contato com seus profissionais de saúde para obter mais instruções.

[1] Wallis, C. M., & Lindley, C. (2008). Capecitabine: a review. *Clinical therapeutics*, 30(1), 23-44. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2008.01.001>; [2] CephaPharm Arzneimittel GmbH. Xeloda 150 mg comprimidos revestidos por película: sumário das características do medicamento. Alemanha: CephaPharm Arzneimittel GmbH; [3] Huang, X. Z., Chen, Y., Chen, W. J., Zhang, X., Wu, C. C., Wang, Z. N., & Wu, J. (2019). Clinical evidence of prevention strategies for capecitabine-induced hand-foot syndrome. *International journal of cancer*, 142(12), 3567-3577. <https://doi.org/10.1002/ijc.32269>; [4] Saif, M. W., Kattirjoglou, N. A., & Syrigos, K. N. (2008). Capecitabine: an overview of the side effects and their management. *Anti-cancer drugs*, 19(5), 447-464. <https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e31814f45aa>; [5] Marsé, H., Van Cutsem, E., Grothey, A., & Valverde, S. (2004). Management of adverse events and other practical considerations in patients receiving capecitabine (Xeloda). *European journal of oncology nursing: the official journal of European Oncology Nursing Society*, 8 Suppl 1, S16-S30. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2004.04.004>; [6] Lal H. S. (2014). Hand and foot syndrome secondary to capecitabine. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*, 80(5), 427-430. <https://doi.org/10.4103/0375-4654.1302>

Anexo 5 – Protocolo Cancro Gástrico



Unidade Local Saúde Matosinhos, EPE

Listagem de Citotóxicos

Hora: 09:59:16

Pág. 1 / 6

Utilizador:

Protocolo: 0900100184 - GASTRICO CDDP+5-FU+TRASTUZUMAB (ToGA)

Periodicidade: 21 (dias) Nº Ciclos: 6

Observações:

Calendário:

Ciclo:	1	1	1	2	2	2	3	3	3	4	4	4	5	5	5	6	6	6
Dia:	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Grupo A	X			X			X			X			X			X		
Grupo B	X																	
Grupo C				X			X			X			X			X		
Grupo D	X			X			X			X			X			X		
Grupo E	X			X			X			X			X			X		
Grupo F	X			X			X			X			X			X		
Grupo G	X			X			X			X			X			X		
Grupo H	X			X			X			X			X			X		
Grupo I	X			X			X			X			X			X		
Grupo J	X			X			X			X			X			X		
Grupo L	X			X			X			X			X			X		
Grupo M	X			X			X			X			X			X		
Grupo N	X			X			X			X			X			X		
Grupo O	X			X			X			X			X			X		
Grupo P	X			X			X			X			X			X		
Grupo Q	X			X			X			X			X			X		
Grupo R	X			X			X			X			X			X		
Grupo S		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X		X	X

Grupo A ✓

escrição do Grupo: **PARACETAMOL -> IV FR. 1G 1000 MG**

estabilidade: Conservação:

tempo Infusão: Frequência: Horário: Hr. Ini.: Hr. Fim:

Observações do Grupo: Antes do trastuzumab

Administrar no dia: 1 ;

medicamento	Via Adm.	Dose	Un.Med.	Fac.Con.	Calc.Dose
020901075 - PARACETAMOL -> IV FR. 10 MG/ML (100 ML)	I.V.	1000	MG		

Observações Antes do trastuzumab

Grupo B ✓

escrição do Grupo: **TRASTuzumab 150 mg Pó conc sol inj Fr IV MG+CLORETO SODIO 0,9% SACO 250 ML -> IV SACO 250 ML 250 ML**

estabilidade: Conservação:

tempo Infusão: 90 MINUTO Frequência: Horário: Hr. Ini.: Hr. Fim:

Observações do Grupo: Dose de carga: 8mg/kg, perfusãp 90 min (1º a ser administrado).

Administrar no dia: 1 ;

medicamento	Via Adm.	Dose	Un.Med.	Fac.Con.	Calc.Dose
130101168 - CLORETO DE SODIO 0,9% -> IV SACO 250 ML	I.V.	250	ML		
170301265 - TRASTuzumab 150 mg Pó conc sol inj Fr IV	I.V.		MG	8	Peso

Observações Dose de carga: 8mg/kg, perfusãp 90 min.

Grupo C

Protocolo: 0900100184 - GASTRICO CDDP+5-FU+TRASTUZUMAB (ToGA)

Periodicidade: 21 (dias) N° Ciclos: 6

Observações:

Grupo C

escrição do Grupo:

TRASTuzumab 150 mg Pó conc sol inj Fr IV MG+CLORETO SODIO 0,9% SACO 250 ML -> IV SACO 250 ML 250 ML

Estabilidade:

Conservação:

Tempo Infusão: 30 MINUTO Frequência:

Horário:

Hr. Ini.:

Hr. Fim:

Observações do Grupo:

2C e subsequentes: 6mg/kg (1º a ser administrado).

Administrar no dia: 1 ;

Medicamento

Via Adm. Dose Un.Med. Fac.Con. Calc.Dose

130101168 - CLORETO DE SODIO 0,9% -> IV SACO 250 ML

I.V.

250

ML

170301265 - TRASTuzumab 150 mg Pó conc sol inj Fr IV

I.V.

MG

6

Peso

Observações 2C e subsequentes: 6mg/kg

Grupo D

escrição do Grupo:

CLORETO DE SÓDIO 0,9% -> IV FR 1000 ML 1000 ML

Estabilidade:

Conservação:

Tempo Infusão: 2 HORA Frequência:

Horário:

Hr. Ini.:

Hr. Fim:

Observações do Grupo:

Pré-hidratação para Cddp

1L de água, PO na véspera da QT

Administrar no dia: 1 ;

Medicamento

Via Adm. Dose Un.Med. Fac.Con. Calc.Dose

130101180 - CLORETO DE SÓDIO 0,9% -> IV FR 1000 ML

I.V.

1000

ML

Grupo E

escrição do Grupo:

CLORETO DE POTÁSSIO 7,45%(74,5mg/ml) -> IV AMP 10 ML 10 MEQ

Estabilidade:

Conservação:

Tempo Infusão: 2 HORA Frequência:

Horário:

Hr. Ini.:

Hr. Fim:

Observações do Grupo:

Pré-hidratação para Cddp: a correr com o SF 0,9%

Administrar no dia: 1 ;

Medicamento

Via Adm. Dose Un.Med. Fac.Con. Calc.Dose

130101110 - CLORETO DE POTÁSSIO 7,45% -> IV AMP 10 ML

I.V.

10

MEQ

Grupo F

escrição do Grupo:

SULFATO DE MAGNÉSIO 20% -> IMV AMP 10 ML 2000 MG

Estabilidade:

Conservação:

Tempo Infusão: 2 HORA Frequência:

Horário:

Hr. Ini.:

Hr. Fim:

Observações do Grupo:

Pré-hidratação CDDP: a correr com o NaCl 0,9%

Protocolo: 0900100184 - GASTRICO CDDP+5-FU+TRASTUZUMAB (ToGA)

Periodicidade: 21 (dias) N° Ciclos: 6

Observações:

Grupo

F

Administrar no dia: 1 ;

Medicamento

Via Adm. Dose Un.Med. Fac.Con. Calc.Dose

130101460 - SULFATO DE MAGNÉSIO 20% -> IMV AMP 10 ML

I.V. 2000 MG

Observações Pré-hidratação CDDP: a correr com o NaCl 0,9%

Grupo

G

Descrição do Grupo:

FOSAPREPITANT -> IV AMP 150 MG (Ivemend) 150 MG

Estabilidade:

Conservação:

Tempo Infusão: 20 MINUTO Frequência:

Horário:

Hr. Ini.:

Hr. Fim:

Observações do Grupo:

Administrada em perfusão intravenosa durante 20-30 minutos, no Dia 1, iniciada aproximadamente 30 minutos antes da quimioterapia

Administrar no dia: 1 ;

Medicamento

Via Adm. Dose Un.Med. Fac.Con. Calc.Dose

020601058 - FOSAPREPITANT -> IV AMP 150 MG

I.V. 150 MG

Observações Administrada em perfusão intravenosa durante 20-30 minutos, no Dia 1, iniciada aproximadamente 30 minutos antes da quimioterapia

Grupo

H

Descrição do Grupo:

DEXAmetasona (fosfato sódico) 5 mg/ml Sol inj Fr 1 ml I Articular IM ISSinovial IV 20 MG

Estabilidade:

Conservação:

Tempo Infusão: Frequência:

Horário:

Hr. Ini.:

Hr. Fim:

Observações do Grupo:

Terapêutica anti-emética: antes da QT

Administrar no dia: 1 ;

Medicamento

Via Adm. Dose Un.Med. Fac.Con. Calc.Dose

090201040 - DEXAmetasona (fosfato sódico) 5 mg/ml Sol inj Fr 1 ml I Articular IM ISSin

I.V. 20 MG

Grupo

I

Descrição do Grupo:

ONDANSETROM -> IV AMP 8 MG 8 MG

Estabilidade:

Conservação:

Tempo Infusão: Frequência:

Horário:

Hr. Ini.:

Hr. Fim:

Observações do Grupo:

Terapêutica anti-emética: antes da QT

Administrar no dia: 1 ;

Medicamento

Via Adm. Dose Un.Med. Fac.Con. Calc.Dose

020601040 - ONDANSETROM -> IV AMP 8 MG

I.V. 8 MG

Grupo

J

Descrição do Grupo:

Protocolo: 0900100184 - GASTRICO CDDP+5-FU+TRASTUZUMAB (ToGA)

Periodicidade: 21 (dias) N° Ciclos: 6

Observações:

Grupo

J

CISplatina 1 mg/mL Sol inj Fr 50 mL IV MG+GLUCOSE 5% CLORETO DE SÓDIO 0,9% -> IV SACO 1000 ML 1000 ML

Estabilidade:

Conservação:

Tempo Infusão: 2 HORA Frequência:

Horário:

Hr. Ini.:

Hr. Fim:

Observações do Grupo:

d1

Administrar no dia: 1 ;

Medicamento

Via Adm. Dose Un.Med. Fac.Con. Calc.Dose

130101341 - GLUCOSE 5% CLORETO DE SÓDIO 0,9% -> IV SACO 1000 ML

I.V.

1000

ML

170101590 - CISplatina 1 mg/mL Sol inj Fr 50 mL IV

I.V.

MG

80

Superfície

Grupo

L

Descrição do Grupo:

MANITOL 20% -> IV FR 250 ML 25 MG

Estabilidade:

Conservação:

Tempo Infusão: 2 HORA Frequência:

Horário:

Hr. Ini.:

Hr. Fim:

Observações do Grupo:

25 mg Manitol a correr com a Cddp

Administrar no dia: 1 ;

Medicamento

Via Adm. Dose Un.Med. Fac.Con. Calc.Dose

040601395 - MANITOL 200 MG/ML -> IV FR 250 ML

I.V.

25

MG

Grupo

M

Descrição do Grupo:

GLUCOSE 5% -> IV FR 500 ML 500 ML

Estabilidade:

Conservação:

Tempo Infusão: 2 HORA Frequência:

Horário:

Hr. Ini.:

Hr. Fim:

Observações do Grupo:

Pós-hidratação para Cddp

Administrar no dia: 1 ;

Medicamento

Via Adm. Dose Un.Med. Fac.Con. Calc.Dose

130101250 - GLUCOSE 5% -> IV FR 500 ML

I.V.

500

ML

Grupo

N

Descrição do Grupo:

CLORETO DE SÓDIO 0,9% -> IV FR 1000 ML 1000 ML

Estabilidade:

Conservação:

Tempo Infusão: 2 HORA Frequência:

Horário:

Hr. Ini.:

Hr. Fim:

Observações do Grupo:

Pós-hidratação para Cddp

Administrar no dia: 1 ;

Protocolo: 0900100184 - GASTRICO CDDP+5-FU+TRASTUZUMAB (ToGA)

Periodicidade: 21 (dias) N° Ciclos: 6

Observações:

Grupo	N	Via Adm.	Dose	Un.Med.	Fac.Con.	Calc.Dose
Medicamento						
130101180 - CLORETO DE SÓDIO 0,9% -> IV FR 1000 ML		I.V.	1000	ML		

Grupo	O	Via Adm.	Dose	Un.Med.	Fac.Con.	Calc.Dose
Medicamento						
130101180 - CLORETO DE SÓDIO 0,9% -> IV FR 1000 ML		I.V.	1000	ML		

Descrição do Grupo:

CLORETO DE POTÁSSIO 7,45%(74,5mg/ml) -> IV AMP 10 ML 20 MEQ

Estabilidade:

Conservação:

Tempo Infusão:

2 HORA

Frequência:

Horário:

Hr. Ini.:

Hr. Fim:

Observações do Grupo:

Pós-hidratação para Cddp: a correr com 1000 ml SF 0,9%

Administrar no dia: 1 ;

Medicamento	Via Adm.	Dose	Un.Med.	Fac.Con.	Calc.Dose
130101110 - CLORETO DE POTÁSSIO 7,45% -> IV AMP 10 ML	I.V.	20	MEQ		

Observações Pós-hidratação para Cddp: a correr com 1000 mL SF 0,9%

Grupo	P	Via Adm.	Dose	Un.Med.	Fac.Con.	Calc.Dose
Medicamento						
130101460 - SULFATO DE MAGNÉSIO 20% -> IMV AMP 10 ML		I.V.	2000	MG		

Descrição do Grupo:

SULFATO DE MAGNÉSIO 20% -> IMV AMP 10 ML 2000 MG

Estabilidade:

Conservação:

Tempo Infusão:

2 HORA

Frequência:

Horário:

Hr. Ini.:

Hr. Fim:

Observações do Grupo:

Pós-hidratação CDDP: a correr com o NaCl 0,9%

Administrar no dia: 1 ;

Medicamento	Via Adm.	Dose	Un.Med.	Fac.Con.	Calc.Dose
130101460 - SULFATO DE MAGNÉSIO 20% -> IMV AMP 10 ML	I.V.	2000	MG		

Observações Pós-hidratação CDDP: a correr com o NaCl 0,9%

Grupo	Q	Via Adm.	Dose	Un.Med.	Fac.Con.	Calc.Dose
Medicamento						
040601350 - FUROSEMIDA -> IMV AMP 20 MG		I.V.	20	MG		

Descrição do Grupo:

FUROSEMIDA -> IMV AMP 20 MG 20 MG

Estabilidade:

Conservação:

Tempo Infusão:

Frequência:

Horário:

Hr. Ini.:

Hr. Fim:

Observações do Grupo:

A seguir à Pós-hidratação para Cddp

Administrar no dia: 1 ;

Medicamento	Via Adm.	Dose	Un.Med.	Fac.Con.	Calc.Dose
040601350 - FUROSEMIDA -> IMV AMP 20 MG	I.V.	20	MG		

Observações Pós-hidratação para Cddp

Grupo	R	Via Adm.	Dose	Un.Med.	Fac.Con.	Calc.Dose
Medicamento						
FLUOROURACILO->50MG/ML (100ML) MG+CLORETO SODIO 0,9% SACO 250 ML -> IV SACO 250 ML ML						

Descrição do Grupo:

FLUOROURACILO->50MG/ML (100ML) MG+CLORETO SODIO 0,9% SACO 250 ML -> IV SACO 250 ML ML

Estabilidade:

Conservação:

Protocolo: 0900100184 - GASTRICO CDDP+5-FU+TRASTUZUMAB (ToGA)

Periodicidade: 21 (dias) N° Ciclos: 6

Observações:

Grupo

R

Tempo Infusão: 120 HORA Frequência: Horário: Hr. Ini.: Hr. Fim:

Observações do Grupo:

Infusão contínua d1-d5, 120h

Administrar no dia: 1 ;

Medicamento

Via Adm. Dose Un.Med. Fac.Con. Calc.Dose

130101168 - CLORETO DE SODIO 0,9% -> IV SACO 250 ML

I.V.

ML

225

Lfinal

170101968 - FLUOROURACILO -> IV FR 50 MG/ML (100ML)

I.V.

MG

4000

Superficie

Observações Infusão contínua d1-d5, 120h

Grupo

S

Descrição do Grupo:

DEXAmetasona (fosfato sódico) 5 mg/ml Sol inj Fr 1 ml IArticular IM ISSinovial IV 10 MG

Estabilidade:

Conservação:

Tempo Infusão: Frequência: Horário: Hr. Ini.: Hr. Fim:

Observações do Grupo:

Domicílio: d2 e d3, PO

Indicação para domicílio: 1L de água PO nas 12h após hidratação

Administrar no dia: 2 ; 3 ;

Medicamento

Via Adm. Dose Un.Med. Fac.Con. Calc.Dose

090201040 - DEXAmetasona (fosfato sódico) 5 mg/ml Sol inj Fr 1 ml IArticular IM ISSin

I.V.

10

MG

Observações Domicílio: d2 e d3, PO



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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