U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Beatriz Ferreira Vicente

M

2022-2023

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Relatório de Estágio Curricular

Beatriz Ferreira Vicente

Centro Hospitalar Universitário de Santo António

janeiro e fevereiro de 2023

Farmácia Moderna

março a agosto de 2023

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

Orientador: Professora Doutora Helena Carmo

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Bárbara Santos

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Ana Clara Rocha

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, 23 de setembro de 2023

Beatriz Ferreira Vicente

Resumo

O plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (**MICF**) apresenta, na última unidade curricular, a realização de um estágio de 6 meses, do qual resulta a elaboração do presente relatório.

Para uma melhor compreensão, este documento encontra-se dividido em duas partes. Ao longo da Parte 1, procede-se a uma breve contextualização e descrição das atividades desenvolvidas ao longo do estágio. As referidas atividades relacionam-se com casos reais com os quais contactei ao longo do meu percurso na Farmácia do Centro Hospitalar Universitário de Santo António, entre janeiro e fevereiro, e na Farmácia Moderna, desde março até agosto. Situações como as apresentadas são meros exemplos do dia-a-dia que poderão exigir a intervenção de um farmacêutico, o qual, como profissional de saúde qualificado e próximo da população, tem o dever de atender às necessidades dos seus utentes, contribuindo para o seu bem-estar geral, bem como para o aumento da literacia em saúde.

Desta forma, na Secção A encontram-se descritas as atividades que realizei no âmbito do estágio em Farmácia Hospitalar, durante o qual, para além da "Análise do caso clínico fornecido", desenvolvi ainda atividades tais como a "Substituição da bolsa de nutrição Olimel® N7E por rutura de stock", a "Elaboração da ficha de preparação e da síntese informativa do dicloreto de rádio-223" e o "Desenvolvimento de uma formulação de propranolol para neonatos". Já na Secção B constam as atividades de "Aconselhamento de pílula contracetiva adequada para o período de amamentação", "Consciencialização de cuidados de saúde aquando da participação em corridas" e "Alternativas à terapêutica inalatória de uma criança asmática de 6 anos" elaboradas aquando do estágio em Farmácia Comunitária.

De seguida, na Parte 2, encontram-se expostos dois temas, os quais considerei extremamente oportunos em contexto comunitário. O primeiro tema, o qual diz respeito ao "Tratamento da dependência alcoólica", surgiu após ter sido confrontada, por vários utentes, com questões relativas a este transtorno e opções terapêuticas disponíveis. De facto, por se tratar de uma região vinhateira, o álcool possui um enorme impacto tanto a nível económico como social, o que poderá explicar a elevada frequência com que estas preocupações chegam à farmácia. Além disso, dada a falta de debate em torno deste tema, procedi a uma ação de formação junto da equipa da Farmácia Moderna de modo a que, no futuro, seja dada uma melhor resposta aos utentes que nos procuram.

Por fim, o segundo tema foca-se no uso dos "Suplementos de arroz vermelho fermentado" na hipercolesterolemia, condição cada vez mais comum e com grande impacto na saúde cardiovascular. Dos vários contactos que fui estabelecendo com os utentes, a maioria destes já ouvira falar, através de outros profissionais de saúde, amigos ou familiares, dos benefícios cardiovasculares do arroz vermelho fermentado. Apesar disso, existiam ainda muitas dúvidas acerca da sua aplicabilidade bem como possíveis contraindicações. De modo a estabelecer tanto a eficácia como a segurança destes suplementos, prossegui com uma aprofundada pesquisa bibliográfica, a qual culminou no desenvolvimento deste último tema.

Agradecimentos

Aos docentes da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, todos no geral, porque todos eles, cada um à sua maneira, fizeram-me crescer e são eles a base para o futuro que me segue. Um agradecimento especial à minha orientadora, a Professora Doutora Helena Carmo, por toda a sua ajuda e disponibilidade.

Agradeço ainda à FRAU, em especial à Doutora Marisa Freitas e à Sónia Rocha, pelo carinho e apoio que recebi. Despertaram em mim um gostinho que mesmo eu não sabia que existia e volto a afirmar que foi com muita tristeza que a minha jornada convosco chegou ao fim.

A todos os profissionais de saúde os quais tive o prazer de privar ao longo de todo o estágio e os quais muito me transmitiram. Obrigada pela simpatia com que me receberam e por todos os conselhos.

À minha família, especialmente aos meus pais por acreditarem em mim e sem os quais nada disto seria possível. Ao meu irmão e à minha cunhada pelos conselhos e pela calma que me transmitem. Ao meu sobrinho/afilhado que, mesmo sendo tão pequeno, já muito me deu. Quero que saibas que és uma das razões que me faz querer ser sempre melhor a cada dia. A vós, só espero que vos tenha deixado orgulhosos.

Aos meus amigos mais antigos com os quais, mesmo longe, sei que posso contar e celebro até as mais pequenas vitórias.

Ao melhor grupo da faculdade, amigas que não são de sempre, mas são para sempre. Aquelas que nunca irei esquecer e nem quero. Foi uma honra e um privilégio passar estes cinco anos convosco. A vocês, o meu obrigada. Obrigada pelos belos momentos, pelos conselhos, pelos abraços, pelas alegrias e pelo ombro amigo. Sem vocês, nada disto seria igual. Fizeram com que estes anos passassem num abrir e fechar de olhos.

Termina assim um ciclo que, sem sobra de dúvidas, não representa o fim, mas sim apenas o início.

Índice geral

Declaração de Integridade iii
Resumo iv
Agradecimentos v
Índice geral vi
Índice de Figuras/ Tabelas /Anexos vii
Lista de Abreviaturas viii
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular 1
Secção A. Farmácia Hospitalar 2
A.1. Contextualização do estágio curricular 2
A.2. Cronograma de atividades e sua explicação 2
A.3. Atividades desenvolvidas 5
A.3.1. Atividade 1 - Substituição da bolsa de nutrição Olimel® N7E por rutura de stock 5
A.3.2. Atividade 2 - Elaboração da ficha de preparação e da síntese informativa do dicloreto de rádio-223 6
A.3.3. Atividade 3 - Desenvolvimento de uma formulação de propranolol para neonatos 7
A.3.4. Atividade 4 - Análise do caso clínico fornecido 10
Secção B. Farmácia Comunitária 12
B.1. Contextualização do estágio curricular 12
B.2. Cronograma de atividades e sua explicação 12
B.3. Atividades desenvolvidas 14
B.3.1. Atividade 1 - Aconselhamento de pílula contracetiva adequada para o período de amamentação 14
B.3.2. Atividade 2 – Consciencialização de cuidados de saúde aquando da participação em corridas 16
B.3.3. Atividade 3 - Alternativas à terapêutica inalatória de uma criança asmática de 6 anos 18
Parte 2. Temas de desenvolvimento 21
2.A. Tratamento da dependência alcoólica 22
2.B. Suplementos de arroz vermelho fermentado 36
Conclusão global 44
Bibliografia 45
Anexos 54

Índice de Figuras/ Tabelas/ Anexos

Índice de Figuras

Figura 1 - Estratificação das opções terapêuticas aprovadas para o tratamento da asma em crianças com 6 a 11 anos de idade…….19

Figura 2 – Critérios de diagnostico da dependência alcoólica……..……..27

Figura 3 - Algoritmo de atuação nos casos de intolerância às estatinas……..……..38

Figura 4 - Interconversão entre a forma de lactona (estrutura química da esquerda) e a forma β-hidroxiácida (estrutura química à direita)……..….39

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Apresentação dos diversos setores que constituem os serviços farmacêuticos…….……2

Tabela 2 - Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar.……..…3

Tabela 3 - Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária.…….……13

Tabela 4 - Intervalo terapêutico recomendado para os vários corticosteroides inalados disponíveis no mercado sobre a forma de inalador pressurizado para o tratamento da asma em crianças entre os 6 e os 11 anos.……..…20

Tabela 5 - Questionários utilizados para a triagem inicial de problemas de consumo de álcool.……25

Tabela 6 - Características gerais dos fármacos aprovados pela **EMA** para o tratamento da dependência alcoólica.……32

Índice de Anexos

Anexo I – Certificado de participação no curso online ICH Good Clinical Practice E6……..…..54

Anexo II - Comparação entre a composição da bolsa de nutrição Olimel® N7E com a da SmofKabien®Central N8……...……...…….....55

Anexo III - Síntese informativa do dicloreto de rádio-223.……..……..……..…..……56

Anexo IV – Ficha de preparação do dicloreto de rádio-223.……..……...……..……..……60

Anexo V – Ficha de preparação: Solução oral de cloridrato de propranolol.…..……..……..61

Anexo VI - Fluxograma ilustrativo da aplicação na prática do Método da Amenorreia Lactacional (**MAL**).....62

Anexo VII - Quadro comparativo de todos os métodos contracetivos a sugerir aquando do aconselhamento farmacêutico a uma mulher pós-parto a amamentar, dando especial enfoque às vantagens/benefícios e desvantagens/contraindicações de cada um dos métodos bem como à sua aplicabilidade para este caso em concreto……...……...……...……...……...……63

Anexo VIII – Folheto dobrável distribuído no contexto da campanha de consciencialização sobre cuidados de saúde aquando da participação em corridas.…… ……..…64

Anexo IX - Apresentação de apoio à formação "Tratamento da dependência alcoólica"……..…65

Anexo X - Mecanismos de toxicidade do álcool sobre os principais órgãos e sistemas alvos.……71

Anexo XI - Descrição dos biomarcadores diretos (a azul) e indiretos (a verde) utilizados aquando da avaliação inicial de um transtorno de consumo de álcool.……..……73

Lista de abreviaturas

ADN - Ácido desoxirribonucleico

APF - Armazém de Produtos Farmacêuticos

AUDIT- *Alcohol Use Disorders Identification Test*

CAGE - *Cut down, Annoyed, Guilty, Eye-opener*

c- HDL - Colesterol das lipoproteínas de alta densidade

c- LDL - Colesterol das lipoproteínas de baixa densidade

CRAFFT- *Car, Relax, Alone, Forget, Friends, Trouble*

CV- Cardiovascular

DGAV- Direção Geral de Alimentação e Veterinária

DIDDU - Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

EFSA - Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar

EMA – Autoridade Europeia de Medicamentos

FPS - Fator de Proteção Solar

GABA - Ácido gama -aminobutírico

HMG-CoA – 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

MAL - Método da Amenorreia Lactacional

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Mon K - Monacolina K

NMDA - N-metil D-aspartato

OMS - Organização Mundial da Saúde

RCM - Resumo das Características do Medicamento

RF – Radiofarmácia

ROS – Espécies reativas de oxigénio

SCORE - *Systematic Coronary Risk Evaluation*

SNC - Sistema Nervoso Central

SNS - Serviço Nacional de Saúde

TNF_{α} - Fator de necrose tumoral alfa

UEC - Unidade de Ensaios Clínicos

UF - Unidade de Farmacotecnia

UFA - Unidade de Farmácia de Ambulatório

UFO - Unidade de Farmácia Oncológica

UV - Ultravioleta

Parte 1.

Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A. Farmácia Hospitalar

A.1. Contextualização do estágio curricular

Entre os dias 16 de janeiro e 28 de fevereiro realizei o meu estágio em farmácia hospitalar no Centro Hospitalar Universitário de Santo António, um dos principais hospitais centrais da região norte. Na realidade, aquando da minha entrada, o hospital mantinha ainda a sua antiga designação de Centro Hospitalar Universitário do Porto. Porém dada a recente fusão com o Hospital de Magalhães Lemos, procedeu-se à mudança de nome. Desta forma, atualmente encontram-se agregados a este hospital não só a instituição psiquiátrica referida anteriormente como também o Hospital Geral Santo António, o Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório, o Centro Materno Infantil do Norte Albino Aroso e o Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães.

Como estrutura integrante deste estabelecimento de saúde, apresento os serviços farmacêuticos que, sob diretoria da Dra. Patrocínia Rocha, se enquadram na categoria de Serviço de Suporte à Prestação de Cuidados e, como tal, apresentam como foco central o doente, tendo como principal missão assegurar a qualidade, eficácia e segurança do uso dos medicamentos. Com esse propósito, todo o circuito desde da seleção, aquisição, armazenamento, manipulação, informação e distribuição não só dos medicamentos, mas também de outros produtos de saúde e ainda dos medicamentos experimentais é da total responsabilidade dos farmacêuticos. Assim, de forma a garantir o cumprimento de cada uma das fases, os serviços farmacêuticos encontram-se divididos em vários setores como apresentado na **Tabela 1**.

Tabela 1- Apresentação dos diversos setores que constituem os serviços farmacêuticos.

Unidade de Farmácia de Ambulatório	**UFA**
Distribuição Individual Diária em Dose Unitária	**DIDDU**
Unidade de Ensaios Clínicos	**UEC**
Armazém de Produtos Farmacêuticos	**APF**
Unidade de Farmácia Oncológica	**UFO**
Radiofarmácia	**RF**
Unidade de Farmacotecnia	**UF**

De referir ainda que os farmacêuticos trabalham em cada um destes setores em regime de rotatividade, existindo um farmacêutico responsável por cada unidade. Para além disso, estes profissionais de saúde fazem ainda parte de várias comissões técnicas como sejam a Comissão de Farmácia e Terapêutica, a Comissão de Ética, a Comissão de Farmacovigilância, entre outras.

A.2. Cronograma de atividades e sua explicação

Durante o meu estágio, orientado pela Dra. Bárbara Santos, tive a oportunidade de contactar com cada um destes setores, tal como ilustrado na **Tabela 2,** e assim compreender a importância de cada um deles para um serviço de qualidade. Desta forma, foi-me possível integrar todo o conhecimento adquirido ao longo do **MICF** e compreender o dever que nós, como profissionais de saúde, temos em nos manter sempre atualizados face às evoluções que vão ocorrendo.

Tabela 2 - Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar.

16 a 20 de janeiro	23 a 27 de janeiro	30 de janeiro a 03 de fevereiro	06 a 10 de fevereiro	13 e 17 de fevereiro	20 a 28 de fevereiro
UFA	**DIDDU**	**UEC, APF e RF**	**UFO**	**UF**	**Resolução de um caso clínico**

Como é possível verificar, iniciei o estágio na unidade de Farmácia de Ambulatório (**UFA**), onde se processa a dispensa gratuita de medicamentos e de outros produtos de saúde aos utentes da consulta externa. Através do sistema informático de Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia, os farmacêuticos têm acesso às prescrições médicas, podendo assim proceder à validação destas tendo em conta as características do doente, os protocolos terapêuticos existentes, possíveis precauções/contraindicações, entre outros critérios. Validada a prescrição, procede-se posteriormente à sua dispensa, registando o lote e a quantidade dispensada. Deste modo, observei e realizei, sob observação, vários atendimentos. Adicionalmente, também pude constatar que, aquando do atendimento, o farmacêutico responsabiliza-se igualmente pela monitorização da terapêutica. Relativamente a esta função, presenciei o preenchimento de formulários de farmacovigilância elaborados para medicamentos recentes no mercado, como por exemplo o fremanezumab. Para além disto, a **UFA** é também responsável por validar e preparar a medicação para o Hospital de Dia de Gastroenterologia e Endoscopia, funções que tive oportunidade de exercer.

Na semana seguinte, acompanhei o trabalho realizado na Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (**DIDDU**) que, em parte, é muito semelhante ao da **UFA**, visto que aqui os farmacêuticos estão igualmente responsáveis por interpretar e validar as prescrições médicas, mas neste caso dos doentes internados nos mais diversos serviços clínicos do hospital. Este setor garante assim a dispensa de toda a medicação bem como de outros produtos de saúde que cada doente necessita para 24 horas. Neste sentido, observei e procedi, sob monitorização, a validações farmacêuticas realizadas igualmente através do sistema informático referido anteriormente. Todavia, existem ainda medicamentos, tais como os hemoderivados, psicotrópicos e estupefacientes, cujo registo não se procede eletronicamente, mas através de um impresso próprio, como por exemplo o Anexo X, cujo preenchimento deverá ser analisado cuidadosamente [1]. Desta forma, pude também auxiliar nesta função e na posterior preparação destes medicamentos.

A terceira semana foi principalmente dividida entre a Unidade de Ensaios Clínicos (**UEC**) e o Armazém de Produtos Farmacêuticos (**APF**), tendo iniciado por este último. O **APF** corresponde ao armazém central de medicamentos e outros produtos farmacêuticos, cuja aquisição, receção, conservação e gestão de stock encontra-se a cargo deste setor, no qual contribuí em tarefas, tais como a reposição de stock de estupefacientes e psicotrópicos para o bloco operatório. Para além disso, foram-me também explicados os procedimentos de pedido e de cedência de empréstimos a outros hospitais.

A segunda metade desta semana foi dedicada à **UEC**, local próprio destinado aos ensaios clínicos e, por isso, responsável pelo circuito do medicamento experimental que é assim separado dos outros medicamentos. Nesta unidade, o farmacêutico responsabiliza-se pela elaboração de um procedimento normalizado para cada ensaio, onde se descreve o protocolo a seguir em cada uma das fases do circuito. Outras funções da responsabilidade do farmacêutico passam por manter os registos dos produtos experimentais, assegurar a manutenção das condições de armazenamento, informar o doente e determinar a adesão deste ao tratamento,

sendo tudo isto realizado segundo as Boas Práticas Clínicas, das quais tomei conhecimento através da realização do curso online ICH Good Clinical Practice E6 (**Anexo I**). Antes de tudo isto, para que um ensaio clínico fique ativo é necessária a realização de visitas de qualificação e de iniciação, existindo ainda visitas de monitorização que são feitas periodicamente pelo monitor. Na minha passagem pela **UEC**, consegui assistir a uma visita de iniciação e a uma de monitorização. Por fim, pude acompanhar a dispensa e devolução de medicamentos experimentais.

Ainda na terceira semana, mais precisamente no dia 3 de fevereiro, visitei a unidade de Radiofarmácia (**RF**), onde o farmacêutico tem um papel essencial não só na gestão de stock e controlo de qualidade, bem como na própria manipulação dos radiofármacos. Por conseguinte, observei a marcação de várias preparações radiofarmacêuticas e colaborei, de forma mais ativa, na execução dos ensaios de controlo de qualidade, os quais recorrem essencialmente a métodos colorimétricos e cromatográficos. Para finalizar, pude contactar diretamente com os equipamentos de proteção individual que são específicos para esta unidade atendendo aos riscos inerentes da exposição à radiação.

Outra unidade que também exige cuidados especiais de proteção é a Unidade de Farmácia Oncológica (**UFO**) devido ao facto de se tratarem de fármacos citotóxicos. Neste caso, a manipulação é realizada pelos Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica, dentro da denominada sala limpa para a qual, no último dia, me foi dada a permissão de entrada. Desta forma, pude presenciar a execução de algumas ordens de preparação. No resto da semana acompanhei o trabalho dos farmacêuticos, os quais são responsáveis pela validação das prescrições médicas do Hospital de Dia e do internamento, estando sempre atentos a possíveis erros, quer sejam eles relativos à posologia, ao ritmo de perfusão ou ao próprio volume final da preparação. Assim, ao longo desta semana, pude contactar diretamente com os fármacos utilizados nesta unidade e conhecer os respetivos protocolos em que são aplicados. De referir ainda o papel do farmacêutico na etapa de libertação dos medicamentos preparados, verificando para tal se estes se encontram devidamente rotulados e acondicionados.

Por fim, o último setor com que contactei foi a Unidade de Farmacotecnia (**UF**) que se encarrega da preparação de medicamentos estéreis e não estéreis, tendo iniciado a semana por estes últimos, onde presenciei e auxiliei na preparação de vários manipulados. Entre eles gostaria de salientar as cápsulas de fosfato dissódico, nas quais fiquei responsável pela execução do ensaio de uniformidade de massa. Adicionalmente, foi-me explicado o processo pelo qual se realiza a saída das matérias-primas e a entrada do produto final. No que toca à preparação dos medicamentos estéreis, acompanhei o fracionamento de fármacos intravítreos, a preparação de seringas de morfina, entre outros medicamentos cuja manipulação exige aplicação de técnica assética. Nesta linha de pensamento, aquando da minha entrada para a sala branca tomei igualmente conhecimento das regras de fardamento e higiene necessárias. Relativamente à técnica assética também me fora explicado o método de controlo microbiológico, no qual são recolhidas amostras tanto das luvas dos operadores como da primeira e da última preparação de cada turno. É ainda da responsabilidade deste setor a preparação e aditivação das bolsas de nutrição parentérica, tendo-me sido permitido, sob supervisão, proceder à aditivação de uma bolsa. Ao mesmo tempo que acompanhava o desenrolar destas funções, fiquei igualmente encarregue pelo controlo gravimétrico e pelo acondicionamento das bolsas preparadas.

No final do estágio, a Dra. Bárbara Santos forneceu, tanto a mim como aos meus colegas, um caso clínico, para o qual solicitou a nossa análise. Do desenvolvimento deste caso resultou a **Atividade 4**.

A. 3. Atividades desenvolvidas

A.3.1. Atividade 1 - Substituição da bolsa de nutrição Olimel® N7E por rutura de stock

Contextualização:

Na semana em que acompanhei o trabalho que é realizado na **DIDDU**, surgiu um caso de um doente que fora submetido a um transplante renal e para o qual lhe tinha sido prescrita uma bolsa de nutrição Olimel® N7E. No entanto, a referida bolsa entrou em rutura no stock do armazém do hospital, tornando-se imperativo a pesquisa de uma alternativa dentro das opções disponíveis. Neste sentido, a diretora dos serviços farmacêuticos propôs a substituição pela bolsa SmofKabien® Central N8, tendo-se procedido à pesquisa e avaliação das duas bolsas de forma a concluir se seria ou não possível prosseguir com esta troca.

Desenvolvimento:

Apesar de, na insuficiência renal, a primeira preocupação que surge ser relativa aos possíveis desequilíbrios ácido-base e hidroeletrolítico que possam ocorrer, a verdade é que também se verificam alterações no metabolismo dos macronutrientes, entre as quais se salientam o aumento do catabolismo proteico, a resistência periférica à insulina e a redução da lipólise [2]. Consequentemente, observa-se uma depleção proteica e energética que se vai acentuando à medida que a função renal diminui. Daqui se depreende a elevada percentagem de doentes renais malnutridos, justificando assim a necessidade de se instituírem certas medidas nutricionais aos doentes com insuficiência renal aguda ou doença renal crónica. De facto, a malnutrição corresponde a um importante fator preditor de morbilidade e mortalidade, independentemente das complicações e comorbilidades presentes [2, 3].

Relativamente ao transplante renal, procedimento realizado em doentes que se encontram no estado avançado da doença, este envolve alguns riscos nutricionais. Assim, de forma a otimizar a sua recuperação, devem ser adotadas intervenções dietéticas apropriadas. Caso pelo menos 70% das necessidades nutricionais destes doentes não sejam satisfeitas através da ingestão oral de alimentos, deverão ser adotadas técnicas artificiais de nutrição, recorrendo para tal à via entérica ou à via parentérica. Entre estas, privilegia-se a nutrição entérica por ser considerada "mais fisiológica" e, em geral, ter sido associada a taxas de infeção inferiores com consequente menor tempo de internamento. No entanto, caso esta não seja possível prossegue-se com a nutrição parentérica [2, 3].

Embora este grupo de doentes seja muito heterogéneo em termos de necessidades nutricionais, o que obriga a uma avaliação caso a caso, as formulações *standard* são geralmente consideradas adequadas. Assim, tal como na maioria destes doentes, ao utente do presente caso foi prescrita uma bolsa tricompartimentada, a qual deverá ser administrada por veia central dada a alta osmolaridade que apresenta. De facto, tanto esta como a bolsa sugerida para a sua substituição correspondem a bolsas de acesso central constituídas por 3 sacos compartimentados, os quais permitem a separação da emulsão lipídica e das soluções de glucose e de aminoácidos até ao momento da sua administração. As duas bolsas são indicadas para nutrição parentérica com o objetivo de fornecerem as quantidades necessárias de macronutrientes quando a nutrição oral ou entérica é impossível, insuficiente ou está contraindicada [4, 5].

Da comparação das indicações e composições das duas bolsas, como ilustrado no **Anexo II**, depreende-se que não existe uma significativa diferença que impediria a substituição sugerida, a qual deverá ir de encontro às exigências do nutricionista responsável por este utente em concreto. Para além disto, torna-se essencial ainda

considerar possíveis contraindicações, entre elas a alergia ao amendoim dado a possibilidade de reação alérgica cruzada com o óleo de soja, um dos componentes da bolsa SmofKabien® Central N8. Complementarmente, dada a necessidade de aditivar a bolsa com micronutrientes (vitaminas e minerais), dever-se-á ainda ter em atenção os suplementos prescritos juntamente com a bolsa Olimel® N7E e a sua compatibilidade com a bolsa proposta. Deste ponto também não existem incompatibilidades, tornando-se possível a troca sugerida, a qual, após parecer positivo por parte do nutricionista, foi concretizada [4, 5].

Conclusão:

Com esta atividade foi possível constatar a relevância da intervenção farmacêutica para que se obtenha o máximo de benefício possível, não só com o uso de medicamentos, mas também com a aplicação de outros produtos farmacêuticos, os quais podem igualmente influenciar o desfecho final de uma doença.

A.3.2. Atividade 2 - Elaboração da ficha de preparação e da síntese informativa do dicloreto de rádio-223

Contextualização:

A relevância clínica dos radiofármacos vai muito para além do seu uso para o diagnóstico de doenças, começando a ter igualmente aplicabilidade para o tratamento de algumas patologias. Tendo isto em consideração, há pouco mais de um ano o Centro Hospitalar Universitário de Santo António instalou, integrado na área da Medicina Nuclear, a unidade de **RF**. Aquando da minha passagem por este setor, surgiu um pedido para a preparação de um radiofármaco, o rádio-223, até então nunca manipulado por esta unidade. Por conseguinte, torna-se fundamental a elaboração da respetiva ficha de preparação juntamente com uma síntese informativa, a qual poderá ser consultada, rapidamente, sempre que o farmacêutico considere pertinente ou caso tenha alguma dúvida relativamente à sua utilização terapêutica. No sentido de responder a esta necessidade, propus-me a realizar esta tarefa.

Desenvolvimento:

Como principal fonte de informação, recorri, primeiramente, ao resumo das características do medicamento (**RCM**) e, posteriormente, às *guidelines* das sociedades, europeia e americana, de oncologia. Através destas pesquisas foi-me possível averiguar que o radiofármaco requisitado encontra-se indicado para o tratamento do carcinoma da próstata resistente à castração e com metástases ósseas sintomáticas, mas sem evidência da existência de metástases viscerais [6-8].

Efetivamente, é muito frequente o carcinoma da próstata culminar na formação de metástases ósseas dado o tropismo que estas células tumorais apresentam para o tecido ósseo. Consequentemente, indivíduos com cancro da próstata metastático apresentam um maior risco de osteoporose e fraturas ósseas. Por isso, devido às complicações associadas, a presença destas metástases deve ser considerada aquando da escolha do tratamento mais adequado [9, 10].

Segundo as normas orientadoras, a terapia de privação de androgénios é indicada como terapia de primeira linha para cancro da próstata metastático. Nesta poder-se-á optar pela castração cirúrgica com a remoção dos testículos ou química com recurso a fármacos como os agonistas ou os antagonistas da hormona libertadora de gonadotrofinas. Geralmente, esta demonstra ser bastante eficaz durante os primeiros anos, porém com o

aparecimento de novas mutações ao longo do tempo, o cancro evolui independentemente dos níveis de androgénios. Assim, perante um carcinoma da próstata com metástases ósseas e resistente à castração dever-se-á recorrer a outras opções terapêuticas, entre elas a quimioterapia, a imunoterapia e a radioterapia [10]. Desta última destaco o rádio-223, fármaco emissor de partículas alfa que, ao mimetizar o cálcio, se liga seletivamente ao osso, mais especificamente nas áreas de elevado turnover, como é o caso das zonas metastáticas [6, 11]. O seu mecanismo de ação é explicado mais detalhadamente na respetiva síntese informativa (**Anexo III**) juntamente com outros aspetos relevantes para se proceder à validação da respetiva prescrição. Destes irei mencionar apenas aqueles que foram cruciais para o caso com que contactei.

Em primeiro lugar, procurou-se saber se o tratamento proposto seria adequado, visto que este radiofármaco apenas poderá ser administrado a doentes inelegíveis ou que não tenham obtido regressão após tratamento com, pelo menos, duas linhas de terapêutica sistémica, o que de facto se confirmou [7]. Posteriormente, apurou-se quanto à existência de possíveis contraindicações, as quais não foram detetadas neste caso. Por outro lado, foi possível averiguar que o doente em questão realizava suplementação com cálcio e vitamina D, a qual deverá ser interrompida quatro dias antes e depois de cada injeção tal como estabelecido no **Anexo III**, pelo que será algo a mencionar ao doente. Por fim, surgiu ainda uma questão a ser discutida com o médico referente à profilaxia das fraturas ósseas. Esta é realizada instituindo uma terapia com bifosfonato oral ou com denosumab antes mesmo da administração do próprio rádio-223 [7, 10]. Através da análise do histórico farmacoterapêutico do doente, foi possível verificar que esta até à data não tinha sido iniciada.

Conclusão:

Com esta atividade foi-me possível constatar a importância de reunir informação científica e clinicamente relevante de forma a garantir que o medicamento certo é dado ao doente certo, na dose certa e no momento certo, tendo em conta todos os requisitos necessários para a sua administração.

Face às advertências por nós comunicadas e após a implementação, por parte do médico assistente, das respetivas medidas necessárias, encontram-se assim asseguradas as condições para que o radiofármaco possa ser administrado. De seguida, o farmacêutico irá intervir novamente através da manipulação deste radiofármaco, cuja ficha de preparação foi por mim desenvolvida e a qual consta no **Anexo IV** [6, 11].

A.3.3. Atividade 3 – Desenvolvimento de uma formulação de propranolol para neonatos

Contextualização:

Apesar da enorme oferta que a indústria farmacêutica proporciona, a manipulação, atividade muito própria da nossa profissão, permanece ainda importante. Efetivamente, aquando da minha passagem pela **UF**, pude confirmar a relevância dos manipulados, principalmente para certos grupos etários, entre os quais gostaria de destacar a pediatria. De facto, o Centro Materno Infantil do Norte é responsável por mais de metade dos pedidos realizados a este setor, tendo a maioria o propósito de adequar e personalizar a terapêutica. Por outro lado, também se verificam para esta faixa etária muitos usos *off-label*, uma prática médica comum que consiste na prescrição de um medicamento para uma indicação terapêutica diferente daquelas que constam no seu **RCM**, tal como fora inicialmente o caso do uso do propranolol para o tratamento do hemangioma infantil, o qual será o alvo de estudo desta atividade.

Desenvolvimento:

O hemangioma infantil corresponde ao tumor vascular mais comum na infância, especialmente em bebés prematuros. Estes tumores benignos podem localizar-se em qualquer região do corpo, mas ocorrem principalmente na face, cabeça e pescoço, tornando-se evidentes cerca de 1 semana após o nascimento. A maioria involui, espontaneamente, por volta dos 1 a 5 anos de idade, sem qualquer tipo de tratamento. Porém, em aproximadamente 24% dos casos desenvolvem-se complicações, sendo as mais comuns as ulcerações, a obstrução da via aérea e do canal auditivo e o comprometimento visual. Nestes casos justifica-se uma intervenção precoce com terapia sistémica de forma a travar o crescimento do tumor, reduzir as complicações associadas, minimizar sequelas a longo prazo e evitar anos de danos psicossociais [12, 13].

Inicialmente, o tratamento padrão consistia em excisão cirúrgica, terapia a laser ou administração de corticosteroides, recorrendo-se apenas em casos de risco de vida ao tratamento com vincristina, ciclofosfamida ou interferão-α. Todavia, nenhuma dessas opções terapêuticas é a ideal devido às suas restrições e efeitos adversos potencialmente graves. O propranolol surge como uma alternativa mais segura e eficaz, após se ter descoberto, acidentalmente, em 2008 o seu efeito benéfico sobre esta condição clínica. De forma a justificar a sua utilização, vários mecanismos de ação foram postulados, entre eles a vasoconstrição, a indução da apoptose por ativação da expressão das caspases 3 e 9 e a diminuição da angiogénese por inibição tanto do fator de crescimento endotelial vascular como do fator induzível por hipóxia-1α. Deste modo, a administração oral deste β-bloqueador consiste atualmente no tratamento de primeira linha para o hemangioma infantil [14, 15].

Outra mudança recente no tratamento desta afeção diz respeito ao seu momento de iniciação, tendo-se verificado que são obtidos melhores resultados quanto mais cedo a terapia é instituída. No entanto, o único medicamento disponível no mercado contento propranolol para esta indicação específica, o Hemangiol®, apenas poderá ser administrado a lactentes com idade superior a 5 semanas. Ao analisar a sua constituição, foi possível verificar a presença de propilenoglicol, um dos excipientes considerados como potencialmente nocivos em crianças [15, 16]. A maior suscetibilidade aos efeitos tóxicos deste excipiente resulta da reduzida capacidade de eliminação verificada nesta faixa etária. De facto, cerca de 45% do propilenoglicol ingerido é eliminado na urina, sendo o restante metabolizado pelo fígado a lactato por ação das enzimas álcool e aldeído desidrogenases, cujas quantidades se encontram reduzidas em lactentes e crianças com menos de 4 anos. Dada a baixa capacidade metabólica e a característica imaturidade renal desta subpopulação, o propilenoglicol irá acumular-se no organismo, o que poderá ter implicações a nível renal devido ao efeito lesivo deste excipiente sobre as células tubulares proximais e ainda sobre o sistema nervoso central (**SNC**) com o desenvolvimento de crises convulsivas. Além disso, devido a uma maior exposição ao propilenoglicol, os níveis plasmáticos dos subprodutos do seu metabolismo aumentam, conduzindo a alterações bioquímicas, entre elas o desenvolvimento de um estado de hiperosmolaridade e de acidose lática [17, 18, 19]. Tendo em conta tudo isto, tive a iniciativa de elaborar uma formulação que pudesse, numa situação hipotética, ser administrada a um neonato.

Primeiramente, foquei a minha pesquisa sobre a segurança do uso do propranolol em neonatos e, efetivamente, recorrendo ao mesmo esquema posológico que é recomendado para o Hemangiol®, os dados demonstraram que este fármaco é geralmente bem tolerado por esta faixa etária [13].

De seguida prossegui para a formulação propriamente dita. Relativamente à substância ativa, é da prática comum o uso de formas farmacêuticas sólidas disponíveis no mercado para a preparação de formas

farmacêuticas líquidas, dada a frequente dificuldade inerente à aquisição do composto ativo isolado. Desta forma, recorri aos comprimidos de cloridrato de propranolol existentes no mercado, tendo optado pela marca comercial Inderal® por ser a que se encontra disponível neste setor [20].

Outras preocupações surgem aquando da preparação de formas líquidas, entre elas a viscosidade, o sabor e a estabilidade. Em relação à estabilidade microbiológica, é comum a adição de conservantes de forma a prolongar o prazo de utilização das preparações. Todavia, para a escolha do conservante mais adequado várias questões de segurança são levantadas, particularmente nesta faixa etária [17, 21]. Tendo isto em vista, optei por não incluir na formulação nenhum conservante, o que, consequentemente, obriga ao encurtamento do prazo de utilização para 14 dias [22]. Por outro lado, relativamente à estabilidade físico-química, esta poderá ser conseguida através da alteração do pH da solução. Assim, sabendo que o cloridrato de propranolol é mais estável no intervalo de pH de 2,8 a 4,0 e que valores de pH entre 2 e 9 são tolerados para soluções orais, propôs-se como pH final o intervalo de 3 a 4, o qual é assegurado através da adição da solução de ácido cítrico a 25% [22- 24].

Focando agora nas outras questões referidas anteriormente, escolhi o xarope simples como um dos excipientes dado que este ao mesmo tempo que proporciona um sabor doce, o qual é essencial para garantir a adesão terapêutica, também contribui para a obtenção de uma viscosidade adequada [16, 22]. No entanto, tendo em conta o grupo alvo desta preparação e a frequência de administração, restringi a quantidade de xarope simples a utilizar, correspondendo este apenas a 25% da preparação [21]. Deste modo, para alcançar uma viscosidade adequada surge a necessidade de adicionar à formulação um outro agente viscosificante, tendo neste caso optado pela metilcelulose. Para esta escolha vários aspetos foram tidos em conta, entre os quais saliento o facto da solução de metilcelulose permanecer estável no pH final da preparação [23]. Como fruto destas pesquisas originou-se a ficha de preparação da solução oral de cloridrato de propranolol presente no **Anexo V**.

Como advertência final, gostaria de alertar para a maior suscetibilidade que os prematuros com muito baixo peso à nascença manifestam face aos efeitos adversos dos β-bloqueadores. Para além disso, a administração desta opção terapêutica a lactentes com histórico de apneia ou bradicardia deve ser acautelada devido aos efeitos sistémicos desta terapia, nomeadamente os que dizem respeito à redução da capacidade respiratória e do batimento cardíaco [13, 14].

Com o objetivo de evitar o surgimento destas reações adversas, postulou-se a ideia de substituir a administração oral pela aplicação tópica. Esta seria igualmente eficaz dado que tanto os queratinócitos como os fibroblastos e os melanócitos apresentam à sua superfície recetores β-adrenérgicos, o alvo desta classe terapêutica [14]. Adicionalmente, seria uma opção mais prática, dado a facilidade da sua administração, e também mais segura, com um ínfimo risco de se vir a desenvolver qualquer tipo de reação sistémica [12]. Desta forma, muitas preparações tópicas (cremes, pomadas e géis) têm sido testadas na prática clínica, tendo-se obtido, em todas elas, resultados animadores. No entanto, devido ao facto de ainda não se ter realizado, até ao momento, um ensaio multicêntrico, randomizado e com dupla ocultação que permita validar a sua aplicação, os β-bloqueadores tópicos não podem ser recomendados como terapia padrão para o hemangioma infantil [14, 25].

Conclusão:

Esta atividade permitiu-me compreender o trabalho realizado pela **UF** e a importância de adaptarmos a terapêutica às características e necessidades dos doentes. Para além disso, pude numa única atividade integrar os conhecimentos adquiridos nas várias unidades curriculares de tecnologia farmacêutica. Adicionalmente, aquando das pesquisas que realizei, face aos efeitos sistémicos do propranolol e tendo em conta que se trata de uma afeção dermatológica, levantei a hipótese de se poder formular uma preparação tópica. Para tal, primeiramente procurei conhecer as propriedades físico-químicas deste fármaco, de forma a verificar se este cumpria com as regras de Lipinski, o que de facto se confirmou [24]. Com isto, apercebi-me que a aplicação tópica deste β-bloqueador seria exequível e a qual, inclusivamente, tem sido alvo de várias pesquisas. Contudo, até ao momento muitas questões ainda se encontram sem resposta, nomeadamente no que diz respeito à forma farmacêutica semi-sólida mais adequada, à dosagem e ao tempo de duração do tratamento tópico [14].

A.3.4. Atividade 4 – Análise do caso clínico fornecido

Contextualização:

Tal como mencionado anteriormente, as duas últimas semanas do estágio foram dedicadas à análise de um caso real de uma utente diagnosticada com doença de Crohn e doença anal fistulizante complexa. Apesar de realizar monoterapia com azatioprina, a utente mantinha supuração anal contínua e, por essa razão, foi proposto o tratamento com darvadstrocel, cuja utilização se encontra pendente de uma autorização prévia pela Comissão de Farmácia e Terapêutica. Neste sentido, esta atividade surge com o objetivo de entender se a opção terapêutica sugerida seria a mais adequada para o caso clínico apresentado. Adicionalmente, para a sua abordagem foram ainda propostos como tópicos a própria epidemiologia e fatores de risco da doença inflamatória intestinal e a sua respetiva abordagem terapêutica.

Desenvolvimento:

A doença de Crohn**,** juntamente com a colite ulcerosa, correspondem às duas principais categorias de doença inflamatória intestinal, uma patologia inflamatória crónica do trato gastrointestinal cuja etiologia permanece desconhecida. A teoria mais aceite sugere a existência de uma componente genética e uma componente imunológica, das quais resulta uma resposta imune desregulada contra antigénios microbianos intestinais [26, 27]. Até à data, mais de 200 genes envolvidos em várias funções imunológicas foram já associados a um maior risco de desenvolver esta condição clínica. Ainda assim, a maioria destas associações é fraca, sugerindo que o ambiente desempenha um papel importante [26, 28]. Esta teoria é ainda corroborada pelo próprio padrão geográfico da doença, visto esta ser mais comum em regiões urbanas do que em regiões rurais, tendo surgido inicialmente na América do Norte e na Europa. No entanto, desde o final do século XX, constatou-se um aumento do número de casos na Ásia, América do Sul e África, tendo-se verificado que a incidência desta doença aumenta à medida que um determinado país se desenvolve. Deste modo, vários fatores ambientais associados à urbanização e industrialização foram sugeridos, entre eles a exposição limitada, durante a infância, a infeções comuns e antígenos ambientais (conhecida como a hipótese da higiene), a dieta ocidental, o tabagismo, o stress e fármacos como os anti-inflamatórios não esteroides, os antibióticos e os contracetivos orais [26, 27].

A doença de Crohn e a colite ulcerosa apresentam assim algumas características clínico-patológicas comuns, porém correspondem a duas patologias distintas, diferenciando-se em aspetos como a localização da inflamação. Neste caso, a doente foi diagnosticada com doença de Crohn que geralmente envolve o íleo distal e o cólon proximal, podendo ainda afetar qualquer região do sistema digestivo, desde a boca até à região perianal. De facto, a formação de fístulas perianais constitui uma complicação muito característica desta patologia, sendo estas ainda classificadas em simples ou complexas. Esta classificação é extremamente importante quer para a escolha do melhor tratamento, quer em termos de prognóstico, dado que a maior resistência das fístulas complexas a qualquer opção terapêutica, obriga à adaptação dos respetivos algoritmos de tratamento de acordo com a complexidade destas [29- 31].

Na presença de fístulas complexas, o tratamento consiste na combinação de duas componentes, uma cirúrgica, com a drenagem de abscessos, seguida da terapia farmacológica. Esta última consiste na instituição de um tratamento imunossupressor recorrendo aos inibidores do fator de necrose tumoral alfa (**anti-TNF$_\alpha$**), infliximab e adalimumab, como fármacos de primeira linha. Estes podem ser utilizados isoladamente ou associados a um imunomodulador como a azatioprina e ao antibiótico ciprofloxacina ou metronidazol [30, 32].

Relativamente ao caso clínico apresentado, a doente manifesta doença de Crohn fistulizante perianal complexa com francos sinais de atividade e sem abscessos, encontrando-se sob monoterapia com azatioprina dado ter desenvolvido reação imunogénica contra os dois **anti-TNF$_\alpha$** disponíveis. Até à data não existem evidências que suportam a administração de um imunomodulador em regime de monoterapia para o tratamento das fístulas perianais em contexto de doença de Crohn, o que pode explicar o facto de, apesar da terapia instituída, a utente permanecer num estado de supuração anal contínua [27]. Desta forma, surge a necessidade de procurar uma alternativa terapêutica, tendo para tal sido sugerida a administração de darvadstrocel [31, 33].

O darvadstrocel consiste numa suspensão de células estaminais humanas extraídas de tecido adiposo e cuja administração é intralesional. Esta via de administração é de extrema importância dado que a ativação destas células é induzida pelas citocinas pró-inflamatórias libertadas na região perianal. Só após a ativação é que estas células passam a desempenhar o seu efeito anti-inflamatório e imunomodulador [27, 32]. Ao atuar sobre o sistema imune, inato e adaptativo, estas células promovem a secreção de fatores anti-inflamatórios, como a interleucina-10, ao mesmo tempo que induzem uma diminuição na produção de citocinas pró-inflamatórias, entre elas o **TNF$_\alpha$**, possibilitando desta forma uma melhor cicatrização tecidular [29, 34].

Este fármaco demonstrou ser seguro e eficaz no tratamento de indivíduos que não respondem à terapia **anti-TNF$_\alpha$** [34]. Assim sendo, encontra-se indicado para o tratamento de fístulas perianais complexas em doentes adultos com doença de Crohn não ativa ou ligeiramente ativa, quando as fístulas revelaram resposta inadequada a, pelo menos, uma terapêutica convencional ou biológica, o que se verificou precisamente no caso apresentado [29, 35].

Conclusão:

Assim, segundo as *guidelines*, conclui-se que o tratamento proposto é de facto a melhor opção terapêutica para este caso. Contudo, antes de se prosseguir com a administração do darvadstrocel, dever-se-á garantir a ausência de possíveis contraindicações, as quais se restringem a possíveis reações de hipersensibilidade à substância ativa, ao soro bovino ou a qualquer um dos excipientes que constituem o Alofisel®, o único medicamento comercializado contendo darvadstrocel. Para além disso, dever-se-á informar a utente quanto às

reações adversas mais comuns, entre elas a dor no local da injeção, o surgimento de abscesso anal, proctalgia e fístula anal. Todavia, estas não devem ser associadas ao fármaco em si, mas sim à manipulação cirúrgica da zona perianal ou à doença subjacente [35].

SECÇÃO B. Farmácia Comunitária

B.1. Contextualização do estágio curricular

Para finalizar o meu estágio curricular no âmbito do **MICF**, durante o período de 20 de março a 4 de agosto, pude conhecer e auxiliar na concretização das diversas funções da responsabilidade de um farmacêutico comunitário. Neste sentido, tive o prazer de acompanhar o trabalho realizado pela equipa da Farmácia Moderna, composta por duas farmacêuticas, a diretora técnica, proprietária e minha orientadora de estágio, Dr.ª Ana Clara Rocha, e a Dr.ª Mónica Pinto, e por quatro técnicos auxiliares de farmácia, Isabel Pereira, Paulo Vasques, Dora Ribeiro e Manuel Rodrigues. Apesar de se situar na cidade de Peso da Régua, esta farmácia é reconhecida pela sua relação de proximidade não só com os habitantes desta localidade, mas também com os das freguesias vizinhas, entre elas Galafura, Loureiro e Santa Marta de Penaguião. Adicionalmente, é uma farmácia bastante procurada por turistas, principalmente na época do verão, dado a sua proximidade ao cais, local muito apreciado pelas deslumbrantes paisagens que envolvem o rio Douro.

Para lá da prática geral de aconselhamento e dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde, a Farmácia Moderna oferece ainda diversos serviços, dos quais destaco a medição de parâmetros bioquímicos, tais como a tensão arterial, a glicemia e os níveis séricos de colesterol total e triglicerídeos. Considero esta atividade de extrema importância por proporcionar uma excelente oportunidade para um regular seguimento farmacoterapêutico. De facto, com os resultados obtidos e com as informações partilhadas pelo utente, é-nos possível detetar a presença de problemas relacionados com a medicação e confirmar se o tratamento permanece adequado, seguro e efetivo. Caso se trate de um indivíduo saudável com parâmetros bioquímicos alterados, tal poderá exigir a necessidade de se referenciar ao médico, dependendo da frequência e severidade destas mesmas alterações. Para além deste, outros serviços igualmente importantes de referir incluem as consultas de podologia e nutrição, realizadas com uma periodicidade mensal e semanal, respetivamente, a recolha de resíduos pelo Valormed e a entrega de medicamentos ao domicílio.

B.2. Cronograma de atividades e sua explicação

Durante o meu estágio em farmácia comunitária, tive a oportunidade de executar as atividades descritas na **Tabela 3**.

Tabela 3 - Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária.

Atividades	Março	Abril	Maio	Junho	Julho	Agosto
Receção e confirmação de encomendas	x	x	x	x	x	x
Armazenamento de medicamentos	x	x	x	x	x	x
Controlo dos prazos de validade	x	x	x	x	x	x
Medição de parâmetros bioquímicos	x	x	x	x	x	x
Atendimento ao público		x	x	x	x	x
Aconselhamento e dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde		x	x	x	x	x
Entrega ao domicílio					x	x
Processamento do receituário e faturação			x		x	
Participação em cursos e *webinars*	x	x	x	x		

Como ponto de partida do meu estágio, foi-me primeiramente apresentada a organização da farmácia, incluindo a disposição e armazenamento dos medicamentos e outros produtos de saúde, o que me permitiu desde logo auxiliar na receção de encomendas e controlo dos prazos de validade e, mais tarde, na realização de encomendas instantâneas e confirmação de stocks.

Ainda durante o primeiro mês, consegui ter um contacto mais direto com os utentes através da determinação dos vários parâmetros bioquímicos, atividade durante a qual procurei avaliar a adesão farmacoterapêutica dos doentes e incentivar a implementação de medidas não farmacológicas como complemento ao tratamento farmacológico.

Ao longo de todo o estágio, permaneci responsável pelas tarefas descritas anteriormente e, adicionalmente, contribuí para o desenho das várias campanhas promocionais realizadas.

No mês de abril, iniciei o atendimento ao público, o qual abrange atividades como o aconselhamento de suplementos, produtos dermocosméticos e de uso veterinário, a indicação farmacêutica de medicamentos de venda livre na presença de sintomas e transtornos menores e ainda a dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica. Com a execução desta última tarefa, tomei conhecimento dos diferentes planos de comparticipação disponíveis e dos vários tipos de receitas médicas existentes, quer manuais, quer eletrónicas materializadas e desmaterializadas.

Com o início de um novo mês, pude assistir ao processamento do receituário e faturação e participar na dupla validação das receitas manuais.

Por fim, pelo contributo que proporcionaram para a minha formação global bem como para o meu desempenho profissional, apresento, de seguida, os diversos cursos e *webinars* que assisti durante os primeiros meses de estágio:

- ✓ Formação "Cessação Tabágica", desenvolvida pela Academia Perrigo®.
- ✓ *Webinar* "Dispositivos Inalatórios: para quê complicar quando podemos simplificar?", ministrado pelo Dr. Tiago Maricoto, GSK®.

- ✓ *Webinar* "Nutrição Clínica: reconhecer e gerir as diferentes necessidades na Farmácia", ministrado pelas nutricionistas Magda Serras e Célia Lopes, Fresenius Kabi®.
- ✓ *Webinar* "O papel do farmacêutico no combate às infeções de pele mais comuns", ministrado pela Dra. Ana Brasileiro, LEO®.
- ✓ *Webinar* "Suplementos Alimentares: como garantir a escolha adequada", ministrado pelas farmacêuticas Lúcia Coelho e Sara Rio, Grupo Azevedos®.
- ✓ Curso "Aconselhamento Breve para a Promoção da Atividade Física por Profissionais de Saúde", no âmbito do Programa Nacional para a Promoção da Atividade Física da Direção-Geral da Saúde.
- ✓ *Webinar* "As fórmulas HA são desadequadas, e agora?", ministrado pelo nutricionista Manuel Oliveira Faria, Danone SN®.

B.3. Atividades desenvolvidas

B.3.1. Atividade 1 – Aconselhamento de pílula contracetiva adequada para o período de amamentação

Contextualização:

Durante o aconselhamento do método contracetivo mais adequado, vários fatores devem ser tidos em conta, entre eles as preferências e necessidades da utente, o seu histórico clínico em termos contracetivos, os seus planos quanto a uma futura gravidez, entre outras considerações médicas. Aquando do aconselhamento, dever-se-á ainda atender a possíveis dúvidas ou receios quanto à utilização do método anticoncecional selecionado, o qual deverá ser adaptado à situação de cada utente de forma a garantir o seu uso seguro e correto. Uma das preocupações mais referidas diz respeito ao uso da contraceção durante o período da amamentação. Efetivamente, aquando da escolha do método mais indicado para esta situação, dever-se-á ter em conta fatores como a efetividade, as expectativas da mulher em termos de amamentação e, tão ou mais importante, a segurança tanto para o bebé como para a mãe. Atendendo a todas estas particularidades, várias questões se levantam no momento da decisão, as quais se detalham de seguida [36, 37].

Desenvolvimento:

Na gravidez são expectáveis altos níveis sanguíneos de estrogénio e progesterona, os quais resultam da atividade secretora da placenta. Estes são fulcrais em vários aspetos da gravidez, entre eles a lactação, a qual se encontra inibida até ao momento do parto. De facto, a expulsão da placenta, com a consequente redução dos níveis das hormonas esteroides, atua como gatilho para a produção e secreção do leite materno. Esta interferência hormonal é um dos motivos pelos quais se coloca a possibilidade dos contracetivos hormonais poderem exercer um impacto negativo na lactação [38, 39]. Outra preocupação que surge no momento em que se equaciona a utilização de métodos hormonais assenta nas possíveis consequências para o bebé resultantes da exposição a esteroides exógenos. Porém, a passagem através do leite materno parece ser reduzida e, apesar de serem poucos os estudos existentes relativamente a este tópico, estes permitiram concluir que os métodos hormonais não interferem nem com os parâmetros relativos ao crescimento, desenvolvimento, e saúde do neonato, nem com a amamentação no que diz respeito à duração e volume de leite produzido [38- 41].

Assim sendo, aspetos como a interferência sobre a lactação ou a segurança para o bebé encontram-se assegurados. No entanto, aquando da escolha contracetiva, dever-se-á atender ainda ao tipo de aleitamento,

pois consoante este seja materno ou artificial as *guidelines* variam ligeiramente [37]. Tal deve-se ao facto de, na ausência do estímulo da amamentação, se observar uma diminuição nos níveis séricos de prolactina e conseguinte aumento da concentração das gonadotrofinas, conduzindo à restauração dos ciclos menstruais. Portanto, mulheres não lactantes devem ser advertidas para o facto de que, sem contraceção, a probabilidade de engravidarem nos primeiros dois a três meses pós-parto é elevada [37, 38]. Neste sentido, a instituição de uma terapia contracetiva poderá acarretar vários benefícios para a saúde materno-infantil, visto que intervalos entre gestações inferiores a 18 meses acarretam riscos, tanto para o futuro bebé, por exemplo baixo peso à nascença, como para a mãe, que apresenta maior probabilidade de vir a sofrer de diabetes gestacional e de descolamento prematuro da placenta [40, 42].

Contudo, antes de se iniciar qualquer método contracetivo, dever-se-á verificar se o mesmo é necessário. De forma a responder a esta questão, poder-se-á recorrer a um dos métodos naturais de contraceção mais conhecidos, o método da amenorreia lactacional, também conhecido pela sua sigla **MAL**, na qual cada letra representa um dos três critérios utilizados para definir o período de menor risco gestacional. A cada um dos critérios está associada uma questão a colocar à utente, sendo com base nas suas respostas que se irá definir se esta cumpre ou não com o algoritmo e, consequentemente, se terá ou não de iniciar um método contracetivo. Deste modo, se a utente responder "Sim" a todas as questões, então cumpre com todos os requisitos do **MAL**. Porém, a obtenção de uma única resposta negativa, implica automaticamente um aumento do risco de gravidez [36, 37]. De forma a facilitar a compreensão e utilização deste método na prática, elaborei um fluxograma ilustrativo, o qual poderá ser consultado no **Anexo VI**. É expectável que, se todos os critérios estiverem devidamente assegurados, as taxas de eficácia deste método rondem os 98% [42].

Após concluir quanto à necessidade da introdução de um outro método contracetivo, deverá ser promovida uma discussão com a utente sobre as alternativas de que dispõe. De forma a potenciar a adesão e satisfação, o método escolhido terá que resultar de uma decisão partilhada entre o profissional de saúde e a mulher. Para tal, torna-se fulcral uma troca mútua de informação, na qual a utente deverá fornecer informações pessoais relevantes, como por exemplo o tempo pós-parto, devendo a mesma, por outro lado, ser informada sobre todos os métodos disponíveis e adequados para a sua situação atual, dando especial destaque a aspetos como benefícios e riscos de cada método, bem como as correspondentes eficácias, tal como detalhado no **Anexo VII** [38, 42, 43]. Efetivamente, a adequabilidade de um determinado método varia de caso para caso. A título de exemplo, enquanto que a utilização de contraceção progestativa é considerada como segura em qualquer fase pós-parto, no que toca à indicação da contraceção hormonal combinada, esta depende de aspetos individuais como o tipo de aleitamento e a presença ou não de fatores de risco para a ocorrência de tromboembolismo, o qual, para além de se encontrar aumentando na gravidez e, especialmente, no puerpério, seria ainda mais potencializado pela administração de contracetivos contendo estrogénio. Assim se explica a contraindicação para o uso deste tipo de contracetivo antes dos 6 meses pós-parto por mulheres lactantes [38, 42].

No contexto do meu estágio, esta atividade surge após ter sido abordada por uma utente para aconselhamento sobre uma pílula anticoncecional adequada ao período de amamentação. Após algumas perguntas, foi-me possível perceber que a utente já não se encontrava amenorreica, mas que não tinha iniciado qualquer terapêutica contracetiva após o parto, o qual tinha ocorrido há 4 meses. Desta forma, atendendo às necessidades e preferências da utente, concluí que a opção mais indicada para a mesma seria uma pílula só

com componente progestativo, o qual poderá consistir no uso de levonorgestrel, desogestrel ou drospirenona, mas cuja decisão final depende ainda de uma avaliação médica [37, 44].

Conclusão:

Devido à inegável proximidade dos farmacêuticos com a comunidade, estes constituem uma importante fonte de informação para os utentes numa ampla gama de questões sobre a saúde, não sendo a contraceção exceção. Nestes casos, quando uma utente solicita o nosso aconselhamento, esta deverá receber informação completa e, ao mesmo tempo, simples sobre todos os métodos anticoncecionais disponíveis com o objetivo de, no final, em conjunto com o profissional de saúde, decidir qual o melhor método a adotar. Durante este diálogo, para além dos aspetos a serem mencionados à utente e já referidos anteriormente, deveremos complementar a informação com dados sobre o uso correto do método, o que fazer em caso de esquecimento, efeitos adversos comuns e necessidade ou não de uma alternativa anticoncecional adicional [36, 43]. Por fim, destaco a necessidade de tranquilizar a utente quanto aos efeitos da contraceção sobre a amamentação e sobre o bebé, recomendando ainda que a toma do comprimido ocorra imediatamente após a amamentação, evitando amamentar imediatamente após, de forma a minimizar a exposição do lactente [45].

B.3.2. Atividade 2 – Consciencialização de cuidados de saúde aquando da participação em corridas

Contextualização:

Devido às múltiplas vantagens que apresentam, entre elas o facto de não ser necessário equipamento específico para a sua concretização, a corrida, tal como a caminhada, destacam-se entre os tipos de práticas desportivas mais populares e, tendo em conta o contributo destas para a melhoria do estado de saúde, a sua prática deverá ser incentivada pelos profissionais de saúde. Contudo, os benefícios terão de ser contrabalançados com os possíveis riscos, dos quais saliento de forma mais vincada as queimaduras solares, mas também as lesões musculares e síncopes. Desta forma, aquando da realização de programas de consciencialização para a importância da atividade física para a saúde, deverá ser dado igual destaque às respetivas precauções [46-48].

Tendo como mote a "mais bela corrida do mundo" a realizar-se em Peso da Régua, considerei pertinente a criação de uma campanha de sensibilização sobre este tema. Para tal, procedi à elaboração de um folheto dobrável (**Anexo VIII**) a fornecer aos utentes aquando da sua ida à farmácia ou durante a designada Feira da Saúde, a qual fora concebida para o mesmo evento, e para a qual a farmácia foi convidada a participar.

Desenvolvimento:

Relativamente à prática de atividade física por adultos, a Organização Mundial da Saúde (**OMS**) recomenda a realização semanal de 150 minutos de atividade física de moderada intensidade, como a caminhada ou, em alternativa, 75 minutos de atividade vigorosa como é o exemplo da corrida. Apesar destas recomendações, a taxa global de inatividade física permanece elevada e as estimativas sugerem que, por ano, cerca de 5 milhões de mortes seriam evitadas se as pessoas alterassem os seus hábitos sedentários. Efetivamente, dados epidemiológicos sugerem que a prática regular de atividade física contribui para a redução da taxa de mortalidade bem como para o retardar do desenvolvimento de várias doenças crónicas [47, 48].

De facto, a corrida é uma atividade que, apesar da sua simplicidade, demonstrou ser capaz de conferir proteção contra as duas principais causas de morte dos países desenvolvidos: o cancro e as doenças cardiovasculares. Além disso, existem ainda evidências do seu impacto na prevenção de infeções respiratórias e doenças neurológicas, como o Alzheimer e o Parkinson. Com o propósito de esclarecer de que forma a corrida contribui para a melhoria da saúde, vários foram os mecanismos postulados, entre eles, o aumento da aptidão cardiorrespiratória com consequente redução da frequência cardíaca, a melhoria da performance metabólica com aumento da sensibilidade à insulina e as possíveis alterações no perfil lipídico com acentuação dos níveis de triglicerídeos e simultânea elevação da concentração sérica do colesterol das lipoproteínas de alta densidade (**c-HDL**) [46-48]. No que diz respeito aos efeitos neuropsiquiátricos, a prática de atividade encontra-se associada a um aumento da ativação do córtex pré-frontal, região cerebral responsável pela cognição e pela regulação do humor, justificando o facto das pessoas mais ativas apresentarem níveis de stress, ansiedade e depressão mais baixos. Desta forma, poder-se-á afirmar que a prática de atividade física proporciona não só benefícios para a saúde física, mas também para a saúde mental [49, 50].

Apesar de todas estas vantagens, a corrida poderá não ser o melhor exercício para todos os indivíduos, devendo a sua prática ser ajustada juntamente com a adoção de determinadas cautelas [47, 48]. Das estratégias a serem implementadas aquando da preparação para uma corrida, saliento os cuidados nutricionais e a proteção solar. Relativamente ao primeiro ponto, é fundamental garantir a existência de substrato energético em quantidade suficiente para compensar o gasto calórico, aproveitando ainda para reforçar a importância da reidratação ao longo do evento, de forma a compensar a perda de água pelo suor. Com isto em vista, antes de se iniciar qualquer prática de atividade física, é recomendada a ingestão de uma refeição rica em hidratos de carbono, mas pobre em fibras. Adicionalmente, deverá ser sugerido aos participantes que estes levem consigo pequenos lanches aos quais poderão recorrer durante a corrida caso sintam a necessidade de obter mais energia [51].

No que concerne à proteção solar, há muito que é reconhecido o papel da exposição solar no desenvolvimento de cancro da pele bem como no processo de fotoenvelhecimento [52, 53]. Inicialmente, estes efeitos adversos sob a pele foram atribuídos unicamente à radiação ultravioleta (**UV**), sendo os raios **UV**B considerados como os principais responsáveis pelos eritemas e queimaduras solares, enquanto os raios **UV**A principalmente associados ao fotoenvelhecimento e à carcinogénese. Todavia, evidências recentes comprovam o envolvimento de ambos os tipos de radiação **UV** para este último processo. No entanto, o mecanismo pelo qual induzem lesões no ácido desoxirribonucleico (**ADN**) difere, visto que enquanto a radiação **UV**B é absorvida de modo mais eficiente, atuando assim de forma direta sobre os ácidos nucleicos, a radiação **UV**A apresenta ação genotóxica indireta através da formação de espécies reativas de oxigénio (**ROS**) [53- 55]. Deste modo, é recomendada a utilização de um protetor solar que atue contra as radicações **UV**A e **UV**B e com fator de proteção solar (**FPS**) de pelo menos 30, sendo que protetores com **FPS** superior poderão ser uma melhor alternativa, dado que com estes é possível minimizar os efeitos de uma aplicação pouco frequente, um erro bastante comum na utilização destes cosméticos [56].

Dos vários constituintes que compõem um protetor solar, são os filtros os responsáveis pela atividade fotoprotetora característica destes cosméticos. De acordo com o seu mecanismo de ação, os filtros podem ser agrupados em físicos (inorgânicos) que refletem a radiação, e em químicos (orgânicos) que atuam por absorção da radiação **UV**. Inicialmente, os protetores solares contendo filtros físicos eram considerados cosmeticamente

menos atraentes, visto que de modo a exercerem a sua ação refletora sobre a radiação visível, estes deixavam a pele tingida de branco [52- 54]. Todavia, com o avançar da tecnologia, a micronização destes filtros solucionou o obstáculo estético previamente mencionado. No entanto, ao serem micronizados, deixam de conferir proteção contra a luz visível e, hoje em dia, apesar da radiação **UV** ainda ser considerada como a principal responsável pelos danos solares, sabe-se que tanto a radiação infravermelha como a luz visível, mais concretamente a luz azul, contribuem igualmente para processos como a despigmentação e o fotoenvelhecimento cutâneo. Efetivamente, a luz azul parece potenciar os efeitos da radiação **UV** através da geração de **ROS** que, por sua vez, induzem o stress oxidativo, resultando na formação de citocinas pró-inflamatórias e na expressão das metaloproteinases, enzimas responsáveis pela degradação das fibras de colagénio [52, 57]. Assim sendo, para que seja assegurada a total proteção contra a luz visível, surge a necessidade de incorporar aditivos na formulação dos protetores solares, entre os quais se destacam os agentes antioxidantes. Em alternativa, poder-se-á optar por um protetor com cor, pois estes apresentam na sua composição filtros físicos, mas não micronizados e, por isso, capazes de proteger contra a luz visível [52, 57].

Aquando da seleção dos protetores solares a serem recomendados no âmbito desta atividade, para além da atenção dada ao grau de proteção que estes conferiam, tive também em consideração as mais recentes controvérsias relacionadas com a utilização destes cosméticos, entre as quais o possível impacto sobre a vida marinha, a capacidade de penetração através da pele com consequente absorção sistémica e a indução de reações alérgicas, como as dermatites de contacto [52-55]. Tendo em conta todas estas preocupações, procurei selecionar protetores solares ecológicos e adequados para todas as idades e tipos de pele [58-61].

Analisando o **Anexo VIII** poderão ser consultadas outras estratégias de fotoproteção como sejam a proteção ocular e labial, devido ao facto da radiação **UV** ser igualmente apontada como fator causal de várias outras condições clínicas como cataratas, degeneração macular associada à idade, pterígio e cancro dos lábios. Adicionalmente, dado o risco de cancro da pele envolvendo a pequena área adjacente ao olho e sobre a qual, normalmente, o protetor solar não é aplicado, também é recomendada a combinação de óculos de sol com um chapéu de abas largas de forma a minimizar a exposição destas zonas à radiação [54, 56].

Conclusão:

Esta atividade permitiu-me compreender a importância dos programas de promoção para a saúde e a sua contribuição para o cumprimento dos objetivos do Plano Nacional de Saúde. No decorrer desta atividade pude, ao mesmo tempo que incentivava a implementação de um estilo de vida mais ativo, alertar para outros problemas de saúde, entre eles o cancro da pele.

B.3.3. Atividade 3 – Alternativas à terapêutica inalatória de uma criança asmática de 6 anos

Contextualização:

A asma é uma das doenças crónicas mais prevalentes na idade pediátrica, principalmente em países desenvolvidos. Com efeito, cerca de 5,5 milhões de crianças na União Europeia padecem desta condição que para além dos evidentes problemas a nível respiratório, interfere fortemente com a qualidade de vida destas mesmas crianças que muitas vezes se abstêm de participar em determinados jogos ou exercícios pelo receio de incitar uma crise de asma [62, 63]. De modo a obter-se um maior controlo da doença, torna-se fundamental a implementação de uma terapêutica inalatória, na qual o tratamento com corticosteroides é considerado o mais eficaz [63, 64]. Com efeito, os corticosteroides inalados podem ser utilizados quer para a profilaxia da asma,

quer como adjuvante no tratamento de uma crise, baseando-se a escolha do fármaco em aspetos como eficácia, efetividade, segurança, disponibilidade e custo [65, 66].

No decorrer do meu estágio, contactei com um caso de uma criança de 6 anos cuja médica lhe prescrevera, como tratamento profilático, Flixotaide® 50, um inalador pressurizado que por cada dose dispensa cerca de 50 microgramas de propionato de fluticasona [67]. Contudo, dado a indisponibilidade por tempo indeterminado deste mesmo medicamento a nível nacional, surgiu a necessidade de, em cooperação com a médica, encontrar uma alternativa igualmente adequada.

Desenvolvimento:

Em cerca de metade dos utentes, os primeiros sintomas de asma, entre eles falta de ar, aperto no peito e tosse, são inespecíficos e surgem ainda durante a infância. Desencadeada pela simples ativação de uma resposta inflamatória, a asma é, na maioria dos casos, imunomediada por linfócitos auxiliares Th2. Por sua vez, estes são responsáveis por incitar a produção de diversas interleucinas, quimiocinas e fatores de crescimento que desencadearão o recrutamento de diversas células do sistema imune, culminando numa hiperatividade das vias aéreas e consequente remodelação estrutural destas com hipertrofia da musculatura lisa [62-64].

Tendo em conta a fisiopatologia envolvente, aquando da elaboração de um plano terapêutico deverão ser incluídos fármacos indicados para o tratamento de agudizações, como por exemplo anticolinérgicos e agonistas ß2-adrenérgicos, conhecidos pela sua rápida ação broncodilatadora, e fármacos direcionados mais para um controlo a longo prazo, como sejam os corticosteroides [62]. A ação anti-inflamatória destes últimos poderá ser explicada através de vários mecanismos celulares, entre os quais a inibição do recrutamento de células imunitárias para as vias aéreas, e moleculares com os corticosteroides a influenciarem inclusivamente a própria expressão genética ao impedirem a transcrição dos genes associados à inflamação e ativarem, porém em menor extensão, a transcrição de genes anti-inflamatórios [64, 68].

Inicialmente, a opção terapêutica mais apropriada será selecionada tendo por base a história clínica apresentada aquando da primeira consulta com o utente. Porém, no decorrer dos anos e através da contínua reavaliação do quadro clínico em termos de controlo dos sintomas, fatores de risco, comorbilidades, efeitos adversos e grau de satisfação do doente com o tratamento, este poderá vir a sofrer alterações, tal como se poderá concluir através da análise da **Figura 1** [63, 65]. Contudo, a decisão de reforçar o plano terapêutico implementado não deverá ser realizada sem antes serem excluídas outras possíveis causas de inefetividade, entre elas possíveis erros na técnica inalatória [65].

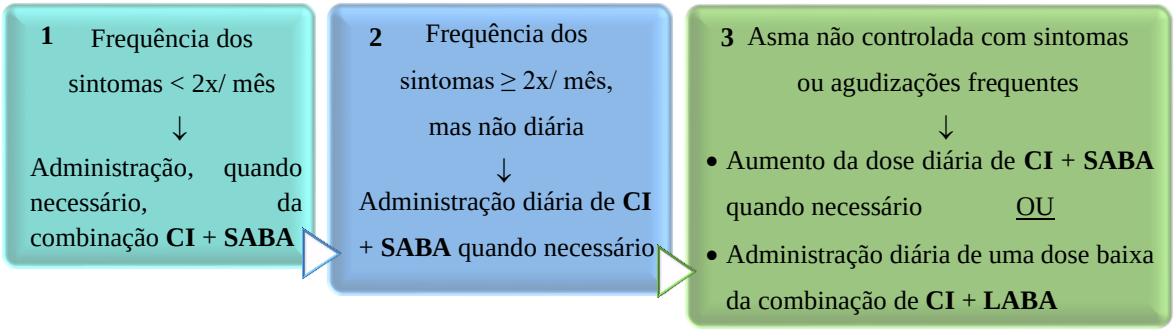


Figura 1 - Estratificação das opções terapêuticas aprovadas para o tratamento da asma em crianças com 6 a 11 anos de idade. **CI** - Corticosteroides inalados. **SABA** - Agonistas ß2-adrenérgicos de curta ação. **LABA**- Agonistas ß2-adrenérgicos de longa ação. Baseado em [63, 65].

De facto, a realização incorreta da técnica inalatória conduz a uma asma não controlada e ao aumento do risco de agudizações e efeitos adversos. Por esta razão, aquando da escolha terapêutica mais adequada para cada utente dever-se-á ter em consideração, não só aspetos como o fármaco e a dose a administrar, mas também ponderar quanto ao sistema de inalação mais apropriado tendo em conta as preferências do doente e fatores práticos como custo e destreza física necessária [63, 65]. Uma das características que mais influencia esta escolha diz respeito à própria idade do utente. No caso de se tratar de uma criança, é-lhe, geralmente, prescrito um inalador pressurizado de dose calibrada dado que, pelo menos até aos 6 anos, as crianças dificilmente conseguem atingir fluxos inspiratórios suficientemente rápidos e profundos para a ativação dos inaladores de pó seco. Esta preferência pelos inaladores pressurizados fora, inclusivamente, confirmada neste caso clínico. Todavia, a coordenação mão-boca que é exigida aquando da ativação destes dispositivos poderá dificultar a sua utilização. De modo a ultrapassar este problema, basta acoplar ao sistema de inalação uma câmara expansora, a qual irá, simultaneamente, reduzir o risco de efeitos adversos locais provocados pela inalação de corticosteroides [66, 69].

Dada a familiaridade da criança para este tipo de sistema inalatório e, sabendo que cada dispositivo requer uma técnica diferente de utilização, procurou-se evitar a prescrição de um outro dispositivo [66]. Assim, considerando as restrições em termos de inaladores e tendo em conta os corticosteroides disponíveis na prática clínica para o tratamento de crianças entre os 6 e os 11 anos foi possível estabelecer uma correspondência entre eles, tal como ilustrado na **Tabela 4** [62, 65, 70].

Tabela 4 - Intervalo terapêutico recomendado para os vários corticosteroides inalados disponíveis no mercado sobre a forma de inalador pressurizado para o tratamento da asma em crianças entre os 6 e os 11 anos. Baseado em [62, 65, 70].

Corticosteroide	Dose baixa (microgramas)	Dose intermédia (microgramas)	Dose alta (microgramas)
Beclometasona	50-100	> 100-200	> 200
Budesonida	100-200	> 200-400	> 400
Fluticasona	50-100	> 100-200	> 200

Conclusão:

Esta atividade demonstrou ser um claro exemplo da importância do estabelecimento de uma interação próxima entre farmacêutico– doente– médico para a resolução de problemas relacionados com a medicação. Focando mais detalhadamente no caso reportado, dada a cronicidade característica desta condição clínica e as típicas crises de agudização que poderão suceder-se, torna-se crucial a obtenção de bom controlo da doença, o qual em grande parte se deve à terapêutica de manutenção com corticosteroides inalados. Daí a urgente necessidade em eleger, em colaboração com o médico, uma alternativa terapêutica igualmente eficaz e segura [64, 65]. Face à indisponibilidade temporária de inaladores pressurizados contendo fluticasona, apresentam-se como alternativas a administração de beclometasona ou de budesonida nas doses indicadas na **Tabela 4**.

Nestes doentes em particular, o contributo dos farmacêuticos estende-se para lá do típico seguimento farmacoterapêutico necessário, somando-se ainda outras responsabilidades, tais como alertar para as precauções a ter ao nível da utilização e limpeza do sistema de inalação, procedendo, inclusivamente, a uma breve demonstração da técnica inalatória [63, 65].

Parte 2. Temas de desenvolvimento científico

2.A. Tratamento da dependência alcoólica

A relevância do tema no âmbito da Farmácia Comunitária

O consumo abusivo de álcool traz consigo diversas consequências a nível económico, familiar e social, mas também ao nível da saúde individual e pública. Efetivamente, o consumo de álcool encontra-se entre os principais fatores de morbilidade e mortalidade mundial, contribuindo para mais de 200 doenças e problemas de saúde, das quais constam várias formas de cancro, doenças cardiovasculares, cirrose, insuficiência hepática e doenças infeciosas com impacto particularmente notório no HIV [71-73]. Os efeitos nefastos do álcool podem ainda ser observados sob o sistema nervoso, central e periférico, com complicações neurológicas, tanto cognitivas como motoras. Estas podem ser secundárias à evolução do estado de cirrose, como é o caso da encefalopatia hepática, ou surgir independentemente da presença de doença hepática, como é o exemplo da síndrome de Korsakoff, a qual resulta da típica deficiência em vitamina B1 decorrente do consumo excessivo de álcool. Apesar das evidências sugerirem um efeito neuroprotetor associado a um consumo ligeiro a moderado, a frequente ingestão de quantidades mais elevadas, por sua vez, aumenta o risco de acidente vascular cerebral [74, 75]. De salientar ainda que a dependência alcoólica regularmente ocorre juntamente com outros transtornos de abuso de substâncias e com diversos distúrbios psiquiátricos, entre eles perturbações bipolares e estados depressivos. Para além disso, com o consumo desta substância verifica-se um aumento do risco de tentativas de suicídio, bem como do número de acidentes rodoviários [71, 73]. Desta forma, é possível constatar a influência que este problema de dependência exerce sobre a incidência e curso de inúmeras condições patológicas, especialmente para o sexo feminino, visto que as mulheres tendem a padecer de mais problemas de saúde com menor quantidade de álcool consumido comparativamente aos homens [76, 77].

Com o objetivo de evitar todas estas complicações inerentes ao consumo sustentado de quantidades elevadas de álcool, torna-se fulcral a identificação precoce das pessoas em risco e o aconselhamento destas quanto às medidas de cessação [74].

Apesar do inegável impacto para a saúde pública, este distúrbio permanece frequentemente por diagnosticar e, consequentemente, sem tratamento, o que se reflete nas mais recentes estatísticas, as quais indicam que apenas cerca de 17% dos indivíduos dependentes de álcool, a nível mundial, recebem qualquer tipo de tratamento, quer seja do foro psicológico ou farmacológico [78]. A infrequente prescrição de qualquer tipo de tratamento deve-se, em parte, ao escasso conhecimento por parte dos profissionais de saúde relativamente às opções terapêuticas disponíveis. Por outro lado, existe também um certo estigma, o qual deverá ser desmitificado pelos próprios profissionais de saúde [73]. Daqui se depreende o interesse em debater e explorar este tema de forma a que seja dada resposta a estes utentes que, geralmente, quando procuram por ajuda já se encontram num estado de extrema ansiedade e desespero. Neste sentido, considerei ainda relevante realizar uma breve formação à equipa da Farmácia Moderna (**Anexo IX**), especialmente por esta se localizar numa região vinhateira, onde evidentemente o vinho ostenta uma poderosa presença.

Contextualização e enquadramento

Existem variadas formas de consumo de álcool, considerando-se como consumo nocivo a ingestão regular diária de mais de 40 g de álcool pelo sexo feminino e mais de 60 g pelo sexo masculino. Por outro lado, quando estes valores são excedidos num único evento, sem que tal represente o padrão habitual de consumo da pessoa, tal passa a ser reconhecido como consumo episódico excessivo de álcool [79, 80]. Com efeito, só se reconhece

como dependência quando o consumo de álcool se torna uma prioridade na vida de um indivíduo. Aliás, um dos critérios para o diagnóstico da dependência alcoólica faz referência a este forte desejo ou compulsão para o seu consumo, mesmo tendo a própria pessoa conhecimento dos efeitos nefastos desta sua ação. Outros critérios incluem a dificuldade em controlar o nível de consumo, a negligência de outros prazeres da vida e o desenvolvimento de sintomas de abstinência quando o seu uso é descontinuado ou reduzido [71, 75].

Relativamente a este tipo de dependência, estima-se que afete cerca de 5 a 6% dos homens e 1 a 2 % das mulheres na Europa, sendo de notar uma grande heterogeneidade no seio da população dependente de álcool com disparidades a nível do género, idade de início, comorbilidades, fatores genéticos, culturais e sociais [75]. Outro fator que interfere com o padrão de consumo relaciona-se com o próprio desenvolvimento socioeconómico do país. De facto, são os países europeus aqueles que apresentam os mais altos níveis de consumo *per capita* e as maiores taxas de prevalência de consumo entre jovens adultos e adolescentes [80]. Além disso, o tipo de bebida alcoólica predileta varia geograficamente, sendo o vinho o mais consumido em Portugal. Com efeito, em pleno ano de 2022 cerca de 3,1% da população portuguesa ostenta um padrão de consumo nocivo, enquanto 1,1% enquadram-se já numa situação de dependência alcoólica [81]. Tal resulta em encargos adicionais para o Serviço Nacional de Saúde (**SNS**), com um considerável número de internamentos hospitalares por doenças atribuíveis ao álcool. Felizmente, a procura de tratamento tem aumentando, especialmente com o avançar da idade, tendo-se registado cerca de 13 mil utentes em tratamento no ano de 2021 [82].

É ainda importante salientar que a própria mudança no padrão de consumo varia de acordo com as características individuais previamente referidas, sendo entre elas a mais significativa o género, tendo-se verificado maiores taxas de abstinência no sexo feminino. A deterioração do estado de saúde corresponde também a um importante fator motivacional para a cessação alcoólica, porém o seu impacto parece variar com o tipo de doença desenvolvida [83].

Breve caracterização da síndrome de abstinência e do estado de dependência alcoólica

De modo sucinto, a dependência alcoólica pode ser definida como uma condição crónica caracterizada principalmente pela incapacidade que os indivíduos evidenciam em controlar o seu próprio consumo de álcool. A ingestão regular e prolongada de álcool induzirá, a longo prazo, ao desenvolvimento do fenómeno de tolerância bem como ao estabelecimento da denominada síndrome de abstinência após cessação [73, 84].

Efetivamente, mais de metade dos dependentes alcoólicos experienciam sintomas de abstinência passadas 6 a 24 horas da redução ou da completa interrupção da ingestão de álcool. Como se trata de uma síndrome, esta pode manifestar-se de diferentes formas, devendo-se essencialmente a uma hiperativação do sistema nervoso autónomo. Os sinais e sintomas característicos desta síndrome, entre eles a febre, hipertensão, taquicardia, agitação psicomotora, ansiedade e distúrbios do pensamento como alucinações, podem durar desde várias horas até um máximo de 2 dias, sendo que a sua intensidade irá variar com o tempo, com o estado de saúde geral do indivíduo e ainda com a história clínica de episódios anteriores. Com efeito, indivíduos com histórico de complicações durante o período de cessação apresentam maior probabilidade de desenvolvê-las novamente. Assim, embora a maioria dos casos não requeira intervenção farmacológica, os casos mais graves deverão ser devidamente tratados, pois poderão ser fatais [84, 85].

Fisiopatologia

A elevada procura que esta substância apresenta deve-se, essencialmente, ao seu efeito depressor sobre o **SNC**. De facto, o álcool ao atuar como modulador positivo do recetor tipo A do ácido gama-aminobutírico (**GABA**), potencia, deste modo, a neurotransmissão gabaérgica, a qual é reconhecida como sendo a principal via inibitória do **SNC** e através da qual se explicam os efeitos ansiolíticos e sedativos experienciados. Concomitantemente, o álcool é ainda capaz de atuar como modulador alostérico negativo do recetor N-metil-D-aspartato (**NMDA**), o qual é ativado pelo glutamato, um dos mais relevantes neurotransmissores excitatórios [74, 85]. Por conseguinte, um consumo crónico desta substância irá conduzir, inevitavelmente, a uma adaptação do **SNC** com a consequente geração de um novo equilíbrio entre estes dois neurotransmissores. Como resultado, observa-se um aumento dos níveis de glutamato e uma diminuição das concentrações do **GABA**, explicando, em parte, o desenvolvimento do fenómeno de tolerância. Deste modo, na ausência do álcool, o recetor do glutamato deixa de ser inibido, passando este a exercer a sua ação excitatória, ao mesmo tempo que se perde o efeito inibitório do **GABA**, o que explica o quadro de hiperexcitabilidade vivenciado aquando da cessação ou da simples redução da sua ingestão [84, 85]. Para além desta tolerância em termos farmacodinâmicos, também se observam alterações a nível metabólico com o álcool a favorecer o seu próprio metabolismo. Com efeito, dado à sua ação indutora sobre a isoforma CYP2E1 do citocromo P450, uma das principais enzimas envolvidas no metabolismo oxidativo do etanol a acetaldeído, observa-se igualmente o desenvolvimento de uma tolerância farmacocinética [86].

Além das vias anteriormente referidas, o álcool interfere adicionalmente com outros neurotransmissores, entre eles a serotonina e a dopamina, os quais são responsáveis, respetivamente, pelos sintomas nauseosos e prazerosos sentidos após o consumo de álcool e os quais resultam do aumento dos níveis destes dois neurotransmissores [74, 87].

Focando mais detalhadamente no prazer que muitas vezes se associa à ingestão desta substância, sabe-se que este resulta da ativação do sistema de recompensa que, por sua vez, é desencadeado pela libertação de dopamina no *nucleus accumbens*. Na sua maioria, as substâncias que promovem a ativação deste sistema, fazem-no após ligação a recetores específicos presentes na membrana dos neurónios dopaminérgicos que se projetam desde a área tegmental ventral até ao *nucleus accumbens*, constituindo a conhecida via mesolímbica. Porém, o álcool é capaz de interferir com a neurotransmissão ao nível da área tegmental ventral de um modo distinto, promovendo a ativação indireta desta via ao estimular a exocitose dos denominados opioides endógenos. Estes, por sua vez, irão inibir os neurónios gabaérgicos da área tegmental ventral, possibilitando assim a libertação de dopamina [87, 88]. Para além destes, também a serotonina tem sido implicada no consumo compulsivo de álcool. De facto, este ao potenciar a ativação dos recetores serotoninérgicos, especificamente do subtipo 3 (**5-HT$_3$**), e interferir com a transcrição do transportador de serotonina, promove um aumento da atividade desta via de neurotransmissão, a qual, consequentemente e tal como acontece com o sistema opioide, contribui para o aumento dos níveis de dopamina no *nucleus accumbens* [89].

O sistema de recompensa, tal como o nome indica, é o principal responsável pela sensação de satisfação e motivação associadas à realização de determinadas ações ou funções e, como tal, é o principal implicado na geração do estado de dependência decorrente de um consumo crónico de álcool. Além deste, outros problemas de saúde podem ser associados a um padrão de consumo anormal [80]. Na prática, a toxicidade do etanol, mas principalmente do seu metabolito acetaldeído, poderá ser exercida sobre vários os órgãos e sistemas, tal como

demonstrado no **Anexo X**. Neste mesmo anexo, encontram-se explicados, de forma muito sucinta, os vários mecanismos responsáveis pelos efeitos tóxicos do álcool [74, 90, 91].

Diagnóstico

Nos casos em que se suspeita da presença de transtorno de abuso de álcool, deverá ser realizada uma avaliação inicial, na qual se irá averiguar quanto à possível dependência alcoólica e sua severidade bem como ao atual ou passado consumo indevido de outras substâncias. Estes dados poderão ser obtidos através de entrevistas ao próprio utente e a outras fontes relevantes, como familiares e profissionais de saúde, podendo ainda utilizar-se como auxílio os registos médicos, exames laboratoriais e as ferramentas de triagem padronizadas, entre elas o **CAGE** (*Cut down, Annoyed, Guilty, Eye-opener*), o **CRAFFT** (*Car, Relax, Alone, Forget, Friends, Trouble*) e o **AUDIT** (*Alcohol Use Disorders Identification Test*) [72]. Com o propósito de selecionar a escala mais adequada para cada utente, vários aspetos devem ser tidos em consideração, quer sejam relativos ao próprio indivíduo, como a sua idade e história clínica, quer relativos ao objetivo terapêutico, dado que estas escalas tanto podem ser utilizadas para o diagnóstico, como para a monitorização do doente ao longo da terapia de descontinuação. Informações mais detalhadas sobre estes três instrumentos de avaliação encontram-se descritas na **Tabela 5** [87, 92, 93].

Tabela 5 - Questionários utilizados para a triagem inicial de problemas de consumo de álcool. Adaptado de [87, 92, 93].

CAGE	CRAFFT	AUDIT
1. Já considerou reduzir o seu consumo em álcool? 2. As pessoas criticam-no pelo seu hábito de beber? 3. Já se sentiu mal ou culpado por beber? 4. Alguma vez bebeu de manhã na tentativa de se acalmar ou recuperar de uma ressaca? * * * A cada resposta positiva é atribuído 1 ponto. Resultado ≥ 2 pontos é indicativo de consumo abusivo de álcool.	1. Já conduziu ou andou num carro conduzido por alguém que se encontrava sob o efeito de álcool ou drogas? 2. Já consumiu álcool ou drogas para relaxar, sentir-se melhor consigo mesmo ou para ser aceite num grupo? 3. Já usou álcool ou drogas sozinho? 4. Alguma vez se esqueceu de coisas que fez enquanto se encontrava sob o efeito do álcool ou drogas? 5. Os seus amigos ou a sua família já o advertiram para reduzir o seu consumo? 6. Já arranjou problemas enquanto se encontrava sob o efeito de álcool ou drogas? * * *	Consiste num questionário de 10 perguntas, em que cada uma destas apresenta cinco opções de escolha com atribuição de 0 a 4 pontos por pergunta. Desta forma, a pontuação total pode oscilar entre 0 e 40 pontos, sendo que resultados acima de 15 pontos exigem já uma breve intervenção e monitorização. Existe ainda uma forma abreviada, o **AUDIT-C**, na qual se realizam apenas as 3 primeiras perguntas: 1. Com que frequência consome álcool? 2. Quantas bebidas contendo álcool consome num dia normal? 3. Com que frequência consome seis ou mais bebidas numa única ocasião?
Considerações: ➢ Não fornece informações suficientes para se estabelecer um diagnóstico; ➢ Método menos sensível.	**Considerações:** ➢ Adequado para adolescentes.	**Considerações:** ➢ Mais apropriado para uso em pacientes adultos, inclusivamente em grávidas.

Como se pode verificar, pontuações mais altas estão associadas a maior probabilidade de consumo nocivo de álcool e, embora todas as abordagens apresentadas possam ser utilizadas, na maioria dos casos recorre-se ao questionário **AUDIT**, mais especificamente à sua forma abreviada, pela sua aplicabilidade e rapidez. Neste último, a pontuação total varia entre 0 e 12 pontos, bastando um resultado igual ou superior a 6 para que o padrão de consumo seja classificado como nocivo [72, 87].

Adicionalmente, visto que a maioria dos dependentes alcoólicos consume frequentemente outras substâncias, incluindo tabaco, opioides, ansiolíticos e estimulantes como a cocaína, surge a necessidade de se apurar quanto à existência ou não de outras dependências, pois estas poderão vir a influenciar o plano de tratamento a implementar. Para tal, poderão ser realizados exames toxicológicos à urina [72, 77].

Por fim, de maneira a aumentar a sensibilidade destas avaliações, poder-se-á recorrer a diversos biomarcadores, os quais se dividem em diretos e indiretos. De salientar que, independentemente da categoria a que pertencem, nenhum biomarcador deverá ser utilizado como substituto às entrevistas clínicas, nem às escalas comportamentais, mas sim como um complemento, especialmente em casos em que os utentes padecem de algum défice cognitivo ou de uma doença psiquiátrica concomitante. Habitualmente, para a deteção de um episódio recente de consumo de álcool, procede-se à determinação da concentração sérica de etanol e consequente quantificação dos seus metabolitos. Apesar da alta sensibilidade e especificidade destes biomarcadores diretos, estes não permitem, contudo, o estabelecimento de um padrão de consumo crónico. Para tal, deverão ser utilizados os biomarcadores indiretos, os quais se relacionam com as disfunções fisiológicas resultantes de uma ingestão contínua de elevadas quantidades de álcool. Todavia, dado a baixa especificidade destes biomarcadores, determinadas situações clínicas e até certos medicamentos poderão interferir com os resultados, tal como indicado no **Anexo XI**, o qual poderá ser consultado para mais informações [72, 76, 94].

Após esta avaliação inicial, aos indivíduos cujo resultado para consumo abusivo de álcool tenha sido positivo deverão ser aplicados os critérios para diagnóstico de dependência alcoólica ilustrados na **Figura 2**. Assim, caso se verifiquem pelo menos dois dos onze critérios, o diagnóstico poderá ser estabelecido e, posteriormente, dependendo do número de critérios atendidos, poder-se-á classificar este transtorno em termos de gravidade. Caso a dependência seja considerada moderada a grave, surge a necessidade de desenvolver e implementar um plano de tratamento farmacológico [76, 87].

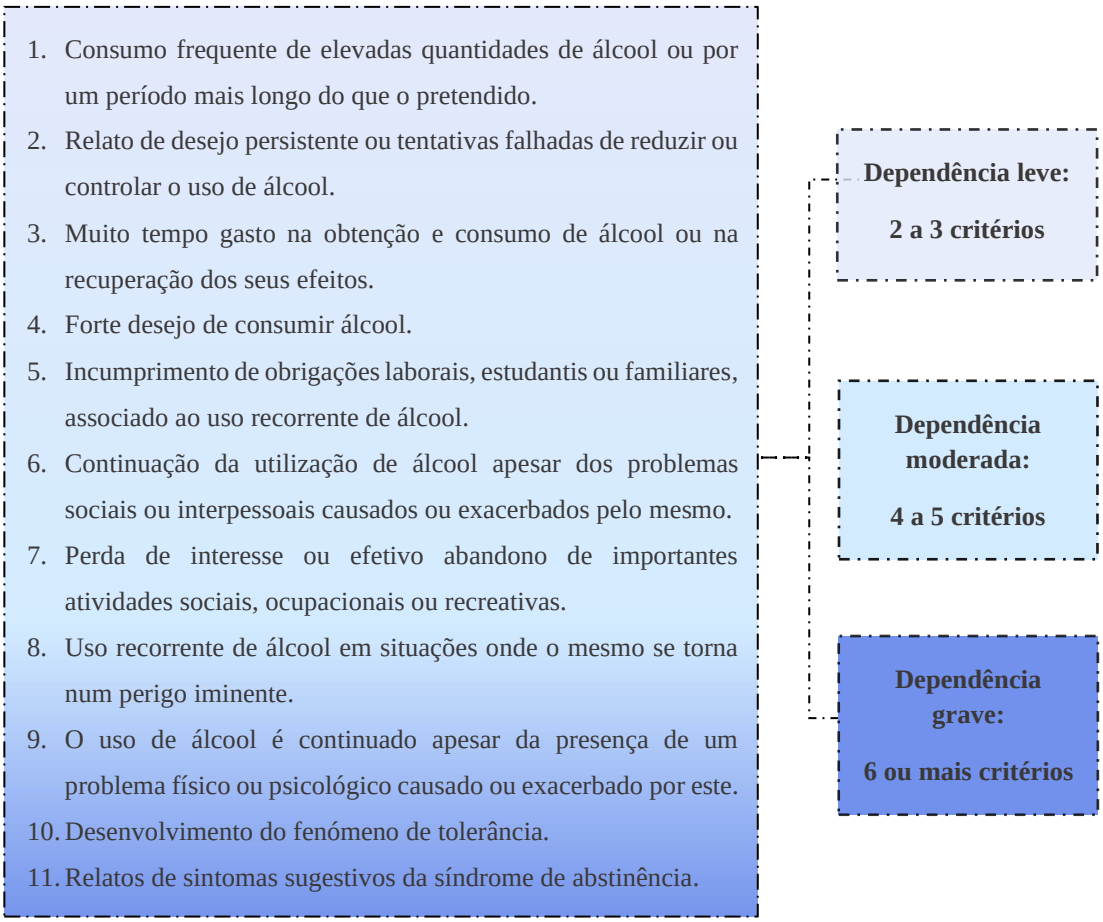


Figura 2 – Critérios de diagnóstico da dependência alcoólica. Adaptado de [76, 87].

Tratamento

O tratamento da dependência alcoólica inclui duas fases, a fase de desintoxicação seguida pela fase de prevenção de recaídas. Durante a primeira fase, os sintomas de abstinência são muito intensos, exigindo, nos casos mais graves, tratamento hospitalar com recurso a benzodiazepinas e, se necessário, a outros medicamentos complementares como os antipsicóticos. As benzodiazepinas são consideradas como o *gold-standard* do tratamento de qualquer manifestação clínica da síndrome de abstinência alcoólica, dado que através da sua ação sobre os recetores do tipo A do **GABA**, estes fármacos potenciam a atividade gabaérgica, a qual se encontra diminuída nesta síndrome. Além destes fármacos, deverá ser ainda administrada tiamina, dado o significativo papel que esta desempenha na condução de estímulos nervosos. Tal como mencionado, o consumo crónico de álcool conduz ao défice desta vitamina, recomendando-se assim a administração de 100 mg por dia, durante 3 a 4 dias, de modo a evitar complicações neurológicas [75, 85].

Relativamente à fase de prevenção de recaídas, também conhecida como a fase de estabilização, esta poderá combinar diversos tipos de intervenções, porém as terapias cognitivo-comportamentais e psicossociais continuam a ser consideradas como a base do tratamento [84]. A nível psicossocial, as terapias de grupo, nas quais se engloba o conhecido grupo dos alcoólicos anónimos, são as que apresentam maior impacto na manutenção do estado de abstinência [71, 95]. Contudo, sem a implementação de um tratamento farmacológico, a taxa de recaída permanece elevada. Assim, aos indivíduos com dependência moderada a grave, incluindo aqueles que não obtiveram melhorias apenas com as terapias psicossociais, deverá ser

elaborado um plano de tratamento multidisciplinar focado nas várias componentes implicadas no desenvolvimento deste distúrbio, quer fisiológicas, quer psicológicas e sociais [71, 84]. De facto, são obtidos melhores resultados quando se combinam as intervenções psicológicas com a terapia farmacológica. Apesar disto e mesmo após ter sido demonstrada a eficácia e segurança destes medicamentos para a promoção da abstinência ou para a redução do consumo de álcool, estes continuam a ser frequentemente pouco prescritos [75, 95].

Até à data, foram aprovados pela Agência Europeia de Medicamentos (**EMA**) quatro fármacos para o tratamento da dependência alcoólica e cujas características gerais poderão ser consultadas na **Tabela 6**.

O primeiro fármaco desenvolvido para o tratamento auxiliar do alcoolismo crónico foi o dissulfiram [95]. Este contribui para a manutenção do estado de abstinência através da geração de uma reação fisiológica desagradável após consumo de álcool. Esta caracteriza-se por sintomas como, por exemplo, náuseas, vómitos, cefaleias, taquicardia, xerostomia e hipersudorese, resultantes do aumento do nível plasmático de acetaldeído. A acumulação deste metabolito tóxico no organismo provém do efeito inibitório do dissulfiram sobre a aldeído desidrogenase, enzima responsável pela conversão do acetaldeído a ácido acético [73, 88]. Com efeito, a administração concomitante deste fármaco com bebidas alcoólicas induz a designada síndrome do acetaldeído, cuja intensidade, apesar de variar de indivíduo para indivíduo, demonstrou ser proporcional às quantidades ingeridas destes dois componentes. Daqui surge a necesidade de informar os utentes acerca desta possibilidade, visto que casos mais graves poderão inclusivamente culminar em convulsões, coma e até na própria morte [71, 73]. Dever-se-á enfatizar a importância de se manterem abstinentes 24 horas antes da toma deste fármaco, alertanto ainda que a mera descontinuação da terapêutica não remove de imediato este risco, visto que até 14 dias depois da última toma estas reações podem ocorrer. Estes alertas deverão ser transmitidos aos utentes dado que o característico desejo de consumo de álcool não é anulado com a toma deste fármaco [77, 88].

De facto, o primeiro fármaco desenvolvido com capacidade de atenuar a típica vontade de consumir bebidas alcoólicas vivenciada por estes indivíduos foi o acamprosato. Por este motivo, este encontra-se indicado para a manutenção do estado de abstinência, sendo a terapêutica iniciada imediatamente após o ínicio da cessação alcoólica. Contudo, caso ocorra alguma recaída durante o tratamento, tal não implica necessariamente falha e interrupção da terapêutica [76, 77]. No que concerne ao seu mecanismo de ação, o qual permanece desconhecido até aos dias de hoje, as mais recentes evidências apontam para a possibilidade do acamprosato restaurar a homeostase nervosa perdida ao inibir a transmissão glutamatérgica, atuando como antagonista dos recetores **NMDA** e dos recetores metabotrópicos do glutamato [71, 79, 95]. Com o surgimento deste fármaco, muitos incovenientes do dissulfiram foram ultrapassados, nomeadamente no que diz respeito às interações farmacológicas e contraindicações. Tal poderá ser explicado através do facto deste fármaco não sofrer metabolismo hepático, sendo eliminado pela urina praticamente inalterado. Por esta mesma razão, a dose deverá ser ajustada na presença de insuficiência renal. No entanto, nem tudo é vantajoso, apresentando como principal aspeto negativo o próprio esquema posológico, o qual consiste em três tomas diárias devido à reduzida biodisponibilidade oral que apresenta [71, 75].

Como alternativa para colmatar algumas das desvantagens apresentadas pelos fármacos anteriormente referidos, foi proposto o reposicionamento terapêutico da naltrexona. Efetivamente, esta substância fora inicialmente desenvolvida para o tratamento da dependência a opiáceos, sendo-lhe posteriormente adicionada esta outra indicação após se ter verificado que o álcool interfere com o sistema opioide endógeno [71, 88]. De

facto, o antagonismo competitivo que a naltrexona exerce sobre os recetores opioides, principalmente do tipo μ, permite-lhe interferir com a ativação do sistema de recompensa induzida pelo álcool, diminuindo assim o prazer associado ao seu consumo. Com a administração deste fármaco, os efeitos recompensadores do etanol deixam de ser sentidos, conduzindo, desta forma, à redução da sua ingestão e à conservação do estado de abstinência [71, 73]. Porém, devido a este seu mecanismo de ação, esta substância é capaz de precipitar os típicos sintomas de abstinência em utentes toxicodependentes e, inclusivamente, em utentes a realizar terapia opioide. Com efeito, este fármaco poderá ser prescrito a utentes com dependência simultânea ao etanol e aos opioides, mas apenas caso estes pretendam abster-se do consumo de ambas as substâncias. Além disso, a naltrexona só deverá ser administrada 8 a 10 dias após o último consumo de opiáceos, o que corresponde ao tempo que geralmente é necessário para uma desintoxicação completa, a qual, por sua vez, deverá ser confimada através de exames toxicológicos à urina [71, 76].

Por último, surgiu o nalmefeno que, tal como a naltrexona, apresenta atividade antagonista nos recetores opioides μ e δ, atenuando assim os efeitos recompensadores associados à ingestão de álcool. Por outro lado, ao exercer ação como agonista parcial sobre os recetores opioides κ, ao contrário da naltrexona, contribui igualmente para a redução da motivação para o autoconsumo desta substância [87, 88]. Desta forma, o nalmefeno demonstrou ser superior à naltrexona na redução tanto do consumo total de álcool como do número de dias de consumo excessivo [71, 73]. Todavia, a principal diferença, quando comparado com os restantes fármacos mencionados, diz respeito à sua posologia. Neste caso, a administração é feita conforme as necessidades, ou seja, sempre que os utentes antecipem uma situação de alto risco de consumo, encontra-se indicada a toma de um comprimido, de preferência 1 a 2 horas antes do momento previsto para o consumo [77, 95]. Ainda assim, dada a cronicidade e as frequentes recaídas características deste transtorno, o seu tratamento deverá ser contínuo, recomendando-se um período mínimo de tratamento de pelo menos 6 meses a 1 ano. Porém, a farmacoterapia poderá ser mantida durante mais tempo dependendo da gravidade da dependência, da resposta apresentada ao tratamento e do histórico de recidivas do utente [87].

Deste modo, conclui-se que todos os fármacos atualmente indicados para o tratamento desta dependência exibem diferentes mecanismos de ação e, consequentemente, efeitos distintos. Como fármacos de primeira escolha constam o acamprosato e a naltrexona, dada a reduzida evidência existente relativamente à aplicação do nalmefeno e os riscos associados à toma do dissulfiram [79]. Já no que se refere às reações adversas, estas são, na sua generalidade, comuns e associadas ao ínicio do tratamento, tendendo a desaparecer ao longo deste [77].

Tabela 6- Características gerais dos fármacos aprovados pela **EMA** para o tratamento da dependência alcoólica. Adaptado de [71, 76, 77, 79].

Fármaco	Dissulfiram	Acamprosato	Naltrexona	Nalmefeno
Posologia	250 mg por dia. Dose diária máxima: 500 mg	Adulto com ≥ 60 kg: 6 comprimidos/dia Adulto com < 60 kg: 4 comprimidos/dia	50 mg por dia ou 100 mg em dias alternados ou 150 mg a cada 3 dias.	18 mg/ dia cerca de 2 horas antes de uma situação de risco de consumo excessivo.
Modo de administração	Oral; Uma vez por dia, preferencialmente de manhã.	Oral; Três vezes ao dia, de preferência entre as refeições.	Oral; Uma vez por dia.	Oral; Uma vez por dia, quando necessário.
Contraindicações	Hipersensibilidade à substância ativa; Perturbações cardiovasculares; Insuficiência hepática grave; Insuficiência renal crónica; Perturbações neuropsiquiátricas; Doentes diabéticos; Mulheres grávidas ou a amamentar.	Hipersensibilidade à substância ativa; Insuficiência renal grave (depuração de creatinina ≤ 30 ml/min); Mulheres grávidas ou a amamentar.	Hipersensibilidade à substância ativa; Insuficiência hepática grave; Atual dependência a opiáceos; Mulheres grávidas ou a amamentar.	Hipersensibilidade à substância ativa; Insuficiência hepática grave; Atual dependência a opiáceos; História recente de síndrome de abstinência; Mulheres grávidas ou a amamentar.
Interações	Fármacos depressores do SNC; Fármacos antiepilépticos; Anticoagulantes cumarínicos; Preparações contendo álcool.	Não é conhecida qualquer interação significativa com medicamentos comumente utilizados para o tratamento de transtornos de abuso de substâncias.	Fármacos opioides.	Fármacos opioides.
Reações adversas	Comuns: náuseas, vómitos, mau gosto na boca, dermatite alérgica, erupções acneiformes, impotência, sonolência, fadiga e cefaleias. Raras, mas graves: neurite, neuropatia periférica, hepatite e insuficiência hepática.	A reação adversa mais comum é a diarreia, a qual geralmente desaparece após as primeiras semanas de tratamento; Outros efeitos secundários frequentes: diminuição da líbido, impotência, *rash* e prurido.	Comuns: náuseas, vómitos, cefaleias, fadiga, dores musculares, insónia e ansiedade.	Comuns: náuseas, vómitos, cefaleias, fadiga, tonturas, insónia e ansiedade.

Seleção do tratamento

O plano de tratamento desenvolvido deverá ser centrado no próprio utente, englobando abordagens tanto farmacológicas como não farmacológicas apuradas em conjunto com este. Para tal, aquando da seleção da medicação a instituir, aspetos como histórico farmacoterapêutico e possíveis interações, contraindicações, crenças e estado motivacional do indivíduo deverão ser tidos em conta [71, 72].

Ainda antes da eleição da terapêutica mais adequada, deverá ser estabelecido o objetivo primordial do tratamento, dado que o mesmo interfere com esta seleção. Apesar da abstinência ser considerada como o derradeiro objetivo, para determinados utentes uma simples redução da quantidade de álcool consumido poderá corresponder a um objetivo mais realista e atrativo. Assim, ao tradicional objetivo da abstinência, juntam-se a restrição da ingestão de bebidas alcoólicas, incluindo a diminuição do consumo excessivo, a redução da gravidade das recaídas e a melhoria do bem-estar físico e mental [75, 87]. De referir ainda que a meta acordada inicialmente não é estática, podendo ser ajustada ao longo do tratamento [72].

Caso seja pretendida uma completa abstinência, o acamprosato deverá ser apresentado como fármaco de primeira linha. No entanto, para utentes que não tenham obtido melhorias com a toma deste fármaco ou para os quais este seja contraindicado, poder-se-á recorrer, em alternativa, ao tratamento com dissulfiram [72, 88]. Quanto ao tratamento a indicar com o objetivo de moderar o consumo de álcool, poderá ser sugerida a terapêutica com naltrexona ou com nalmefeno. Ambas demonstraram ser eficazes na redução do número de dias de consumo excessivo [72, 92].

Ainda durante o estabelecimento da farmacoterapia, torna-se essencial a realização de vários exames clínicos através dos quais se poderá aferir quanto ao estado da função hepática e renal, visto que caso seja detetada a presença de insuficiência hepática, o tratamento com acamprosato apresenta-se como a única opção terapêutica possível, enquanto que nos casos de insuficiência renal o mesmo se torna inviável. Adicionalmente, poderão ser requisitados exames toxicológicos de forma a despistar um eventual consumo de drogas, nas quais se inclui o uso de opioides, o qual impossibilitaria o tratamento com naltrexona e nalmefeno [75, 77]. Relativamente a estas opções terapêuticas, os indivíduos deverão abster-se do uso de qualquer opiáceo durante pelo menos uma semana de modo a evitar o desenvolvimento da síndrome de abstinência a opioides [72].

Perspetivas futuras

Para além dos fármacos apresentados, outras substâncias foram aprovadas para o tratamento do alcoolismo em determinados Estados-Membros da União Europeia pelas respetivas autoridades reguladoras, entre eles o oxibato de sódio, pela autoridade nacional italiana e austríaca, e o baclofeno, pela agência francesa [73, 95]. Este último é um fármaco bastante conhecido e utilizado para o controlo da espasticidade muscular devido à sua atividade agonista sobre os recetores **$GABA_B$** pré-sináticos [71, 85]. Através deste mesmo mecanismo de ação, foi postulada a hipótese do baclofeno impedir a ativação do sistema de recompensa na área tegmental ventral, contribuindo para a redução do desejo compulsivo de consumo de álcool e, consequentemente, auxiliando a obtenção e manutenção do estado de abstinência [73, 77]. Por este mesmo motivo, em 2018, a agência francesa do medicamento deu o seu parecer positivo para esta nova indicação que, apesar de não ser autorizada por nenhuma outra autoridade, é frequentemente utilizada como *off-label* por outros países, especialmente europeus [73, 95]. O baclofeno inclui-se assim no tratamento de segunda linha a implementar em utentes que não obtiveram resposta com as opções terapêuticas atualmente aprovadas. Adicionalmente, por não apresentar contraindicação na presença de doença hepática, este poderá ser indicado como fármaco de

primeira linha nestes casos [95]. No entanto, o seu uso permanece controverso, principalmente por questões de segurança, dado os sérios efeitos adversos que provoca ao nível do **SNC**, entre eles convulsões, delírios e transtornos de humor como depressão e mania. Assim, serão ainda necessárias mais pesquisas para determinar o seu potencial terapêutico no tratamento deste transtorno [71, 77].

Tal como o baclofeno, também o oxibato de sódio atua ao nível dos recetores **$GABA_B$**, onde irá competir com o etanol para o mesmo local de ligação. Este fármaco demonstrou ser eficaz e seguro quer para o tratamento da síndrome da abstinência alcoólica quer para a subsequente prevenção de recaídas, o que constitui uma vantagem face aos restantes fármacos disponíveis. Desta forma, o oxibato de sódio poderá ser indicado tanto para a fase de desintoxicação como para a fase de estabilização, evitando assim mudanças na terapêutica o que, consequentemente, aumenta a taxa de adesão [85, 95]. Todavia, foram levantadas várias preocupações quanto ao potencial uso recreativo deste fármaco [73].

Desta forma, o número de opções terapêuticas atualmente vigentes permanece limitado, o que conduz à emergente necessidade de se desenvolverem novos medicamentos para o tratamento desta tão marcada dependência. Uma das estratégias mais aplicadas diz respeito ao reaproveitamento de fármacos já existentes, entre os quais surgem como os mais debatidos o topiramato, a gabapentina, a varenciclina e o ondansetrom, cujos usos *off-label* apresentam resultados animadores [77, 95].

Tanto o topiramato como a gabapentina foram originalmente concebidos como fármacos anticonvulsivantes, tendo ambos, posteriormente, demonstrado eficácia na redução do consumo de álcool e, inclusivamente, na conservação do estado de abstinência. Por esta razão, estes fármacos poderão ser particularmente úteis no tratamento desta dependência em indivíduos que sofram concomitante de doença convulsiva [73, 77, 79]. Uma dose diária de 300 mg de topiramato ou de 600 mg de gabapentina demonstrou ser suficiente para uma redução do desejo pelo consumo de álcool e do número de dias de consumo excessivo, possibilitando um aumento das taxas de abstinência [88, 95]. O topiramato é capaz de mimetizar os efeitos induzidos pelo álcool ao potenciar a transmissão gabaérgica e inibir a glutamatérgica, interferindo ao nível dos recetores ionotrópicos do glutamato [73, 85]. Já a gabapentina, apesar de ter sido desenvolvida como análogo sintético do **GABA**, não apresenta afinidade para os respetivos recetores nem altera o metabolismo deste neurotransmissor, modulando indiretamente a atividade gabaérgica ao reduzir a exocitose dos neurotransmissores excitatórios através da interação que estabelece com os canais de cálcio dependentes da voltagem [77, 85, 87].

Apesar da eficácia demonstrada, a administração destas substâncias implica um aumento do risco de pensamentos e comportamentos suicidas, exigindo uma monitorização mais apertada [77]. De facto, o topiramato acarreta consigo vários e graves efeitos adversos, entre eles um expressivo comprometimento da função cognitiva. Assim, com o objetivo de reduzir o risco e a gravidade destes efeitos, recomenda-se um início de tratamento com 25 mg por dia e aumentos semanais de 25 a 50 mg até que a dose eficaz seja alcançada [71, 84, 87]. Além disso, deverão ser requisitadas análises laboratoriais frequentes de forma a assegurar a segurança da sua toma. Entre estas medidas constam a determinação dos níveis séricos de bicarbonato, possibilitando a deteção de situações de acidose metabólica, bem como os típicos testes à função renal e hepática, uma vez que em casos de insuficiência destes órgãos a concentração plasmática deste fármaco encontra-se aumentada [72, 77]. Relativamente à gabapentina, esta não suscita tantos cuidados, visto não apresentar qualquer tipo de

contraindicação para além da conhecida hipersensibilidade à substância ativa [77]. Contudo, o seu uso não é isento de preocupações devido ao potencial uso recreativo deste fármaco como estimulante [71, 73].

Um outro fármaco que poderá revelar-se promissor para o tratamento deste transtorno é a vareniclina, um agonista parcial dos recetores nicotínicos do subtipo α4β2, indicado para o tratamento da dependência de nicotina na qual estes recetores constituem um importante alvo terapêutico. Neste mesmo contexto, existem indícios da influência que estes recetores exercem na dependência alcoólica ao interferirem com a libertação de dopamina no *nucleus accumbens* [71, 79]. Efetivamente, os ensaios clínicos desenvolvidos até hoje evidenciam uma redução no consumo de álcool após administração deste fármaco, especialmente em indivíduos fumadores [73]. Daqui se conclui o potencial uso terapêutico da varenciclina para o tratamento de utentes que manifestem, concomitantemente, um quadro de dependência alcoólica e tabágica. Contudo, dado as escassas evidências científicas sobre a eficácia desta terapia, futuras pesquisas são ainda necessárias [71, 87].

Por fim, o ondansetrom, um antagonista dos recetores serotoninérgicos **5-HT$_3$** utilizado para o tratamento das náuseas e vómitos induzidos pela quimioterapia e radioterapia, poderá atuar na disfunção serotoninérgica originada pelo consumo crónico de álcool [73, 79]. Com efeito, a administração de uma dose de apenas 4 μg/kg, duas vezes por dia, contribui para a diminuição do desejo e do consumo diário de álcool. Deste modo, este princípio ativo poderá contribuir tanto para a manutenção da abstinência como para a redução do consumo, porém as limitadas evidências impossibilitam para já o seu uso no tratamento deste transtorno [73, 87].

Conclusão

A prevenção e minimização do consumo danoso de álcool é apontada, pela **OMS**, como uma das principais prioridades em saúde pública. A implementação de um tratamento farmacológico poderá auxiliar o cumprimento destas metas. Porém, apesar dos enormes avanços feitos nesta área, estes permanecem insuficientes [73]. Inicialmente os fármacos desenvolvidos procuravam bloquear os efeitos recompensadores associados ao consumo de álcool, porém, atualmente, o foco do tratamento baseia-se na recuperação da homeostase neuronal, a qual sofrera alterações com o consumo crónico e nocivo deste depressor do **SNC** [77].

Para além disto, ao reconhecer a heterogeneidade característica deste transtorno, rejeita-se a ideia de que um mesmo tratamento seja eficaz em todos estes indivíduos, implicando assim a procura pela conceção de um plano de tratamento personalizado. Assim sendo, para lá da urgente necessidade de novas, eficazes e seguras opções terapêuticas, junta-se a pertinência de identificar os utentes que possam beneficiar mais de um determinado fármaco do que de outro [73, 95].

2.B. Suplementos de arroz vermelho fermentado

A relevância do tema no âmbito da Farmácia Comunitária

Entre as principais causas de mortalidade a nível mundial, destacam-se, em primeiro lugar, as doenças cardiovasculares, para as quais contribuem diversos fatores de risco, alguns destes modificáveis. Nesta categoria incluem-se os elevados níveis plasmáticos de colesterol, para os quais se verificou que por cada redução de 40 mg/dl da sua concentração sérica, a probabilidade de se vir a desenvolver um evento cardiovascular diminui em 20% [96, 97]. De facto, a testemunhada influência que a hipercolesterolemia exerce sobre o desenvolvimento das doenças do foro cardiovascular poderá ser justificada pela respetiva etiologia aterosclerótica destas mesmas condições clínicas. De forma mais detalhada, sabe-se que o aumento dos níveis plasmáticos e, consequente oxidação, do colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (**c-LDL**) contribui para a génese das denominadas células espumosas, as quais constituem a base para a formação das placas ateroscleróticas. Por sua vez, o referido fenómeno oxidativo, ao desencadear a ativação de uma resposta inflamatória na própria parede arterial, promove a progressão destas mesmas placas para o seu respetivo estado fibrótico. Eventos como enfartes, acidente vascular cerebral ou isquemia periférica de um membro poderão suceder-se perante uma oclusão vascular grave [96, 98].

Daqui se retira a importância de incentivar, junto da população, medidas que permitam reduzir os níveis circulantes de **c-LDL** ou conservá-los caso estes se encontrarem dentro dos limites recomendados. A principal estratégia utilizada baseia-se na promoção de um estilo de vida saudável. Contudo, na maioria dos casos estas mudanças são insuficientes, contribuindo apenas para uma redução de 5 a 10%, o que explica, em parte, o recente aumento da procura por alimentos funcionais e suplementos que alegadamente auxiliam na melhoria do padrão lipídico [99, 100]. A contribuir para esta atual tendência, destaca-se o importante papel dos meios de comunicação social que, ao referirem-se aos produtos naturais como 100% seguros, incentivam o seu uso [96, 101]. Perante esta tendência, torna-se cada vez mais fulcral a obtenção de sólidas evidências científicas relativamente ao uso destes para que médicos e outros profissionais de saúde consigam informar devidamente os seus utentes e garantir a segurança da sua administração. Por este mesmo motivo, as mais recentes *guidelines*, tanto europeias como internacionais, passaram a incluir nas suas recomendações o recurso a vários suplementos alimentares, a maioria dos quais contém na sua composição arroz vermelho fermentado [96, 97].

Hipercolesterolemia- sucinta contextualização

A hipercolesterolemia, juntamente com a hipertrigliceridemia e a dislipidemia mista, constituem os diferentes tipos de dislipidemia, um distúrbio metabólico caracterizado pelo aumento indesejado das concentrações plasmáticas de colesterol, triglicerídeos ou ambos, respetivamente. Casos de hipercolesterolemia são diagnosticados laboratorialmente após obtenção de um nível sérico de colesterol total igual ou superior a 190 mg/dl em duas medições espaçadas por um intervalo de tempo mínimo de 4 semanas. Dado o envolvimento previamente citado das partículas lipídicas na etiopatologia da aterosclerose, o diagnóstico deste desequilíbrio acarreta consigo um risco cardiovascular (**CV**) seis vezes maior. De salientar que este mesmo risco aumenta nos casos de hipercolesterolemia familiar, um tipo específico de hipercolesterolemia resultante de mutações no gene que codifica para o recetor do **c-LDL**. Nesta condição, os utentes apresentam um alto risco **CV**, o que exige uma intervenção farmacológica inicial mais intensa [98, 102].

Para a seleção da abordagem terapêutica mais adequada para cada caso, dever-se-á proceder primeiramente à avaliação do risco **CV** global através do sistema de pontuação **SCORE** (*Systematic Coronary Risk Evaluation*). Para este cálculo são tidas em consideração características como idade, género, pressão arterial sistólica, consumo de tabaco e níveis de colesterol total [103, 104]. Assim, de acordo com este algoritmo, para indivíduos com risco **CV** baixo a moderado (SCORE < 5%) a mera adoção de um estilo de vida mais saudável poderá ser suficiente para manter os níveis tanto de colesterol total como de **c-LDL** inferiores a 190 mg/dl e 115 mg/dl, respetivamente. Por outro lado, na presença de um risco **CV** alto a muito alto (SCORE ≥ 5%), deverá ser promovida, juntamente com as alterações no estilo de vida, a instituição de farmacoterapia, de forma a que seja possível a obtenção de um nível sérico de **c-LDL** inferior a 100 mg/dl nos utentes com risco **CV** alto, e inferior a 70 mg/dl em casos de risco muito alto. Efetivamente, a redução do designado "mau colesterol" é tida como a principal meta terapêutica a alcançar e, apesar da associação negativa entre a concentração plasmática do **c-HDL** e a ocorrência de eventos cardiovasculares, nenhum valor alvo fora, por enquanto, estabelecido relativamente a este último [98, 104, 105].

Como é possível constatar, independentemente do **SCORE** obtido, devem ser sempre promovidas mudanças no estilo de vida, focando em aspetos como dieta variada e pobre em gordura, prática regular de atividade física, controlo ou perda do peso corporal e restrição do consumo de álcool e tabaco [97, 104]. Contudo, visto que apenas 15 a 20% do colesterol total deriva de fontes dietéticas, o impacto destas mesmas alterações é geralmente diminuto, não sendo suficiente para o cumprimento dos objetivos terapêuticos, exigindo assim a elaboração de um plano de tratamento, no qual se destacam as estatinas como fármacos de primeira linha [97, 98].

Apesar da reconhecida importância desta classe de fármacos para o tratamento da hipercolesterolemia, a adesão permanece abaixo do desejado devido, principalmente, aos seus efeitos adversos [97, 103]. De facto, considera-se que estamos perante um caso de intolerância quando um indivíduo após a administração de, pelo menos, duas estatinas diferentes é incapaz de tolerar os efeitos secundários associados a esta classe terapêutica [98, 106]. Os sintomas do foro musculoesquelético são os mais frequentes e podem variar em termos de intensidade, desde de espasmos musculares e mialgia até os mais graves, porém raros, nos quais se inclui a rabdomiólise. Além disso, a própria incidência depende do tipo de estatina, sendo mais frequente com a sinvastatina, seguida da atorvastatina e menos frequente com a fluvastatina [106, 107]. Todavia, geralmente esta classe terapêutica é considerada como segura, não sendo necessário, na maioria dos casos, descontinuar a sua administração, mesmo que na presença deste quadro de intolerância. Na realidade, após a identificação destes casos, deverá ser promovida uma discussão com o próprio utente, evidenciando o benefício **CV** proporcionado por estes fármacos, devendo, nos casos ligeiros, promover-se a manutenção da terapêutica estabelecida. Com efeito, a estratégia a implementar varia com a gravidade dos sintomas, tal como se pode verificar na **Figura 3** [106, 108].

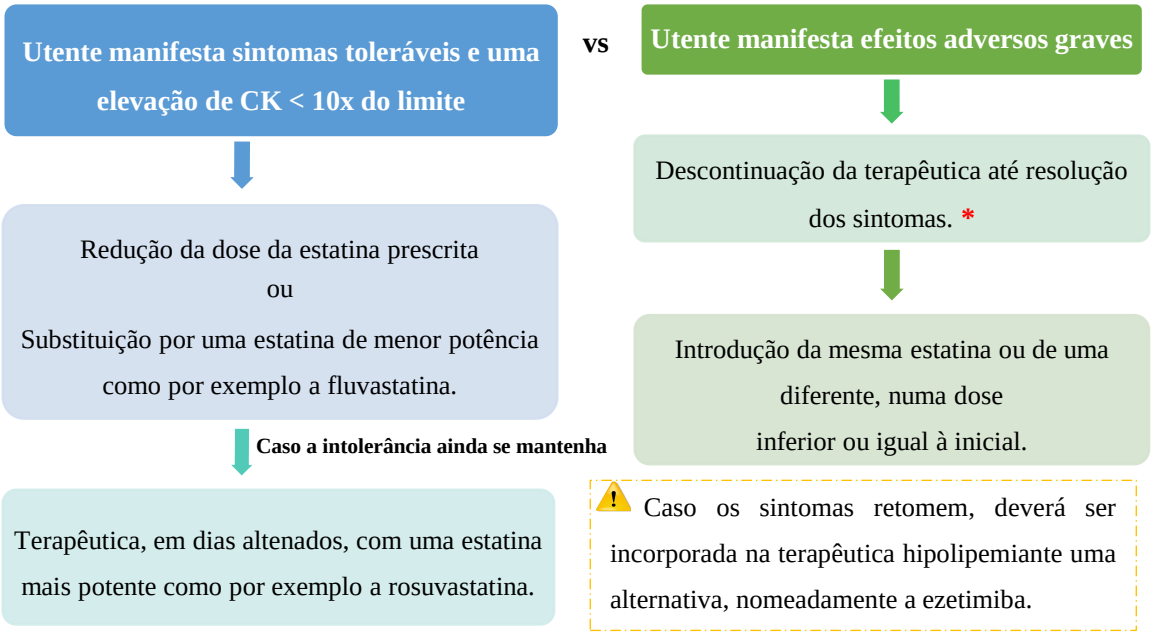


Figura 3 - Algoritmo de atuação nos casos de intolerância às estatinas. * Caso os sintomas ou os níveis de **CK** (creatina quinase) permaneçam elevados dois meses após a última administração da estatina, devem ser averiguadas outras causas possíveis como, por exemplo, hipotiroidismo, atividade física intensa, trauma, consumo abusivo de álcool ou doenças autoimunes. Se não for estabelecida uma relação causal entre os sintomas experienciados e a toma deste fármaco, dever-se-á retomar a sua administração. Adaptado de [106].

Para além das estratégias apresentadas na **Figura 3**, existem cada vez mais evidências do contributo que os suplementos poderão fornecer para o cumprimento, de um modo seguro e tolerado, dos objetivos pela maioria dos utentes. Muitos destes atuam de forma aditiva com os fármacos hipolipemiantes disponíveis, entre eles as estatinas. Estes suplementos poderão ser assim indicados aos indivíduos que, apesar do diagnóstico de hipercolesterolemia, apresentam um risco **CV** baixo a moderado, não sendo por isso candidatos à terapia com estatinas. Desta forma, a administração destas alternativas naturais poderá auxiliar no controlo dos níveis plasmáticos de colesterol [97, 108].

Para já os dados clínicos disponíveis relativos à utilidade destes suplementos permanecem escassos, tornando-se urgente a determinação do papel destes no controlo das dislipidemias. Até aos dias de hoje, os suplementos mais estudados e para os quais existe, consequentemente, um maior grau de evidência contém na sua composição arroz vermelho fermentado, cuja indicação é, inclusivamente, referida pelas *guidelines* europeias desde 2011 [100, 109].

Arroz vermelho fermentado- composição

O arroz vermelho fermentado é um antigo aliado não só da dieta asiática bem como da medicina tradicional chinesa. Atualmente, é um dos principais componentes dos suplementos mais indicados para o controlo de casos leves de hipercolesterolemia. Poderá, inclusivamente, ser incorporado numa formulação composta por várias outras substâncias, com as quais interage de forma sinérgica ou aditiva para a redução dos níveis de lípidos circulantes [107, 109].

Como o nome indica, a sua produção assenta na fermentação do arroz comum, de nome científico *Oryza sativa*, pelo fungo filamentoso do género Monascus, sendo a espécie *Monascus purpureus* a mais empregue. De facto, a coloração vermelha é conferida pelos metabolitos secundários resultantes deste mesmo processo fermentativo [100, 107]. Para além destes pigmentos, o arroz vermelho fermentado é composto ainda por outras substâncias, entre as quais se destacam as monacolinas. Estas correspondem aos metabolitos tipicamente gerados por este género de fungo filamentoso, sendo que dependendo da espécie utilizada e das condições do meio, o tipo de monacolina sintetizada varia [97, 100]. Apesar de todas elas poderem ser detetadas como constituintes deste composto fermentado, contribuindo para a sua ação hipolipemiante, o impacto que exercem na redução dos níveis circulantes de **c-LDL** difere [109]. De todas, a mais eficaz e, simultaneamente, a mais prevalente é a monacolina K (**Mon K**), cuja atividade depende essencialmente da sua conversão para a forma ativa de β-hidroxiácido (**Figura 4**). Todavia, no arroz vermelho fermentado a forma de lactona representa mais de metade do conteúdo total desta monacolina, sendo por isso a forma dominante. Na prática, o equilíbrio entre estas duas formas é fortemente influenciado pelo pH do meio, predominando em condições alcalinas a neutras a forma β-hidroxiácida [107, 110, 111]. De realçar ainda o contributo das enzimas do citocromo P450 para a abertura do anel lactónico e consequente bioativação deste composto que, por sua vez, é anulada pela ação catabólica que a microbiota intestinal exerce sobre o metabolito ativo da **Mon K** [112].



Figura 4 - Interconversão entre a forma de lactona (estrutura química da esquerda) e a forma β-hidroxiácida (estrutura química à direita). Retirado de [110].

Por fim, é de referir ainda a presença de outros constituintes não menos importantes para o bem-estar geral do organismo, entre os quais se destacam minerais como o sódio, cálcio, ferro e magnésio e ácidos gordos saturados e insaturados, como o ácido eicosanóico e o ácido linoleico, respetivamente [112].

Mecanismo de ação

Efetivamente, são vários os estudos clínicos realizados que comprovam o efeito que este composto exerce tanto na redução dos níveis plasmáticos de colesterol total e **c-LDL** como de triglicerídeos [109]. Mais concretamente, foi possível constatar que a simples administração diária de 3 a 10 mg de **Mon K** é suficiente para proporcionar uma redução de 15% a 25% dos níveis do **c-LDL** desde da sexta semana de tratamento [96, 107].

Atendendo ao facto da **Mon K** partilhar da mesma estrutura molecular que a lovastatina, é mais que plausível concluir que as monacolinas atuam pelo mesmo mecanismo de ação que os fármacos da classe terapêutica das estatinas, ou seja, inibem de forma reversível a enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (**HMG-CoA**) redutase, a qual é responsável pela conversão do **HMG-CoA** a mevalonato. Deste modo, ao

interferirem com o passo limitante da biossíntese do colesterol, promovem a diminuição da produção endógena deste [97, 100, 107].

Tal como referido anteriormente, apenas o corresponde β-hidroxiácido apresenta atividade farmacológica, o que permite concluir que, na realidade, a lovastatina deverá ser considerada um pró-fármaco e, ao contrário do arroz vermelho fermentado, no qual poderá ser detetada a presença de uma certa quantidade da forma ativa, quando se incorpora a lovastatina numa forma farmacêutica, o fármaco terá ainda que ser bioativado por ação de esterases responsáveis pela hidrólise do anel lactónico [96]. Adicionalmente, tendo em conta que a forma hidroxiácida é mais biodisponível, a taxa de dissolução dos suplementos contendo levedura de arroz vermelho fermentado é maior e mais rápida que os comprimidos de lovastatina disponíveis no mercado, evidenciando assim a maior taxa de absorção e a potenciada exposição sistémica obtidas com a administração dos suplementos em comparação com a medicação [110]. Assim, apesar de corresponderem à mesma substância, a forma de apresentação utilizada terá consequências em termos farmacocinéticos, justificando as diferentes posologias recomendadas [97, 100].

Para além da redução do **c-LDL**, as monacolinas contribuem igualmente para a atenuação dos níveis plasmáticos de triglicerídeos, a qual poderá ser associada ao aumento do catabolismo lipídico resultante da indução da expressão da lípase lipoproteica e simultânea redução do sistema enzimático de sintase de ácidos gordos [100, 103]. Por outro lado, observa-se um aumento do **c-HDL**, efeito esse que minimiza, porém indiretamente, o risco **CV** visto que a deteção de uma concentração plasmática do **c-HDL** inferior a 35 mg/dl é tida como um fator de risco independente [110].

Focando agora na inquestionável importância das estatinas como fármacos de primeira linha para o tratamento da hipercolesterolemia, estas apresentam várias vantagens em relação às restantes classes farmacoterapêuticas. Entre os vários benefícios destacam-se os reconhecidos efeitos pleiotrópicos: anti-inflamatórios, antioxidantes e vasculares. Em relação a estes, alguns ensaios clínicos confirmam ainda a capacidade do arroz vermelho fermentado interferir com certos biomarcadores inflamatórios e ainda com as funções endoteliais, contribuindo para uma maior proteção **CV** [103, 107]. Contudo, estes resultados foram averiguados apenas para a população chinesa, realçando-se a necessidade de estudos prospetivos envolvendo indivíduos de diferentes etnias [100].

Indicação farmacêutica

Desde 2011, tanto a Sociedade Europeia de Cardiologia como a Sociedade Europeia de Aterosclerose sugerem a utilização de arroz vermelho fermentado para o controlo de situações de hipercolesterolemia leve. Com efeito, os suplementos são opções cada vez mais procuradas pelos utentes, auxiliando no estabelecimento de um estilo de vida mais saudável [100]. Aliás, estas mesmas mudanças no estilo de vida constituem a primeira e principal abordagem terapêutica a ser implementada nos casos de risco **CV** baixo a moderado. Deste modo, o uso destes suplementos é atualmente recomendado a indivíduos com níveis elevados de colesterol sérico, mas os quais perante a ausência de outros fatores de risco, como obesidade, diabetes, hipertensão ou tabagismo, não são candidatos à implementação de qualquer tipo de terapêutica farmacológica [99, 103, 105].

As alegações em termos de benefícios para a saúde que são atribuídas a este tipo de suplementos são legítimas, tendo sido já aprovadas pela própria Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (**EFSA**) [100]. Assim, e no âmbito do cuidado centrado no doente, poderá ser sugerida a toma de suplementos de arroz

vermelho fermentado a determinados utentes, entre eles indivíduos que rejeitam ou não pretendem iniciar o tratamento farmacológico ou para os quais este não é indicado tendo em vista o risco **CV** global calculado. Junta-se a esta lista de candidatos, indivíduos com intolerância às estatinas, para os quais se poderá equacionar a simples redução da dose da estatina utilizada ou optar inclusivamente por uma outra menos propensa a induzir os típicos efeitos adversos a nível muscular [101, 106, 109]. Na mesma linha de pensamento, poder-se-á optar pelo uso destes suplementos, visto que apesar da presença de **Mon K**, uma estatina natural, esta encontra-se numa concentração tão baixa que a probabilidade de suscitar o aparecimento dos sintomas sugestivos do quadro de intolerância encontra-se minimizada [105].

De salientar que, excluindo as situações referidas anteriormente, o recurso a estes suplementos não deverá ser recomendado, de forma regular, como substituto da terapia farmacológica cuja eficácia e segurança foi já testada e comprovada em vários ensaios clínicos de longo prazo [105]. Com efeito, a própria **EFSA** apesar de reconhecer o benefício da administração de arroz vermelho fermentado, não a considera isenta de efeitos adversos [100].

Toxicidade - reações adversas e contraindicações

A propósito da segurança da sua utilização, sabe-se que esta depende essencialmente da qualidade do produto, do estado de saúde geral do utente e das possíveis interações farmacológicas que possam ocorrer com a medicação habitual deste [100, 107, 109].

No que concerne aos seus efeitos adversos, tal como seria de esperar, estes assemelham-se aos associados às estatinas, mas surgem numa menor percentagem de indivíduos [96, 101]. Assim, apesar de raros, podem ser igualmente relatados sintomas de natureza musculosquelética como a miopatia, gastrointestinal como vómitos e náuseas e ainda do foro hepático com elevação dos níveis séricos das enzimas hepáticas, a qual, por sua vez, sugere o desenvolvimento de lesão hepática [99, 110].

Portanto, ainda que seja um produto de origem natural, a administração de arroz vermelho fermentado poderá trazer certos riscos, podendo esta inclusivamente ser contraindicada. As principais contraindicações dizem respeito a indivíduos com hipersensibilidade conhecida à lovastatina ou a qualquer outro constituinte da formulação, utentes com doença hepática aguda ou com insuficiência renal grave. Dado os riscos e contraindicações associadas a este composto, a sua utilização não deverá ser recomendada a adultos com mais de 70 anos nem a mulheres grávidas ou a amamentar. Por fim, e como referido anteriormente de forma sucinta, o seu uso também não deverá ser indicado a utentes com risco **CV** alto ou muito alto. A estes deverá ser sempre promovida a instituição de uma terapia farmacológica [107, 109].

Adicionalmente, aquando do momento da sua recomendação, deverão ser excluídas possíveis interações medicamentosas e alimentares. Em primeiro lugar, por razões relacionadas com o seu mecanismo de ação, destacam-se as estatinas, cuja administração simultânea se encontra contraindicada dada a possibilidade de sobredosagem e potencialização dos efeitos adversos [107, 110]. Por outro lado, devido a motivos relativos ao seu metabolismo, a **Mon K** interage com fármacos inibidores da CYP3A4, como são exemplo a ciclosporina, os macrólidos e antifúngicos derivados do azol, a amiodarona e os inibidores da protease do HIV. Ainda relacionado com a sua degradação a nível hepático, salienta-se um outro tipo de interação não medicamentosa, a qual consta no consumo concomitante de toranja que exerce igualmente ação inibitória sobre esta isoenzima do citocromo P450 [100, 112]. Como consequência desta inibição, denota-se um aumento da concentração

plasmática do composto bioativo, o que por si só implica um maior risco de se desenvolverem os efeitos adversos previamente citados. Porém, não são só os inibidores do CYP450 que podem interferir com as concentrações plasmáticas de **Mon K**, devendo ser ainda considerados os fármacos indutores desta mesma isoenzima, como por exemplo a rifampicina [97, 112]. A finalizar o quadro de interações, reforça-se o uso não concomitante com niacina ou com fibratos, outros dois fármacos hipolipemiantes comumente prescritos, dado o risco aumentado de miotoxicidade e hepatotoxicidade [107].

Ao analisar de forma mais detalhada a composição do arroz vermelho fermentado, uma importante e preocupante descoberta fora levantada, a qual se relaciona com o seu processo de produção. De facto, em certas condições reacionais, o fungo Monascus poderá dar origem a uma micotoxina, denominada por citrinina, geralmente produzida por fungos do género Aspergillus e Penicillium [100, 110]. Após a sua deteção, foram vários os ensaios pré-clínicos realizados e, através dos quais, foi possível comprovar a ação nefrotóxica deste mesmo metabolito secundário. De facto, com a ingestão crónica deste subproduto denota-se uma hiperplasia gradual do epitélio tubular renal, a qual poderá culminar na formação de adenomas renais ou até mesmo de tumores renais malignos. Tendo em conta os riscos associados, a **EFSA** definiu como limite máximo de ingestão diária de citrinina uma quantidade correspondente a 2 mg/kg. Além disso, uma das razões pelas quais a utilização destes suplementos não é recomendada a grávidas e mulheres a amamentar prende-se ainda com o facto desta micotoxina exercer igualmente toxicidade em termos reprodutivos e embrionários, contribuindo para o surgimento de malformações congénitas [97, 100]. Neste sentido, torna-se crucial a deteção e quantificação deste subproduto, podendo inclusivamente proceder-se a modificações ao nível do meio reacional, no que concerne a fatores como temperatura, pH ou fonte de nitrogénio, com o objetivo de interferir com a composição final do arroz vermelho [107, 110].

Além das questões de segurança relativas à presença de determinados contaminantes, sabe-se que esta também depende do conteúdo em **Mon K**, parâmetro que difere de marca para marca. Por esta razão, a quantidade de **Mon K** detetada num determinado produto poderá diferir dos demais, o que terá impacto a nível da eficácia e segurança da sua utilização [101, 104, 109]. Devido à variabilidade em termos de composição e teor de monacolinas, não existe uma recomendação relativamente à dose diária necessária. Contudo, de acordo com o Regulamento (UE) nº 860 de 2022, a utilização de monacolinas encontra-se limitada a uma quantidade inferior a 3 mg por porção individual [113].

Tendo em mente todos os aspetos debatidos nesta seção, torna-se compreensível a importância que a implementação das Boas Práticas de Fabrico bem como de um sistema de vigilância pós-comercialização representam para que seja garantido o uso seguro e efetivo destes suplementos. Efetivamente, encontram-se disponíveis no mercado português vários produtos contendo arroz vermelho fermentado e os quais, por serem categorizados como suplementos alimentares não são controlados pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (**INFARMED**), mas sim pela Direção Geral de Alimentação e Veterinária (**DGAV**) [109].

Conclusão

O arroz vermelho fermentado encontra-se no top 3 dos compostos para os quais existe um maior grau de evidência relativamente ao seu impacto sobre o perfil lipídico, sendo apenas superado pelos ómegas-3 e pelos fitoesteróis [109]. Contudo, denota-se uma imprevisibilidade dos efeitos resultantes da administração destes suplementos dado que, de marca para marca, a composição poderá variar. Por este mesmo motivo, o utente

deverá ser advertido a não alternar entre marcas, sendo ainda considerado pertinente esclarecer, na rotulagem, a exata composição destes produtos em termos de **Mon K** [100, 109].

Devido à falsa ideia que a maioria dos utentes manifesta relativamente ao facto destes produtos, por serem naturais, apresentarem necessariamente uma maior segurança, a procura por estes tem vindo a aumentar de forma exponencial, impulsionando o seu desenvolvimento [96, 107]. De forma complementar, têm sido postuladas diversas combinações de compostos que, apesar de apresentarem diferentes mecanismos de ação, atuam de forma sinérgica, permitindo uma redução dos níveis do **c-LDL** mais significativa. Neste sentido, existem já vários suplementos que associam o arroz vermelho fermentado a substâncias que interferem com a absorção intestinal de lípidos, como por exemplo as fibras solúveis, ou com outras, como o extrato de alcachofra, que aumentam a absorção hepática do colesterol circulante [97, 100].

Tal como qualquer outra decisão farmacoterapêutica, a utilização deste tipo de suplemento deverá resultar de uma decisão compartilhada entre o profissional de saúde e o doente, o qual deverá ser devidamente informado dos benefícios e dos riscos implicados. Um outro aspeto importante a mencionar diz respeito ao custo, visto que este é substancialmente maior que o tratamento com estatinas, não sendo alvo de comparticipação pelo **SNS** [100, 109].

Por fim, é ainda da responsabilidade do profissional de saúde alertar o utente para a possibilidade deste suplemento interferir com a toma de certos medicamentos e a importância de sempre que um outro profissional de saúde questione o doente acerca da sua medicação habitual, este mencione, sem exclusão, o uso de arroz vermelho fermentado [106].

Conclusão global

Em jeito de conclusão, termino este estágio com o sentido de dever cumprido e de coração cheio, reconhecendo o crescimento, tanto a nível profissional como pessoal, que este me proporcionou. Ao longo destes 6 meses, foi-me possível aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo de todo o meu percurso académico bem como ganhar uns quantos, os quais me farão, com toda a certeza, uma melhor farmacêutica.

Tendo iniciado esta minha última etapa na Farmácia Hospitalar de um dos mais prestigiados hospitais do norte do país, pude, pela primeira vez, contactar com a realidade de um farmacêutico hospitalar, conhecer as várias funções que nos são incumbidas bem como a importância e responsabilidade a elas associadas. Para além de garantir o acesso à terapêutica mais adequada, eficaz e segura para cada doente, esta classe profissional coopera com os restantes profissionais de saúde, auxiliando-os em questões relativas à medicação, dado se distinguir das restantes pelo seu vasto conhecimento técnico-científico sobre o medicamento.

Já ao nível da Farmácia Comunitária, é contagiante o vínculo que se cria entre o farmacêutico e o utente. De facto, o ambiente de partilha, confiança e livre de julgamentos vivenciado, possibilita a intervenção do farmacêutico em várias frentes, desde do aconselhamento perante transtornos menores, diminuindo assim a atual pressão existente sobre os hospitais e centros de saúde, até ao acompanhamento e avaliação da adesão farmacoterapêutica. Além disso, ao incentivar a prática de um estilo de vida mais saudável e o uso seguro e responsável da medicação, poder-se-á, inclusivamente, retardar ou até prevenir o aparecimento de determinadas condições clínicas, nomeadamente a obesidade, hipercolesterolemia e diabetes.

Muito ainda poderá ser feito para o bom prestígio da profissão, como por exemplo o aumento da oferta de serviços diferenciados, entre os quais destaco, pela atualidade envolvente, a vacinação gratuita nas farmácias. Contudo, também reconheço a escassez existente em termos de recursos e a falta de reconhecimento ainda experienciado. Porém cabe-nos a nós, como futuro da carreira, impulsionar certas mudanças em prol de todos.

Desta forma, finalizo o **MICF**, prometendo honrar esta tão nobre profissão, contribuir para a melhoria do estado de saúde da população geral, procurando sempre a cada dia ser e fazer melhor.

Bibliografia

[1] Portaria nº 981/98, de 8 de junho. Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos. Diário da República, 2.ª Série, n.º 216, de 18 de Setembro de 1998.

[2] Fiaccadori E, Sabatino A, Barazzoni R, Carrero J, Cupisti A, De Waele E *et al*. ESPEN *guideline* on clinical nutrition in hospitalized patients with acute or chronic kidney disease. Clin Nutr. 2021; 40(4):1644-1668. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.01.028.

[3] Cano N, Fiaccadori E, Tesinsky P, Toigo G, Druml W, Kuhlmann M *et al*. ESPEN *Guidelines* on Enteral Nutrition: Adult renal failure. Clin Nutr. 2006; 25(2):295-310. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.clnu.2006.01.023.

[4] Baxter S.A.. Package Leaflet. Olimel N7E. 2019. [Online] Disponível em: https://file.wuxuwang.com/hma/FR_H_0419_003_FinalPL.pdf [acedido a 26 de janeiro de 2023].

[5] Fresenius Kabi. SmofKabiven e SmofKabiven Peripheral- poliaminoácidos + glicose + emulsão lipídica. 2021. [Online] Disponível em: https://www.fresenius-kabi.com/br/documents/SmofKabiven_BulaPA.pdf [acedido a 26 de janeiro de 2023].

[6] European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. Xofigo: dicloreto de rádio-223. Alemanha: EMA; 2018. [Online] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xofigo-epar-product-information_pt.pdf [acedido a 12 de fevereiro de 2023].

[7] Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G *et al*. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice *Guidelines* for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020; 31(9):1119-1134. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011.

[8] Schaeffer EM, Srinivas S, An Y, Armstrong AJ, Barocas D, Chapin B *et al*. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN *Guidelines*®): Prostate Cancer, Version 4.2022. NCCN.org. 2022.

[9] Deshayes E, Roumiguie M, Thibault C, Beuzeboc P, Cachin F, Hennequin C *et al*. Radium 223 dichloride for prostate cancer treatment. Drug Des Devel Ther. 2017; 11:2643-2651. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.2147/DDDT.S122417.

[10] Boopathi E, Birbe R, Shoyele SA, Den RB, Thangavel C. Bone Health Management in the Continuum of Prostate Cancer Disease. Cancers. 2022; 14(17):4305. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.3390/cancers14174305.

[11] Poeppel TD, Handkiewicz-Junak D, Andreeff M, Becherer A, Bockisch A, Fricke E *et al*. EANM *guideline* for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018; 45(5):824-845. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00259-017-3900-4.

[12] Kashiwagura Y, Hakamata A, Shirai M, Endoh A, Tanaka S, Inui N *et al*. Topical Formulations of Propranolol for Infantile Hemangiomas: Characteristics of Formulations and Three Cases of Infants Administered Topical Propranolol Cream. Chem Pharm Bull (Tokyo). 2022; 70(4):277-282. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1248/cpb.c21-00997.

[13] Ji Y, Chen S, Xiang B, Yang Y, Qiu L. Safety and tolerance of propranolol in neonates with severe infantile hemangiomas: a prospective study. Sci Rep. 2017; 7(1):1503. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41598-017-01321-2.

[14] Filoni A, Ambrogio F, De Marco A, Pacifico A, Bonamonte D. Topical beta-blockers in dermatologic therapy. Dermatol Ther. 2021; 34(4):e15016. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1111/dth.15016.

[15] European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. Hemangiol: cloridrato de propranolol. Lavaur: EMA; 2019. [Online] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemangiol-epar-product-information_pt.pdf [acedido a 16 de fevereiro de 2023] .

[16] Attebäck M, Hedin B, Mattsson S. Formulation Optimization of Extemporaneous Oral Liquids Containing Naloxone and Propranolol for Pediatric Use. Scientia Pharmaceutica. 2022; 90(1):15. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.3390/scipharm90010015.

[17] Belayneh A, Tadese E, Molla F. Safety and Biopharmaceutical Challenges of Excipients in *Off-Label* Pediatric Formulations. Int J Gen Med. 2020; 13:1051-1066. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.2147/IJGM.S280330.

[18] Lim TY, Poole RL, Pageler NM. Propylene glycol toxicity in children. J Pediatr Pharmacol Ther. 2014; 19(4):277-282. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.5863/1551-6776-19.4.277.

[19] Fowles JR, Banton MI, Pottenger LH. A toxicological review of the propylene glycols. Crit Rev Toxicol. 2013; 43(4):363-390. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.3109/10408444.2013.792328.

[20] Atnahs Pharma Netherlands B.V. Inderal 10 mg comprimidos revestidos: resumo das características do medicamento (aprovado em 08-07-2022 pelo INFARMED). Copenhaga: Atnahs Pharma Netherlands B.V.; 2022.

[21] STEP database. European Paediatric Formulation Initiative. Safety & Toxicity of Excipients for Paediatrics. [Online] Disponível em: https://step-db.ucl.ac.uk/eupfi [acedido a 17 de fevereiro de 2023].

[22] Associação Nacional de Farmácias. Formulário Galénico Português, 1ª adenda. Lisboa: Centro Tecnológico do Medicamento; 2005.

[23] RC. Rowe, PJ. Sheskey, ME. Quinn. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed. London: Pharmaceutical Press; Washington DC: American Pharmacists Association; 2009, pp 467- 469.

[24] PubChem. Propranolol (Compound). [Online] Disponível em: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4946 [acedido a 18 de fevereiro de 2023].

[25] Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, Darrow DH, Blei F, Greene AK *et al.* Clinical Practice *Guideline* for the Management of Infantile Hemangiomas. Pediatrics. 2019; 143(1):e20183475. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1542/peds.2018-3475.

[26] Borowitz SM. The epidemiology of inflammatory bowel disease: Clues to pathogenesis?. Front Pediatr. 2023; 10:1103713. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.3389/fped.2022.1103713.

[27] Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. Dis Mon. 2018; 64(2):20-57. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2017.07.001.

[28] Liang B, Wu C, Wang C, Sun W, Chen W, Hu X *et al*. New insights into bacterial mechanisms and potential intestinal epithelial cell therapeutic targets of inflammatory bowel disease. Front Microbiol. 2022; 13:1065608. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1065608.

[29] Infarmed, I.P | Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS). Relatório Público de Avaliação: Alofisel (darvadstrocel). 2020. [Online] Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%BAblico+de+Alofisel+%28Darvadstrocel%29+2020/58bbf733-7033-3f24-a02c-a3e386eedbfb [acedido a 9 de março de 2023].

[30] Panés J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017; 14(11):652-664. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.104.

[31] Scott LJ. Darvadstrocel: A Review in Treatment-Refractory Complex Perianal Fistulas in Crohn's Disease. BioDrugs. 2018; 32: 627–634. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1007/s40259-018-0311-4.

[32] Macaluso FS, Papi C, Orlando A, Festa S, Pugliese D, Bonovas S *et al*. Use of biologics for the management of Crohn's disease: IG-IBD clinical *guidelines* based on the GRADE methodology. Dig Liver Dis. 2023; 55(4):442-453. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.dld.2023.01.155.

[33] Vasudevan A, Bruining DH, Loftus EV Jr, Faubion W, Ehman EC, Raffals L. Approach to medical therapy in perianal Crohn's disease. World J Gastroenterol. 2021; 27(25):3693-3704. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i25.3693.

[34] Bislenghi G, Wolthuis A, Van Assche G, Vermeire S, Ferrante M, D'Hoore A. Cx601 (darvadstrocel) for the treatment of perianal fistulizing Crohn's disease. Expert Opin Biol Ther. 2019; 19(7):607-616. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1623876.

[35] European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. Alofisel: darvadstrocel. Dinamarca: EMA; 2018. [Online] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alofisel-epar-product-information_pt.pdf [acedido a 10 de março de 2023] .

[36] Berens P, Labbok M; Academy of Breastfeeding Medicine. ABM Clinical Protocol #13: Contraception During Breastfeeding. Breastfeed Med. 2015; 10(1):3-12. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1089/bfm.2015.9999.

[37] Sociedade Portuguesa da Contraceção Sociedade Portuguesa da Contraceção. Consenso sobre contraceção. 2020. [Online] Disponível em: https://www.spdc.pt/images/SPDC_Consensos_2020_novo_21julho2021_digital_book_website.pdf [acedido a 3 de abril de 2023].

[38] Glasier A, Bhattacharya S, Evers H, Gemzell-Danielsson K, Hardman S, Heikinheimo O *et al*. Contraception after pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand. 2019; 98(11):1378-1385. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1111/aogs.13627

[39] Bhardwaj NR, Espey E. Lactation and contraception. Curr Opin Obstet Gynecol. 2015; 27(6):496-503. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000216.

[40] Stanton TA, Blumenthal PD. Postpartum hormonal contraception in breastfeeding women. Curr Opin Obstet Gynecol. 2019; 31(6):441-446. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000571.

[41] e-lactancia. APILAM. ATC G03AA & G03AB: Hormonal Contraceptives. Estrogens & Progestogens. 2022. [Online] Disponível em: https://www.e-lactancia.org/breastfeeding/atc-g03aa-g03ab-hormonal-contraceptives-estrogens-progestogens/group/ [acedido a 4 de abril de 2023].

[42] Floyd S. Postpartum Contraception Options. Obstet Gynecol Clin North Am. 2020; 47(3):463-475. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ogc.2020.04.007.

[43] World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2015. ISBN: 978 92 4 1549158.

[44] e-lactancia. APILAM. ATC G03AC: Hormonal Contraceptives. Progestogens. 2022. [Online] Disponível em: https://www.e-lactancia.org/breastfeeding/atc-g03ac-hormonal-contraceptives-progestogens/group/ [acedido a 9 de abril de 2023].

[45] CDC- Centers for Disease Control and Prevention. U.S. Department of Health & Human Services. US Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use. 2016. [Online] Disponível em: https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/mmwr/spr/summary.html [acedido a 9 de abril de 2023].

[46] Oja P, Titze S, Kokko S, Kujala UM, Heinonen A, Kelly P *et al*. Health benefits of different sport disciplines for adults: systematic review of observational and intervention studies with meta-analysis. Br J Sports Med. 2015; 49(7):434-440. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1136/bjsports-2014-093885.

[47] Pedisic Z, Shrestha N, Kovalchik S, Stamatakis E, Liangruenrom N, Grgic J *et al*. Is running associated with a lower risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and is the more the better? A systematic review and meta-analysis. Br J Sorts Med. 2020; 54(15):898-905. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-100493.

[48] Lee DC, Brellenthin AG, Thompson PD, Sui X, Lee IM, Lavie CJ. Running as a Key Lifestyle Medicine for Longevity. Prog Cardiovasc Dis. 2017; 60(1):45-55. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.pcad.2017.03.005.

[49] Damrongthai C, Kuwamizu R, Suwabe K, Ochi G, Yamazaki Y, Fukuie T *et al*. Benefit of human moderate running boosting mood and executive function coinciding with bilateral prefrontal activation. Sci Rep. 2021; 11(1):22657. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41598-021-01654-z.

[50] Oswald F, Campbell J, Williamson C, Richards J, Kelly P. A Scoping Review of the Relationship between Running and Mental Health. Int J Environ Res Public Health. 2020; 17(21):8059. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.3390/ijerph17218059.

[51] Burke LM, Jeukendrup AE, Jones AM, Mooses M. Contemporary Nutrition Strategies to Optimize Performance in Distance Runners and Race Walkers. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2019; 29(2):117-129. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1123/ijsnem.2019-0004.

[52] Guan LL, Lim HW, Mohammad TF. Sunscreens and Photoaging: A Review of Current Literature. Am J Clin Dermatol. 2021; 22(6):819-828. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1007/s40257-021-00632-5.

[53] Singer S, Karrer S, Berneburg M. Modern sun protection. Curr Opin Pharmacol. 2019; 46:24-28. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.12.006.

[54] Sander M, Sander M, Burbidge T, Beecker J. The efficacy and safety of sunscreen use for the prevention of skin cancer. CMAJ. 2020; 192(50):E1802-E1808. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1503/cmaj.201085.

[55] Paiva JP, Diniz RR, Leitão AC, Cabral LM, Fortunato RS, Santos BAMC *et al*. Insights and controversies on sunscreen safety. Crit Rev Toxicol. 2020; 50(8):707-723. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1080/10408444.2020.1826899.

[56] Li H, Colantonio S, Dawson A, Lin X, Beecker J. Sunscreen Application, Safety, and Sun Protection: The Evidence. J Cutan Med Surg. 2019; 23(4):357-369. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1177/1203475419856611.

[57] Campiche R, Curpen SJ, Lutchmanen-Kolanthan V, Gougeon S, Cherel M, Laurent G *et al*. Pigmentation effects of blue light irradiation on skin and how to protect against them. Int J Cosmet Sci. 2020; 42(4):399-406. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1111/ics.12637.

[58] A-Derma. Solares Protect. 2023. [Online] Disponível em: https://www.aderma.pt/f/solares-protect [acedido a 20 de abril de 2023].

[59] Eau Thermale Avène. Todos os nossos produtos de cuidado solar. 2023. [Online] Disponível em: https://www.eau-thermale-avene.pt/todas-as-familias/protecao-solar [acedido a 20 de abril de 2023].

[60] APIVITA. Cuidados Solares. 2023. [Online] Disponível em: https://www.apivita.com/portugal/cuidados-solares [acedido a 20 de abril de 2023].

[61] SVR. A Gama Sun Secure. 2023. [Online] Disponível em: https://pt.svr.com/collections/sun-secure [acedido a 20 de abril de 2023].

[62] Ioniuc I, Miron I, Lupu VV, Starcea IM, Azoicai A, Alexoae M *et al*. Challenges in the Pharmacotherapeutic Management of Pediatric Asthma. Pharmaceuticals (Basel). 2022; 15(12):1581. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.3390/ph15121581.

[63] Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. Lancet. 2018; 391(10122):783-800. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33311-1.

[64] Ramadan AA, Gaffin JM, Israel E, Phipatanakul W. Asthma and Corticosteroid Responses in Childhood and Adult Asthma. Clin Chest Med. 2019; 40(1):163-177. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ccm.2018.10.010.

[65] Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. [Online] Disponível em: https://ginasthma.org/reports/ [acedido a 23 de maio de 2023].

[66] Direkwattanachai C, Aksilp C, Chatchatee P, Jirapongsananuruk O, Kamalaporn H, Kamchaisatian W *et al*. Practical considerations of nebulized corticosteroid in children with acute asthmatic exacerbation: A consensus. Asian Pac J Allergy Immunol. 2021; 39(3):168-176. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.12932/AP-170918-0407.

[67] Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda. Flixotaide Inalador 50 microgramas/dose suspensão pressurizada para inalação: resumo das características do medicamento (aprovado em 22-05-2020 pelo INFARMED). Algés: Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda; 2020.

[68] K. Remien, A. Bowman. Fluticasone. Em: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Bookshelf ID: NBK542161 [acedido a 26 de maio de 2023].

[69] Aguiar R, Lopes A, Ornelas C, Ferreira R, Caiado J, Mendes A *et al*. Terapêutica inalatória: Técnicas de inalação e dispositivos inalatórios. Rev Port Imunoalergologia. 2017; 25 (1):9-26.

[70] Folhetos / Guias práticos - GRESP. Terapêutica Inalatória (2021). GRESP - Grupo de Estudos de Doenças Respiratórias da APMGF. 2021. [Online] Disponível em: https://gresp.pt/recursos/folhetos-guias-praticos/ [acedido a 1 de junho de 2023].

[71] Stokłosa I, Więckiewicz G, Stokłosa M, Piegza M, Pudlo R, Gorczyca P. Medications for the Treatment of Alcohol Dependence-Current State of Knowledge and Future Perspectives from a Public Health Perspective. Int J Environ Res Public Health. 2023; 20(3):1870. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.3390/ijerph20031870.

[72] American Psychiatric Association. Practice *Guideline* for the Pharmacological Treatment of Patients With Alcohol Use Disorder. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing; 2018. ISBN: 978-0-89042-682-1.

[73] Burnette EM, Nieto SJ, Grodin EN, Meredith LR, Hurley B, Miotto K *et al*. Novel Agents for the Pharmacological Treatment of Alcohol Use Disorder. Drugs. 2022; 82(3):251-274. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1007/s40265-021-01670-3.

[74] Hammoud N, Jimenez-Shahed J. Chronic Neurologic Effects of Alcohol. Clin Liver Dis. 2019; 23(1):141-155. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.09.010.

[75] EMA- European Medicines Agency. *Guideline* on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence. EMA/CHMP/EWP/20097/2008. Amesterdão: European Medicines Agency, 2010. [Online] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/development-medicinal-products-treatment-alcohol-dependence-scientific-guideline [acedido a 14 de junho de 2023].

[76] SAMHSA- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Medication for the Treatment of Alcohol Use Disorder: A Brief Guide. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2015. HHS Publication No. (SMA) 15-4907.

[77] Mason BJ, Heyser CJ. Alcohol Use Disorder: The Role of Medication in Recovery. Alcohol Res. 2021; 41(1):07. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.35946/arcr.v41.1.07.

[78] Mekonen T, Chan GCK, Connor J, Hall W, Hides L, Leung J. Treatment rates for alcohol use disorders: a systematic review and meta-analysis. Addiction. 2021; 116(10):2617-2634. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1111/add.15357.

[79] Mendes AP. Tratamento Farmacológico da Dependência Alcoólica. Em: CIM à tarde na Sociedade Farmacêutica (11 de dez). Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos; 2018. [Online] Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/CIM/eventos/cim_a_tarde/cim_a_tarde_Apresentacao_dependencia_alcoolica_Sem_imagens.pdf [acedido a 17 de junho de 2023].

[80] World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. ISBN: 978-92-4-156563-9.

[81] CICS. NOVA- NOVA FCSH. V Inquérito Nacional ao Consumo de Substâncias Psicoativas na População Geral, Portugal 2022. Lisboa: SICAD; 2023. [Online] Disponível em: https://www.sicad.pt/pt/Paginas/detalhe.aspx?itemId=844&lista=SICAD_NOVIDADES&bkUrl=/BK [acedido a 28 de junho de 2023].

[82] SICAD - Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências. Sinopse Estatística 2021 – Álcool. Lisboa: SICAD; 2023. [Online] Disponível em: https://www.sicad.pt/PT/EstatisticaInvestigacao/Paginas/default.aspx [acedido a 20 de junho de 2023].

[83] Park JE, Ryu Y, Cho SI. The Association Between Health Changes and Cessation of Alcohol Consumption. Alcohol Alcohol. 2017; 52(3):344-350. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1093/alcalc/agw089.

[84] Hammond CJ, Niciu MJ, Drew S, Arias AJ. Anticonvulsants for the treatment of alcohol withdrawal syndrome and alcohol use disorders. CNS Drugs. 2015; 29(4):293-311. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1007/s40263-015-0240-4.

[85] Attilia F, Perciballi R, Rotondo C, Capriglione I, Iannuzzi S, Attilia ML *et al*. Alcohol withdrawal syndrome: diagnostic and therapeutic methods. Riv Psichiatr. 2018; 53(3):118-122. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1708/2925.29413.

[86] Haass-Koffler CL, Cannella N, Ciccocioppo R. Translational dynamics of alcohol tolerance of preclinical models and human laboratory studies. Exp Clin Psychopharmacol. 2020; 28(4):417-425. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1037/pha0000366.

[87] Kranzler HR, Soyka M. Diagnosis and Pharmacotherapy of Alcohol Use Disorder: A Review. JAMA. 2018; 320(8):815-824. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1001/jama.2018.11406.

[88] Shen WW. Anticraving therapy for alcohol use disorder: A clinical review. Neuropsychopharmacol Rep. 2018; 38(3):105-116. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1002/npr2.12028.

[89] Yang W, Singla R, Maheshwari O, Fontaine CJ, Gil-Mohapel J. Alcohol Use Disorder: Neurobiology and Therapeutics. Biomedicines. 2022; 10(5):1192. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.3390/biomedicines10051192.

[90] Le Daré B, Lagente V, Gicquel T. Ethanol and its metabolites: update on toxicity, benefits, and focus on immunomodulatory effects. Drug Metab Rev. 2019; 51(4):545-561. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1080/03602532.2019.1679169.

[91] Birková A, Hubková B, Čižmárová B, Bolerázska B. Current View on the Mechanisms of Alcohol-Mediated Toxicity. Int J Mol Sci. 2021; 22(18):9686. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.3390/ijms22189686.

[92] SICAD- Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências. Rede de Referenciação/ Articulação. AUDIT- Alcool Use Disorders Identification Test. [Online] Disponível em: https://www.sicad.pt/PT/Intervencao/RedeReferenciacao/SitePages/detalhe.aspx?itemId=2&lista=SICAD_INSTRUMENTOS&bkUrl=/BK/Intervencao/RedeReferenciacao/ [acedido a 23 de junho de 2023].

[93] Knight JR. The CRAFFT Interview (version 2.1). Boston Children's Hospital. 2018. [Online] Disponível em: https://crafft.org/get-the-crafft/ [acedido a 23 de junho de 2023].

[94] Nanau RM, Neuman MG. Biomolecules and Biomarkers Used in Diagnosis of Alcohol Drinking and in Monitoring Therapeutic Interventions. Biomolecules. 2015; 5(3):1339-1385. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.3390/biom5031339.

[95] Antonelli M, Sestito L, Tarli C, Addolorato G. Perspectives on the pharmacological management of alcohol use disorder: Are the approved medications effective?. Eur J Intern Med. 2022; 103:13-22. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.05.016.

[96] Protic O, Bonfigli AR, Antonicelli R. Nutraceutical Combinations in Hypercholesterolemia: Evidence from Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trials. Nutrients. 2021; 13(9):3128. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.3390/nu13093128.

[97] Cicero AFG, Fogacci F, Stoian AP, Vrablik M, Al Rasadi K, Banach M *et al*. Nutraceuticals in the Management of Dyslipidemia: Which, When, and for Whom? Could Nutraceuticals Help Low-Risk Individuals with Non-optimal Lipid Levels?. Curr Atheroscler Rep. 2021; 23(10):57. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1007/s11883-021-00955-y.

[98] Berberich AJ, Hegele RA. A Modern Approach to Dyslipidemia. Endocr Rev. 2022; 43(4):611-653. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1210/endrev/bnab037.

[99] Banach M, Katsiki N, Latkovskis G, Rizzo M, Pella D, Penson PE *et al*. Postmarketing nutrivigilance safety profile: a line of dietary food supplements containing red yeast rice for dyslipidemia. Arch Med Sci. 2021; 17(4):856-863. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.5114/aoms/133716.

[100] Cicero AFG, Fogacci F, Zambon A. Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia: JACC Focus Seminar. J Am Coll Cardiol. 2021; 77(5):620-628. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.056.

[101] Penson PE, Banach M. Natural compounds as anti-atherogenic agents: Clinical evidence for improved cardiovascular outcomes. Atherosclerosis. 2021; 316:58-65. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.11.015.

[102] Stein R, Ferrari F, Scolari F. Genetics, Dyslipidemia, and Cardiovascular Disease: New Insights. Curr Cardiol Rep. 2019; 21(8):68. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1007/s11886-019-1161-5.

[103] Gojkovic T, Vladimirov S, Kotur-Stevuljevic J, Bogavac-Stanojevic N, Zeljkovic A, Vekic J *et al*. Effects of monacolin K-containing nutraceutical on cholesterol homeostasis re-establishment and CVD risk reduction in hypercholesterolemic subjects. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2021; 25(16):5261-5267. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.26355/eurrev_202108_26546.

[104] Direção Geral da Saúde, Norma nº 019/2011 atualizada a 11/05/2017. Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto. [Online] Disponível em: https://normas.dgs.min-saude.pt/2011/09/28/abordagem-terapeutica-das-dislipidemias-no-adulto/ [acedido a 24 de julho de 2023].

[105] Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L *et al*. 2019 ESC/EAS *Guidelines* for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal. 2020; 41: 111-188. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455.

[106] Almeida J, Estesves AL, Martins F, Palma I. Abordagem aos Doentes com Intolerância às Estatinas: Revisão Baseada na Evidência. Acta Med Port. 2020; 33(1):49-57. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.20344/amp.10376.

[107] Farkouh A, Baumgärtel C. Mini-review: medication safety of red yeast rice products. Int J Gen Med. 2019; 12:167-171. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.2147/IJGM.S202446.

[108] Banach M, Patti AM, Giglio RV, Cicero AFG, Atanasov AG, Bajraktari G *et al*. The Role of Nutraceuticals in Statin Intolerant Patients. J Am Coll Cardiol. 2018; 72(1):96-118. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.040.

[109] Banach M, Catapano AL, Cicero AFG, Escobar C, Foger B, Katsiki N *et al*. Red yeast rice for dyslipidaemias and cardiovascular risk reduction: A position paper of the International Lipid Expert Panel. Pharmacol Res. 2022; 183:106370. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106370.

[110] EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food. Scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice. EFSA Journal. 2018; 16(8):5368. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5368.

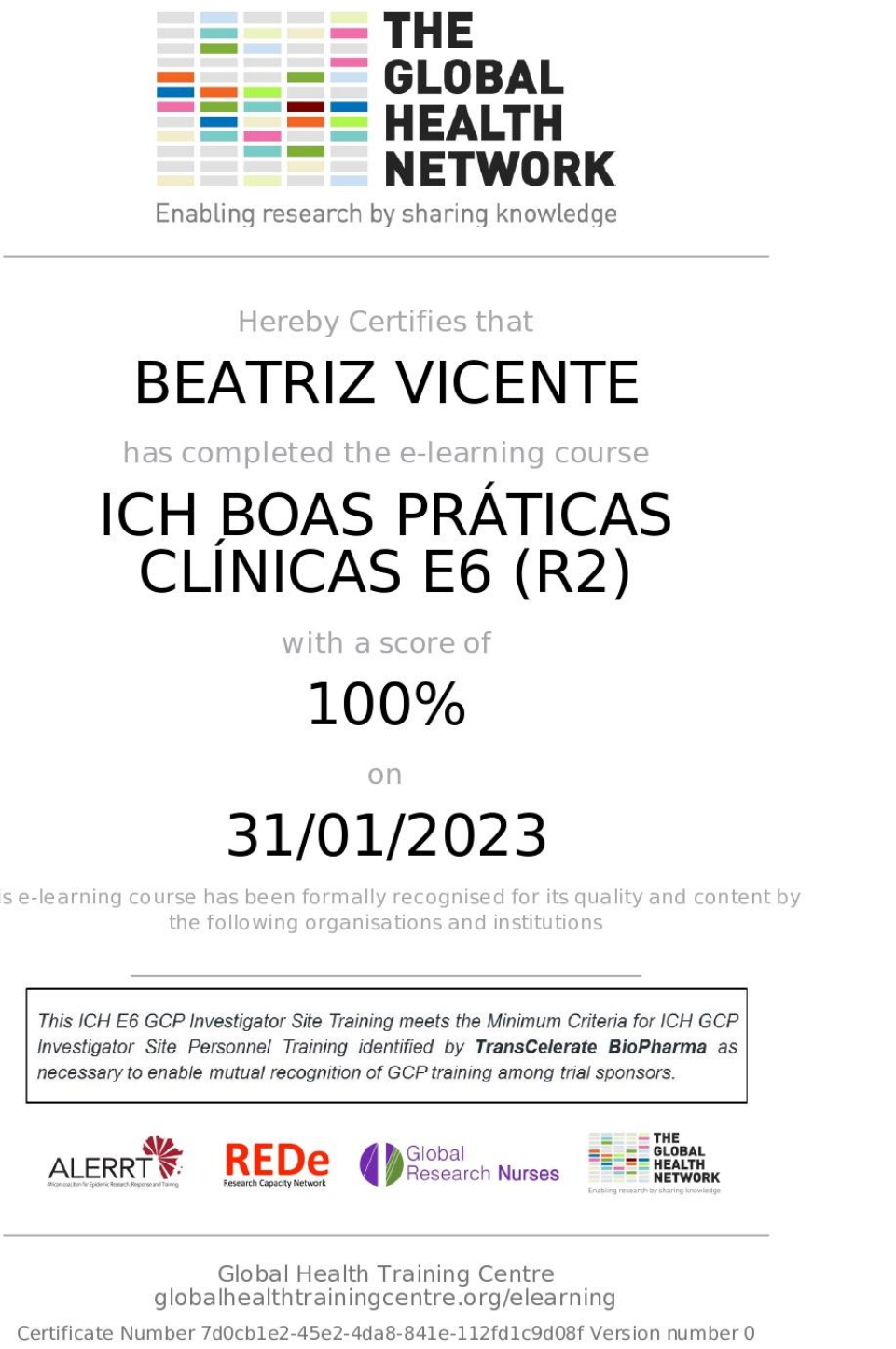
[111] Benjian C, Xiaodan H, Huiting P, Yishi LI, Yongtao C, Huanlin WU *et al*. Effectiveness and safety of red yeast rice predominated by monacolin K β-hydroxy acid form for hyperlipidemia treatment and management. J Tradit Chin Med. 2022; 42(2):264-271. [Online] Disponível em: https://doi.org/10.19852/j.cnki.jtcm.2022.02.007.

[112] Drug Interaction Checker. Lovastatin Drugs Interactions. Drugs.com. 2023. [Online] Disponível em: https://www.drugs.com/drug-interactions/lovastatin-index.html?filter=3 [acedido a 29 de julho de 2023].

[113] Regulamento (UE) 2022/860 da Comissão, de 1 de junho de 2022 que altera o anexo III do Regulamento (CE) nº 1925/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho no que diz respeito às monacolinas de arroz vermelho fermentado (Jornal Oficial da União Europeia 151 de 2.6.2022, p. 37-41).

Anexos

Anexo I –Certificado de participação no curso online ICH Good Clinical Practice E6.



THE GLOBAL HEALTH NETWORK

Enabling research by sharing knowledge

Hereby Certifies that

BEATRIZ VICENTE

has completed the e-learning course

ICH BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS E6 (R2)

with a score of

100%

on

31/01/2023

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by the following organisations and institutions

*This ICH E6 GCP Investigator Site Training meets the Minimum Criteria for ICH GCP Investigator Site Personnel Training identified by **TransCelerate BioPharma** as necessary to enable mutual recognition of GCP training among trial sponsors.*

ALERRT · REDe Research Capacity Network · Global Research Nurses · THE GLOBAL HEALTH NETWORK

Global Health Training Centre
globalhealthtrainingcentre.org/elearning

Certificate Number 7d0cb1e2-45e2-4da8-841e-112fd1c9d08f Version number 0

Anexo II - Comparação entre a composição da bolsa de nutrição Olimel® N7E com a da SmofKabien®Central N8 [4, 5].

		Olimel® N7E (1000 ml)	SmofKabien® Central N8 (1000 ml)	Diferença
Energia (kcal)	**Calorias totais**	1140	1100	- 40
	Calorias não proteicas	960	900	- 60
	kcal não proteicas por g de N	137	112	- 25
Macronutrientes (g)	**Aminoácidos**	44,3	51	+6,7
	Azoto total	7	8	+1
	Glucose	140	127	- 13
	Lípidos	40	38	- 2
Eletrólitos (mmol)	**Sódio**	35	41	+6
	Potássio	30	30	0
	Magnésio	4	5,1	+0,9
	Cálcio	3,5	2,5	- 1,0
	Fosfato orgânico	12	13	+1
	Cloreto	45	36	- 9
Osmolaridade (mOsm/l)		1360	1500	- 140

Anexo III - Síntese informativa do dicloreto de rádio-223 [6, 9, 11].

Síntese informativa Xofigo® (Dicloreto de rádio-223)

Nome comercial
Xofigo®
Composição qualitativa e quantitativa
Solução injetável com uma concentração de 0,03 mCi de dicloreto de rádio-223 por ml, o que corresponde a 0,58 ng de rádio-223 por ml. O rádio está presente na solução como ião livre, emitindo partículas alfa com semivida de 11,4 dias. Cada frasco para injetáveis contém 6 ml de solução, logo cada frasco apresenta uma concentração máxima de 0,18 mCi de dicloreto de rádio-223, o que equivale a 3,48 ng de rádio-223.
Forma farmacêutica
Solução isotónica límpida, incolor com um pH entre 6,0 e 8,0.
Informações clínicas
- Indicações terapêuticas
Tratamento de **carcinoma da próstata resistente à castração com metástases ósseas sintomáticas** mas sem metástases viscerais conhecidas. A presença de metástases nos linfonodos não constitui necessariamente um critério de exclusão, porém dever-se-á proceder a uma avaliação do risco vs benefício mais cuidadosa caso se detetem metástases linfonodais distantes ou linfoadenopatias superiores a 3 cm. Xofigo® pode ser administrado em monoterapia ou em associação com análogo da hormona libertadora de gonadotrofina como são exemplos a leuprorrelina, a goserrelina e a triptorrelina Esta terapia é instituída a doentes adultos inelegíveis para qualquer tratamento sistémico disponível ou que não tenham obtido regressão com, pelo menos, duas linhas de terapêutica sistémica anteriores para o cancro da próstata metastático (excluindo os análogos da hormona libertadora de gonadotrofina).
- Posologia e modo de administração
O regime posológico é ajustado ao peso corporal do doente, devendo ser administrada uma atividade **de 55 kBq (0,0015 mCi) por kg em intervalos de 4 semanas até perfazer 6 injeções**. A administração deve ser realizada por injeção lenta (geralmente até 1 minuto), sendo necessário irrigar a via ou a cânula de acesso intravenoso com soro fisiológico antes e após a injeção. Não são necessários ajustes posológicos em doentes idosos nem em casos de insuficiência hepática ou renal.
- Contraindicações
Xofigo® está **contraindicado em associação com acetato de abiraterona e prednisona/prednisolona** devido ao elevado risco de morte e fraturas. Recomenda-se ainda um intervalo de pausa entre a administração destas

duas opções terapêuticas, tal como ilustrado de seguida:

Tratamento sistémico (ex: acetato de abiraterona) ⇒ 5 dias ⇒ Xofigo®

Xofigo® ⇒ 30 dias ⇒ Tratamento sistémico

- Advertências e precauções especiais de utilização

⚠ Xofigo em associação com terapêuticas sistémicas do cancro que não análogos da hormona libertadora de gonadotrofina como sejam o docetaxel, cabazitaxel/carboplatina, sipuleucel-T, entre outros: a segurança e eficácia destas combinações não foram estabelecidas, podendo-se supor um aumento do risco de mortalidade e fraturas. Por conseguinte, esta associação não é recomendada.

⚠ Doentes com menos de 6 metástases ósseas ou com metástases ósseas assintomáticas: utilização não é recomendada.

⚠ Doentes com metástases ósseas ligeiramente sintomáticas: o tratamento deve ser cuidadosamente avaliado, tendo em conta a relação benefício-risco.

⚠ Fraturas ósseas: dado o aumento do risco de fraturas ósseas devem ser consideradas medidas preventivas, tais como a utilização de bifosfonatos ou denosumab antes de iniciar ou retomar o tratamento com Xofigo. Já em doentes com fraturas ósseas deve-se proceder primeiramente à estabilização ortopédica das mesmas.

⚠ Mielossupressão: foram notificados casos de mielossupressão, especialmente trombocitopenia, neutropenia, leucopenia e pancitopenia.

⚠ Exposição global cumulativa à radiação: pode estar associada a um risco acrescido de carcinomas e defeitos hereditários.

⚠ Doença de Crohn e colite ulcerosa: a radiação pode conduzir ao agravamento da doença. Aquando da instituição do tratamento dever-se-á proceder a uma avaliação da relação benefício-risco.

⚠ Toxicidade gastrointestinal: os doentes devem ser aconselhados a procurar aconselhamento médico se apresentarem diarreia grave ou persistente, náuseas e vómitos. Já os doentes que manifestam sinais ou sintomas de desidratação ou hipovolémia devem ser prontamente tratados.

- Interações medicamentosas e outras formas de interação

Caso realize suplementação com **cálcio**, **fosfato** ou **vitamina D**, esta deve ser interrompida 4 dias antes e depois de cada injeção.

- Fertilidade, gravidez e aleitamento

Devem ser aconselhadas medidas como a **conservação de esperma antes do tratamento** e o **uso de métodos contracetivos eficazes durante e até 6 meses após o tratamento** devido ao potencial efeito da radiação sobre a espermatogénese.

- Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Nulos ou desprezáveis.

- Efeitos indesejáveis

Mais frequentes: diarreia, náuseas, vómitos, trombocitopenia e fratura óssea.

- Sobredosagem

Não existe um antídoto específico e, por isso, em caso de uma sobredosagem devem ser instituídas medidas gerais de suporte, incluindo monitorização da potencial toxicidade hematológica e gastrointestinal.

Propriedades farmacológicas

- Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Radiofármacos terapêuticos.

Mecanismo de ação: fármaco emissor de partículas alfa que se liga seletivamente ao osso, especificamente nas áreas de elevado turnover como é o caso das zonas com metástases ósseas, formando complexos com a hidroxiapatite, constituinte da matriz inorgânica do osso. Tal pode ser justificado devido ao mimetismo que o grupo funcional ativo rádio-223 apresenta com o cálcio. O efeito citotóxico observado resulta da potenciação do número de quebras na dupla cadeia de **ADN** nas células tumorais adjacentes. Estas quebras são assim desencadeadas pela elevada transferência linear de energia dos emissores alfa. Efeitos adicionais no microambiente tumoral, incluindo sobre os osteoblastos e osteoclastos, também contribuem para a eficácia *in vivo*.

- Propriedades farmacocinéticas

Absorção: biodisponibilidade de 100% dado ser de administração intravenosa.

Distribuição: rápida remoção da corrente sanguínea de forma a ser incorporado no osso e nas metástases ósseas ou ser excretado através do intestino. Não se observou captação significativa por outros órgãos.

Tempo após injeção ⇒ Atividade injetada que permanece no sangue

- 15 minutos ⇒ 20 %
- 4 horas ⇒ 4%
- 24 horas ⇒ < 1 %

Biotransformação: rádio-223 é um isótopo que decai em chumbo-207 e não é metabolizado.

Eliminação: excreção fecal como principal via de eliminação, sendo seguida pela via urinária (5%).

- Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade sistémica: comprometimento da hematopoiese (mielotoxicidade), diminuição da osteogénese.

Embriotoxicidade/ Toxicidade reprodutiva: em geral os radionuclídeos induzem efeitos sobre a reprodução e o desenvolvimento e, por isso, o potencial risco de efeitos adversos nas gónadas masculinas, apesar de muito baixo, não pode ser excluído.

Genotoxicidade/ Carcinogenicidade: em geral os radionuclídeos são considerados genotóxicos e carcinogénicos.

Farmacologia de segurança: não se observaram efeitos significativos nos sistemas de órgãos vitais.

Informações farmacêuticas
- Lista dos excipientes
Água para preparações injetáveis (veículo); Citrato de sódio (tampão); Cloreto de sódio (agente tonificante); Ácido clorídrico, diluído (tampão).
- Incompatibilidades
Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.
- Prazo de validade
28 dias
- Precauções especiais de conservação
Não existe uma temperatura especial de conservação. Porém, a sua conservação deve estar em conformidade com a regulamentação nacional para materiais radioativos.
- Natureza e conteúdo do recipiente
Frasco para injetáveis de vidro Tipo I incolor, primeiramente fechado com uma rolha de borracha de bromobutilo cinzenta com ou sem folha de revestimento de etileno-tetrafluoroetileno, apresentando ainda um fecho adicional com selo de alumínio. No final, o frasco contendo os 6 ml da solução injetável é conservado num contentor de chumbo.
- Precauções especiais de eliminação e manuseamento
Manipulação apenas por pessoas autorizadas, em condições de assepsia e com os devidos requisitos de segurança/proteção contra radiações. Qualquer material utilizado na preparação ou administração de Xofigo® deve ser tratado como resíduo radioativo.

Bibliografia

- European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. Xofigo: dicloreto de rádio-223 [INTERNET]. Alemanha: EMA; 2018 [citado a 12 de fevereiro de 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xofigo-epar-product-information_pt.pdf
- Deshayes E, Roumiguie M, Thibault C, *et al*. Radium 223 dichloride for prostate cancer treatment. Drug Des Devel Ther. 2017; 11:2643-2651. doi:10.2147/DDDT.S122417
- Poeppel TD, Handkiewicz-Junak D, Andreeff M, *et al*. EANM guideline for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45(5):824-845. doi:10.1007/s00259-017-3900-4

Anexo IV – Ficha de preparação do dicloreto de rádio-223 [6, 11].

INSTRUÇÕES DE PREPARAÇÃO DE RADIOFÁRMACOS

Medicamento

- **Xofigo** - 3,48 ng de rádio-223/ frasco.

Equipamento e material

- Seringa de 10 ml, verificar o estado de limpeza do material a utilizar.

Preparação

- Verificar o aspeto da solução (incolor e límpida);
- Calcular o volume a ser administrado seguindo a **fórmula fornecida**;
- Desinfetar a superfície da tampa do frasco e o contentor de chumbo;
- Medir com seringa o volume de solução calculado anteriormente;
- Confirmar, com auxílio de um ativímetro, a quantidade de radioatividade no volume medido;
- Colocar a agulha 21G e rotular;
- Colocar em contentor de chumbo;
- Rejeitar o restante volume de medicamento não utilizado.

Observações - Fórmula para o cálculo do volume

- Volume (ml) = $\frac{\text{peso corporal do doente (kg)} \times \text{nível de dose } (0{,}055\ \text{MBq}/kg)}{\text{fator de decaimento físico} \times \text{concentração } (1{,}1\ \text{MBq/ml})}$

ou

- Volume (ml) = $\frac{\text{peso corporal do doente (kg)} \times \text{nível de dose } (0{,}0015\ \text{mCi}/kg)}{\text{fator de decaimento físico} \times \text{concentração } (0{,}03\ \text{mCi/ml})}$

Tabela 1- Tabela com os fatores de decaimento físico do rádio-223 a aplicar para o cálculo do volume a administrar.

Dias a partir da data de referência	+	-
1	0,925	1,044
2	0,870	1,109
3	0,819	1,178
4	0,771	1,252
5	0,725	1,330
6	0,683	1,414
7	0,643	1,502
8	0,605	1,596
9	0,569	1,696
10	0,536	1,802
11	0,504	1,914
12	0,475	2,034
13	0,447	2,161
14	0,420	2,296

Para determinar o fator de decaimento, deve contar os dias antes ou depois da **data de referência indicada no rótulo do frasco para injetáveis e do pote de chumbo.** Caso o **dia coincida com a data de referência, o fator de decaimento físico** a considerar é **0,982**.

Prazo de utilização

- Uso imediato.

Condições de conservação

- Temperatura ambiente.

Anexo V – Ficha de preparação: Solução oral de cloridrato de propranolol [16, 20, 22- 24].

Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados

Medicamento: Solução Oral de Cloridrato de Propranolol a 0,5% *(m/V)*

Data de preparação: _____

Teor em Subst.Ativa: 100 ml da solução contêm 0,5 g de cloridrato de propranolol

Prazo de utilização:_____

Forma Farmacêutica: Solução Oral

Quantidade a preparar:_____

Lote:_____

Matérias-Primas	Nº Lote	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100 ml	Quantidade a usar	Quantidade utilizada	Rubrica Operador	Rubrica Supervisor
Cloridrato de Propranolol (*)				0,500 g				
Xarope Simples				25,0 ml				
Metilcelulose 1500 cP				0,500 g				
Solução de Ácido Cítrico a 25% (*m/V*)				qbp pH 3 - 4				
Água Purificada				qbp 100,0 ml				

* Ao utilizar como matéria prima comprimidos de cloridrato de propranolol (Inderal®), deverá ser pesada uma quantidade de pó proveniente da pulverização equivalente a 0,500 g de cloridrato de propranolol.

Equipamento

Gobelé, Vareta de vidro, Almofariz de Porcelana, Proveta rolhada, Pipeta de Pasteur, Papel indicador pH

Preparação

1. Verificar o estado de limpeza do material a utilizar.		
2. Dispersar a Metilcelulose em 50 ml de Água Purificada, mantendo a agitação até aspeto homogéneo. Deixar repousar.		
3. Em almofariz de porcelana, pulverizar a pó fino os comprimidos de Inderal®.		
4. Pesar a quantidade de pó necessária e transferir para a proveta rolhada.		
5. Dissolver o pó em cerca de 20 ml de Água Purificada.		
6. Medir, diretamente na proveta rolhada, o Xarope Simples e homogeneizar.		
7. Transferir para a proveta o gel de Metilcelulose e homogeneizar.		
8. Verificar o pH e adicionar a Solução de Ácido Cítrico a 25%, gota a gota, até pH 3 - 4.		
9. Completar o volume com Água Purificada.		
10. Acondicionar em frasco de vidro âmbar e rotular.		
	Rubrica Operador	Rubrica Supervisor

Embalagem

Material de Embalagem	Capacidade	Nº de Lote	Origem	Rubrica Operador	Rubrica Supervisor
Frasco de vidro âmbar, tipo III					

Prazo de Utilização e Condições de Conservação

Condições de Conservação: Conservar à temperatura ambiente ao abrigo da luz.

Prazo de utilização: 14 dias

Modelo de Rótulo

Solução Oral de Cloridrato de Propranolol a 0,5% *(m/V)*

Nome do doente: _____

Nome do médico: _____

Lote:_____

Data Prep.:_____

Utilizar até: _____

Cada 100 ml de Solução Oral contém 0,5 g de substância ativa em excipiente adequado. Contém Sacarose e Lactose.

Via de Administração: **Oral**

AGITAR ANTES DE USAR

Manter fora do alcance das crianças

Conservação: Conservar à temperatura ambiente ao abrigo da luz.

Posologia: de acordo com a indicação.

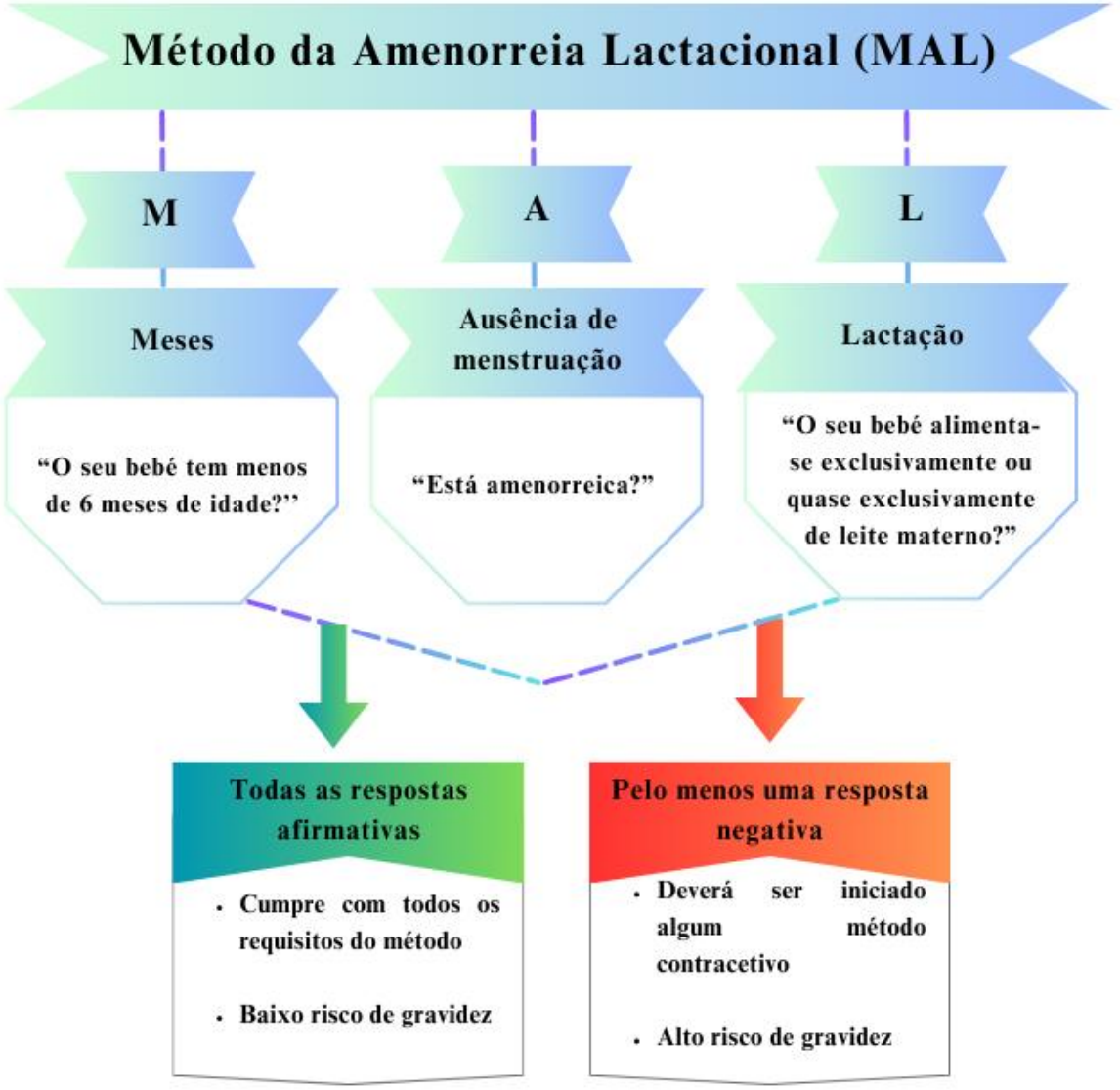
Serviços Farmacêuticos Dir. Tec.: Dr. Patrocínia Rocha

Verificação

		Resultado		
Ensaio	Especificação	Conf.	N.Conf	Operador
Cor	Incolor ou ligeiramente rosa			
Aspeto	Homogéneo			
pH	3 – 4			
Quantidade	(+/- 5%)			

Aprovado		Rejeitado		Supervisor	

Anexo VI- Fluxograma ilustrativo da aplicação na prática do Método da Amenorreia Lactacional (**MAL)** [36, 37].



Anexo VII- Quadro comparativo de todos os métodos contracetivos a sugerir aquando do aconselhamento farmacêutico a uma mulher pós-parto a amamentar, dando especial enfoque às vantagens/benefícios e desvantagens/contraindicações de cada um dos métodos bem como à sua aplicabilidade para este caso em concreto [38, 42, 43].

Quadro comparativo dos métodos contracetivos a sugerir a uma mulher pós-parto a amamentar

Método	Quando iniciar	Vantagens / Benefícios	Desvantagens / Contraindicações
Contraceção hormonal combinada (oral, anel vaginal e adesivo transdérmico)	Só passados 6 meses após o parto	Vários benefícios não contracetivos: • Redução do fluxo menstrual e do risco de anemia • Melhoria da dismenorreia •Tratamento do acne e do hirsutismo	•Risco aumentado de tromboembolismo venoso (TEV) • Muitas contraindicações médicas, entre elas obesidade, tabagismo, histórico familiar de TEV, entre outras. •Diversas interações medicamentossas
Contraceção progestativa (oral, injetável e implante subcutâneo)	Adequado em qualquer fase pós-parto Exceção: O injetável de acetato de medroxiprogesterona só é indicado passadas 6 semanas pós-parto	•Reduzido risco tromboembólico, metabólico e cardiovascular • Proteção da perda de massa óssea em mulheres a amamentar	•Alterações no padrão hemorrágico • No caso do injetável, este poderá causar um ligeiro aumento de peso • Outros efeitos adversos incluem: cefaleia, acne e humor deprimido
Dispositivos intrauterinos	Nas primeiras 48 horas pós-parto ou passadas 4 a 6 semanas	Método de longa duração, reversível, de baixo custo e sem estrogénios	• Risco acrescido de perfuração uterina durante a lactação • Contraindicado no caso de sépsis puerperal
Laqueação das trompas (método definitivo)	< 7 dias ou após 42 dias depois do parto	Muito eficaz (taxa de eficácia de 99 %)	• Irreversível • Riscos inerentes a um qualquer procedimento cirúrgico
Métodos de barreira (preservativo, diafragma, esponja e capuz cervical)	• Preservativo: assim que necessário • Restantes: 6 semanas após o parto	• Proteção contra doenças sexualmente transmissíveis • Ausência de efeitos sistémicos	• Risco de desenvolver uma reação alérgica • Reduzida eficácia: - Diafragma: 88 % - Esponja: 76 -88 % - Capuz cervical: 71 - 86% - Preservativo: 82 %
Métodos naturais -baseados na previsão do período fértil	Apenas quando retomado o ciclo menstrual regular	• Sem contra-indicações médicas nem interações medicamentosas	• Difíceis de aplicar no período pós-parto imediato • Reduzida eficácia (taxas de eficácia entre 76 e 78%)

Anexo VIII – Folheto dobrável distribuído no contexto da campanha de consciencialização sobre cuidados de saúde [51, 58-61].





Anexo IX – Apresentação de apoio à formação "Tratamento da dependência alcoólica".

Tratamento da dependência alcoólica



30 de junho de 2023

Elaborado por Beatriz Ferreira Vicente no âmbito do estágio curricular em Farmácia Comunitária

1

Índice

01. Dependência alcoólica
- Contextualização
- Dados estatísticos
- Caracterização

02. Fisiopatologia

03. Diagnóstico

04. Tratamento
- Dissulfiram
- Acamprosato
- Naltrexona
- Nalmefeno

05. Seleção do tratamento

06. Monitorização e acompanhamento

2

01. Dependência alcoólica

Contextualização

Consumo nocivo de álcool

Gramas de álcool por 100 ml de:

Cerveja (4,5 %) → 3,5 g
Vinho do Porto (20%) → 15,8 g
Gin (40%) → 31,6 g



> 40 g /dia

> 60 g /dia

Consumo episódico excessivo de álcool

Consumo rápido e excessivo de bebidas alcoólicas numa ocasião, pelo menos uma vez por mês.



Dependência alcoólica

- Álcool é percecionado pelo indivíduo como uma prioridade na sua vida;
- Negligência de outros prazeres da vida;
- Forte desejo ou compulsão para o seu consumo, o qual é difícil de controlar;
- Desenvolvimento de sintomas de abstinência quando o seu uso é descontinuado ou reduzido.

Mendes, Ana Paula. Terapêutica Farmacológica da Dependência Alcoólica. CIM à tarde na Sociedade Farmacêutica. 2018. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/CIM/eventos/cim_a_tarde/cim_a_tarde_Apresentacao_dependencia_alcoolica_Sem_imagens.pdf

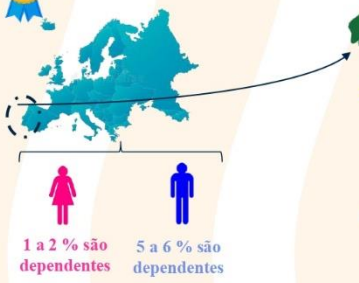
Stoklosa I, Więdkiewicz G, Stoklosa M, Piegza M, Pudlo R, Gorczyca P. Medications for the Treatment of Alcohol Dependence-Current State of Knowledge and Future Perspectives from a Public Health Perspective. Int J Environ Res Public Health. 2023;20(3):1870. doi:10.3390/ijerph20031870

3

01. Dependência alcoólica

Dados estatísticos

Maior consumo *per capita*



1 a 2 % são dependentes

5 a 6 % são dependentes



Bebida alcoólica mais consumida

Consumo nocivo de álcool (2022) **3, 1 %**

39 874 Internamentos hospitalares com diagnóstico principal ou secundário atribuíveis ao consumo de álcool (2021)

Dependência alcoólica (2022) **1, 1 %**

13 242 Número de indivíduos em tratamento (2021)

Óbitos por doenças atribuíveis ao álcool (2020) **2 544**

Vital C, Urbano C. V. Inquérito Nacional ao Consumo de Substâncias Psicoativas na População Geral, Portugal 2022. SICAD. Disponível em: https://www.sicad.pt/pt/Paginas/detalhe.aspx?itemId=844&lista=SICAD_NOVIDADES&tbkUrl=BK

World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639

Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências (SICAD). Sinopse Estatística 2021 – Álcool. Disponível em: https://www.sicad.pt/BK/EstatisticaInvestigacao/Documents/2022/SinopseEstatistica21_Alcool_PT.pdf

01. Dependência alcoólica

Caracterização

Dependência alcoólica

- Condição crónica e com frequentes recidivas;
- Desejo incontrolável pelo consumo de álcool;
- Continuação do padrão de consumo apesar dos efeitos danosos;
- Desenvolvimento do fenómeno de tolerância, exigindo a ingestão de maiores quantidades para a obtenção do mesmo efeito;
- Estabelecimento da síndrome de abstinência após cessação.

Síndrome de abstinência

- Desenvolvida por mais de 50% dependentes após 6 a 24 horas da redução ou completa interrupção da ingestão de álcool;
- Hiperativação do sistema nervoso autónomo;

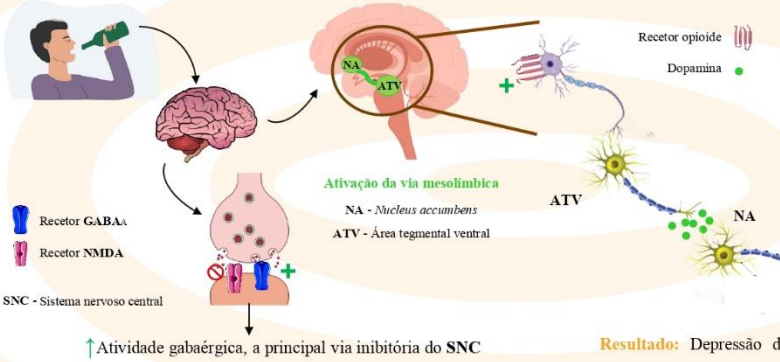


- Sintomas podem durar desde várias horas até um máximo de 2 dias;
- Casos mais graves poderão ser fatais se não devidamente tratados.

Hammond CJ, Nicas MJ, Drew S, Arias AJ. Anticonvulsants for the treatment of alcohol withdrawal syndrome and alcohol use disorders. CNS Drugs. 2015;29(4):293-311. doi:10.1007/s40263-015-0240-4

Attilia F, Percballi R, Rotondo C, et al. Alcohol withdrawal syndrome: diagnostic and therapeutic methods. Riv Psichiatr. 2018;53(3):118-122. doi:10.1708/2925.29413

02. Fisiopatologia



Resultado: Ativação do sistema de recompensa, o qual é responsável pela sensação de prazer, contribuindo para a geração do estado de dependência.

↑Atividade gabaérgica, a principal via inibitória do **SNC**

↓Atividade glutamatérgica, a principal via excitatória do **SNC**

Resultado: Depressão do **SNC**, o que explica os efeitos ansiolíticos e sedativos do álcool.

Hammoud N, Jimenez-Shahed J. Chronic Neurologic Effects of Alcohol. Clin Liver Dis. 2019;23(1):141-155. doi:10.1016/j.cld.2018.09.010

Kranzler HR, Soyka M. Diagnosis and Pharmacotherapy of Alcohol Use Disorder: A Review. JAMA. 2018;320(8):815-824. doi:10.1001/jama.2018.11406

Shen WW. Anticraving therapy for alcohol use disorder: A clinical review. Neuropsychopharmacol Rep. 2018;38(3):105-116. doi:10.1002/npr2.12028

03. Diagnóstico

Ferramentas utilizadas na avaliação inicial

- ✓ **Entrevistas ao próprio utente**;
- ✓ Obtenção de informações adicionais através de fontes relevantes, como **familiares e profissionais de saúde**;
- ✓ **Registos médicos**;
- ✓ **Exames laboratoriais**: análise de biomarcadores relacionados com o consumo de álcool, como por exemplo os níveis séricos de etanol;
- ✓ **Ferramentas de triagem padronizadas**: foram desenvolvidas 3 escalas, sendo a escala **AUDIT-C** a mais utilizada pela sua aplicabilidade e rapidez.

Tabela 1. Questionário **AUDIT-C**.

Questão \ Pontos	0	1	2	3	4
1.Com que frequência consome álcool?	Nunca	≤ 1 vez/ mês	2 a 4 vezes/ mês	2 a 3 vezes/ semana	≥ 4 vezes/ semana
2.Quantas bebidas alcoólicas consome num dia normal?	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6	7 a 9	≥ 10
3.Com que frequência consome ≥ 6 bebidas numa única ocasião?	Nunca	≤ 1 vez/ mês	2 a 4 vezes/ mês	2 a 3 vezes/ semana	≥ 4 vezes/ semana
Resultado final ≥ 6 pontos é indicativo de um consumo nocivo de álcool					

American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Pharmacological Treatment of Patients With Alcohol Use Disorder. 2018. ISBN 978-0-89042-682-1. Disponível em: https://psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/appi.books.9781615371969 (acedido em 11 de junho de 2023)

Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências (SICAD). Rede de Referenciação/ Articulação. AUDIT- Alcool Use Disorders Identification Test. Disponível em: https://www.sicad.pt/PT/Intervencao/RedeReferenciacao/SitePages/detalhe.aspx?itemId=2&lista=SICAD_INSTRUMENTOS&tbkUrl=BK/Intervencao/RedeReferenciacao/

Kranzler HR, Soyka M. Diagnosis and Pharmacotherapy of Alcohol Use Disorder: A Review. JAMA. 2018;320(8):815-824. doi:10.1001/jama.2018.11406

03. Diagnóstico

Aos indivíduos que, após a avaliação inicial, manifestem um padrão de consumo nocivo ou excessivo de álcool deverão ser aplicados os **critérios para diagnóstico de dependência alcoólica**.

Dependência leve: 2 a 3 critérios

Dependência moderada: 4 a 5 critérios

Dependência grave: 6 ou mais critérios

1. Consumo frequente de elevadas quantidades de álcool ou por um período mais longo do que o pretendido.
2. Relato de desejo persistente ou tentativas falhadas de reduzir ou controlar o uso de álcool.
3. Muito tempo gasto na obtenção e consumo de álcool ou na recuperação dos seus efeitos.
4. Forte desejo de consumir álcool.
5. Incumprimento de obrigações laborais, estudantis ou familiares associado ao uso recorrente de álcool.
6. Continuação da utilização de álcool apesar dos problemas sociais ou interpessoais causados ou exacerbados pelo mesmo.
7. Perda de interesse ou efetivo abandono de importantes atividades sociais, ocupacionais ou recreativas.
8. Uso recorrente de álcool em situações onde o mesmo se torna num perigo eminente.
9. O uso de álcool é continuado apesar da presença de um problema físico ou psicológico causado ou exacerbado por este.
10. Desenvolvimento do fenómeno de tolerância.
11. Relatos de sintomas sugestivos da síndrome de abstinência.

Figura 1. Critérios de diagnostico da dependência alcoólica.

Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). Medication for the Treatment of Alcohol Use Disorder: A Brief Guide. Disponível em: https://store.samhsa.gov/product/Medication-for-the-Treatment-of-Alcohol-Use-Disorder-A-Brief-Guide/SMA15-4907

Kranzler HR, Soyka M. Diagnosis and Pharmacotherapy of Alcohol Use Disorder: A Review. JAMA. 2018;320(8):815-824. doi:10.1001/jama.2018.11406

04. Tratamento



1ª fase: Desintoxicação

Sintomas de abstinência muito intensos.

Casos mais graves poderão necessitar de tratamento hospitalar.

2ª fase: Prevenção de recaídas ou Fase de estabilização

Base do tratamento: Terapias cognitivo-comportamentais e psicossociais

p.ex Alcoólicos Anónimos



Tratamento farmacológico: indicado <u>para indivíduos com dependência moderada a grave</u>, incluindo aqueles que não obtiveram melhorias apenas com as terapias psicossociais

American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Pharmacological Treatment of Patients With Alcohol Use Disorder. 2018. ISBN 978-0-89042-682-1. Disponível em: https://psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/appi.books.9781615371969 (acedido em 11 de junho de 2023)

EMA- European Medicines Agency. Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence. 2010. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/development-medicinal-products-treatment-alcohol-dependence-scientific-guideline

Mendes, Ana Paula. Terapêutica Farmacológica da Dependência Alcoólica. CIM a tarde na Sociedade Farmacêutica. 2018. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/CIM/eventos/cim_a_tarde/cim_a_tarde_Apresentacao_dependencia_alcoolica_Sem_imagens.pdf

04. Tratamento: Dissulfiram



Mecanismo de ação

Inibição da enzima aldeído desidrogenase, uma das principais enzimas responsáveis pelo metabolismo do etanol.



Posologia e modo de administração

250 mg/dia, podendo a dose ser aumentada para 500 mg/dia;

1x / dia, de preferência de manhã.

Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa; Perturbações neuropsiquiátricas e cardiovasculares; **Doentes diabéticos**; **Insuficiência hepática grave**; **Insuficiência renal crónica**; **Mulheres grávidas ou a amamentar**.

Reações adversas

Comuns: náuseas, vômitos, mau gosto na boca, dermatite alérgica, erupções acneiformes, impotência, sonolência, fadiga e cefaleias.

Raras, porém graves: neurite, neuropatia periférica, hepatite e insuficiência hepática.

Interações

Fármacos depressores do SNC e antiepilépticos; **Anticoagulantes cumarínicos**; **Preparações contendo álcool**.

Shen WW. Aversive therapy for alcohol use disorder: A clinical review. Neuropsychopharmacol Rep. 2018;38(3):105-116. doi:10.1002/npr2.12028

Stoklosa I, Wieckiewicz G, Stoklosa M, Piegza M, Pudlo R, Gorczyca P. Medications for the Treatment of Alcohol Dependence-Current State of Knowledge and Future Perspectives from a Public Health Perspective. Int J Environ Res Public Health. 2023;20(3):1870. doi:10.3390/ijerph20031870

Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). Medication for the Treatment of Alcohol Use Disorder: A Brief Guide. Disponível em: https://store.samhsa.gov/product/Medication-for-the-Treatment-of-Alcohol-Use-Disorder-A-Brief-Guide/SMA15-4907

10

04. Tratamento: Acamprosato



Mecanismo de ação (mais provável)

Antagonista dos recetores NMDA e dos recetores metabotrópicos-5 do glutamato

↓ Atividade glutamatérgica

Posologia e modo de administração

Adulto com ≥ 60 kg:

2 comprimidos de manhã, 2 comprimidos à tarde e 2 comprimidos à noite

Adulto com < 60 kg:

2 comprimidos de manhã, 1 comprimido à tarde e 1 comprimido à noite

Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa;

Insuficiência renal grave; **Mulheres grávidas ou a amamentar**.

Reações adversas

A mais frequente: diarreia

Outros efeitos secundários frequentes: diminuição da líbido, impotência, *rash* e prurido.

Interações

Não interage com outros medicamentos comumente utilizados para o tratamento de transtornos de abuso de substâncias.

Segura coadministração com antidepressivos, ansiolíticos, hipnóticos e sedativos.

Mason BJ, Heyser CJ. Alcohol Use Disorder: The Role of Medication in Recovery. Alcohol Res. 2021;41(1):07. doi:10.35946/arcr.v41.1.07

Stoklosa I, Wieckiewicz G, Stoklosa M, Piegza M, Pudlo R, Gorczyca P. Medications for the Treatment of Alcohol Dependence-Current State of Knowledge and Future Perspectives from a Public Health Perspective. Int J Environ Res Public Health. 2023;20(3):1870. doi:10.3390/ijerph20031870

Antonelli M, Sestito L, Tarli C, Addolorato G. Perspectives on the pharmacological management of alcohol use disorder: Are the approved medications effective?. Eur J Intern Med. 2022; 103:13-22. doi:10.1016/j.ejim.2022.05.016

11

04. Tratamento: Naltrexona



Mecanismo de ação

Antagonista dos recetores opioides, principalmente do tipo μ.

↓ Ativação do sistema de recompensa

↓ Desejo e prazer associados ao consumo de álcool

Posologia e modo de administração

50 mg/ dia ou **100 mg em dias alternados** ou **150 mg a cada 3 dias**

Administração **1x/dia**

Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa; **Insuficiência hepática grave**; **Atual dependência a opiáceos**; **Mulheres grávidas ou a amamentar**.

Reações adversas

Comuns: náuseas, vômitos, cefaleias, fadiga, dores musculares, insónia e ansiedade.

A administração a pessoas dependentes de opiáceos pode causar sintomas de abstinência potencialmente fatais!

Interações

Fármacos opioides como por exemplo **codeína, fentanilo**, **hidromorfona**, **morfina**, **metadona**, **tramadol**, **tapentadol**, **loperamida**, entre outros.

Stoklosa I, Wieckiewicz G, Stoklosa M, Piegza M, Pudlo R, Gorczyca P. Medications for the Treatment of Alcohol Dependence-Current State of Knowledge and Future Perspectives from a Public Health Perspective. Int J Environ Res Public Health. 2023;20(3):1870. doi:10.3390/ijerph20031870

Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). Medication for the Treatment of Alcohol Use Disorder: A Brief Guide. Disponível em: https://store.samhsa.gov/product/Medication-for-the-Treatment-of-Alcohol-Use-Disorder-A-Brief-Guide/SMA15-4907

12

04. Tratamento: Nalmefeno



Mecanismo de ação

Antagonista dos recetores opioides μ e δ, mas agonista parcial dos recetores κ

↓ Prazer e motivação associados ao consumo de álcool

Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa; **Insuficiência hepática grave**; **Atual dependência a opiáceos**; **Mulheres grávidas ou a amamentar**.

Interações

Fármacos opioides como por exemplo **codeína, fentanilo**, **hidromorfona**, **morfina**, **metadona**, **tramadol**, **tapentadol**, **loperamida**, entre outros.

Posologia e modo de administração

Administração conforme as necessidades: **1 comprimido/dia**, cerca de **1 a 2 horas antes** do momento previsto de risco acrescido de consumo.

Reações adversas

Comuns: náuseas, vômitos, cefaleias, fadiga, tonturas, insónia e ansiedade.

A administração a pessoas dependentes de opiáceos pode causar sintomas de abstinência potencialmente fatais!

Mason BJ, Heyser CJ. Alcohol Use Disorder: The Role of Medication in Recovery. Alcohol Res. 2021;41(1):07. doi:10.35946/arcr.v41.1.07
Kranzler HR, Soyka M. Diagnosis and Pharmacotherapy of Alcohol Use Disorder: A Review. JAMA. 2018;320(8):815-824. doi:10.1001/jama.2018.11406
Shen WW. Anticraving therapy for alcohol use disorder: A clinical review. Neuropsychopharmacol Rep. 2018;38(3):105-116. doi:10.1002/npr2.12028

13

05. Seleção do tratamento

Seleção da farmacoterapia de acordo com o objetivo terapêutico.

Objetivo	1ª linha	2ª linha
Manutenção da abstinência	Acamprosato →	Dissulfiram
Redução do consumo de álcool	Naltrexona →	Nalmefeno

Chamadas de atenção:

Acamprosato: a terapêutica com este fármaco só poderá ser iniciada 5 dias após a cessação alcoólica;

Dissulfiram: requer toma sob supervisão; geração de uma reação fisiológica desagradável decorrente de uma administração conjunta com álcool, sendo assim necessária uma abstinência de 24 horas antes da toma deste fármaco; alertar para a manutenção da abstinência por 14 depois da descontinuação da terapêutica;

Naltrexona e Nalmefeno: administração pelo menos uma semana após o último consumo de opiáceos.

American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Pharmacological Treatment of Patients With Alcohol Use Disorder. 2018. ISBN 978-0-89042-682-1. Disponível em: https://psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/appi.books.9781615371969 (acedido em 11 de junho de 2023)
Shen WW. Anticraving therapy for alcohol use disorder: A clinical review. Neuropsychopharmacol Rep. 2018;38(3):105-116. doi:10.1002/npr2.12028
Antonelli M, Sestito L, Tarli C, Addolorato G. Perspectives on the pharmacological management of alcohol use disorder: Are the approved medications effective?. Eur J Intern Med. 2022; 103:13-22. doi:10.1016/j.ejim.2022.05.016

14

06. Monitorização e acompanhamento

1. Adesão terapêutica e possíveis efeitos adversos da medicação

2. Capacidade de manter a abstinência ou reduzir o consumo de álcool

3. Estado de saúde geral



Duração mínima do tratamento: 6 meses a 1 ano



Componentes a ser avaliadas ao longo do tratamento.

Indicadores de progresso

- ✓ Estabilização de problemas de saúde apresentados pelo utente antes de iniciar o tratamento, como por exemplo, pressão arterial elevada;
- ✓ Aumento da adesão à terapêutica;
- ✓ Redução da irritabilidade e ansiedade;
- ✓ Qualidade do sono melhorada;
- ✓ Envolvimento em atividades de lazer e recreativas;
- ✓ Melhor desempenho no trabalho ou na escola, incluindo a obtenção de um emprego.

Stokłosa I, Więckiewicz G, Stokłosa M, Piegza M, Pudlo R, Gorczyca P. Medications for the Treatment of Alcohol Dependence-Current State of Knowledge and Future Perspectives from a Public Health Perspective. Int J Environ Res Public Health. 2023;20(3):1870. doi:10.3390/ijerph20031870

15


Farmácia Moderna
U.PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA UNIVERSIDADE DO PORTO
Tratamento da dependência alcoólica
Obrigada pela vossa atenção!
16

Anexo X – Mecanismos de toxicidade do álcool sobre os principais órgãos e sistemas alvos [74, 90, 91].



Consequências clínicas: esteatose hepática; hepatite alcoólica; cirrose; carcinoma hepatocelular.

Mecanismos de hepatoxicidade:

- Etanol induz a expressão da CYP2E1, enzima predominantemente hepática:
  - Aumento da produção de acetaldeído, o qual forma aductos com vários componentes celulares, entre eles proteínas e ácidos nucleicos → Imunogenecidade e mutagénese;
  - Formação de **ROS** → Stress oxidativo.
- Stress oxidativo:
  - Peroxidação lipídica;
  - Dano mitocondrial → Depleção energética;
  - Ativação das células de Kupffer (macrófagos residentes no fígado) → Produção de citocinas pró-inflamatórias → Ativação das células estreladas, responsáveis pela evolução do estado fibrótico.
- Aumento da concentração de **NADH** (nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzido), resultante do metabolismo pelas enzimas álcool e a aldeído desidrogenases, conduz a:
  - Alteração do estado redox da célula;
  - Inibição da ß-oxidação dos ácidos gordos → Acumulação hepática de lípidos;
  - Redução da atividade do ciclo de Krebs → Depleção energética + Cetogénese(*);
  - Inversão da atividade da lactato desidrogenase → Conversão do piruvato a lactato, agravando a acidose lática causada já pelos corpos cetónicos(*).



Consequências clínicas: tumores do trato digestivo superior; cancro do cólon; tumores hepáticos; cancro da mama.

Mecanismos de carcinogenicidade:

- **ROS** formadas aquando do metabolismo do etanol → Stress oxidativo:
  - Redução das defesas antioxidantes;
  - Danos no **ADN**.
- Acetaldeído forma aductos com proteínas →Alteração da estrutura e função das proteínas responsáveis pela reparação do **ADN**.
- Etanol é um bom solvente de vários carcinogénios → Potencia a exposição a estes.



Consequências clínicas: leucopenia; anemia; trombocitopenia; mielodisplasia; leucemia aguda.

Mecanismos de hematotoxicidade:

- Exposição das células estaminais hematopoiéticas ao acetaldeído → Hematopoiese comprometida.
- Acetaldeído forma aductos com proteínas e com **ADN** → Inibição da reparação dos danos do **ADN**.
- Deficiência em ácido fólico (vitamina B9) → Anemia megaloblástica.



Consequências clínicas: atrofia cerebelar; neuropatia; demência; miopatia alcoólica; encefalopatia de Wernicke-Korsakoff; síndrome de Marchiafava-Bignami.

Mecanismos de neurotoxicidade:

- Acumulação de metabolitos neurotóxicos, como a amónia, resultantes da disfunção hepática;
- Alterações na permeabilidade da barreira hematoencefálica → Aumento da difusão de células imunitárias e citocinas pró-inflamatórias → Neuroinflamação:
  - Geração de **ROS** → Stress oxidativo;
  - Morte celular por apoptose.
- Défice de nutrientes necessários para o bom funcionamento do sistema nervoso, p.ex a tiamina (vitamina B1), resulta na:
  - Inibição da sinaptogénese;
  - Atrofia da mielina.



Consequências clínicas: efeitos alcoólicos fetais; síndrome fetal alcoólica (restrição em termos de crescimento, comprometimento do **SNC** e malformações craniofaciais).

Mecanismos de teratogenicidade:

- Inibição da expressão de genes importantes para o desenvolvimento e crescimento fetal.
- Danos mitocondriais:
  - Formação de **ROS** → Stress oxidativo e diminuição das defesas antioxidantes;
  - Morte celular por apoptose.
- Défice em nutrientes essenciais, como por exemplo, ácido fólico.



Consequências clínicas: hipertensão; disritmias; cardiomegalia; cardiomiopatia alcoólica.

Mecanismos de cardiotoxicidade:

- Danos mitocôndrias causados pelo acetaldeído → Comprometimento da cadeia respiratória:
  - Geração de **ROS** → Stress oxidativo;
  - Depleção energética → Morte celular por apoptose.
- Diminuição da contratilidade do miocárdio resultante da:
  - Alteração da estrutura e função das proteínas contráteis (actina e miosina);
  - Sobrecarga sobre o retículo endoplasmático → Redução da síntese proteica.
- Ação direta do acetaldeído sobre os canais de cálcio dependentes da voltagem → Depressão miocárdica.

Anexo XI – Descrição dos biomarcadores diretos (amarelo claro) e indiretos (amarelo escuro) utilizados aquando da avaliação inicial de um transtorno de consumo de álcool [72, 76, 94].

Biomarcador	Indicação	Janela de deteção e valor de *cut-off*	Interferências
Etil-glucuronídeo	Deteção de um consumo recente de álcool.	**Urina:** excretado passado 1 hora e até 24 horas após consumo. ***Cut-off***: ≥ 0,1 mg/L	**(↑):** Exposição acidental a produtos que contenham álcool; Infeção urinária de origem bacteriana; Insuficiência renal. (↓): Maior ingestão de água.
	Diagnóstico de um consumo crónico; Avaliação do padrão de consumo.	**Cabelo**: até 3 meses após consumo. ***Cut-off*** : ≥ 30 pg/mg (para consumo crónico excessivo) < 7 pg/mg (para confirmação do estado de abstinência)	**(↑):** Suscetibilidade a fatores externo como, por exemplo, o uso de produtos capilares.
Fosfatidiletanol	Monitorização do estado de abstinência.	**Sangue:** desde da 1ª hora e até 2 semanas após um consumo de 20-50 g de álcool por vários dias. ***Cut-off:*** variável.	———
Aspartato aminotransferase (AST)/ Alanina aminotransferase (ALT)	Diagnóstico de um consumo excessivo crónico	**Sangue**: elevação desde da 1ª semana de consumo nocivo até às 2-4 semanas de abstinência. ***Cut-off:*** >35 U/L	**(↑):** Desordens hepáticas e biliares; Obesidade; Fármacos indutores das enzimas hepáticas como, por exemplo, os barbitúricos. (↓): Café.
Gama-glutamiltransferase (GGT)		**Sangue**: elevação desde da 2ª semana de consumo nocivo até às 2-6 semanas de abstinência. ***Cut-off:*** ≥ 32 U/L	
Transferrina deficiente em carbohidratos (CDT)	Identificação de um consumo excessivo durante um período de, pelo menos, 1-2 semanas. Deteção de uma recaída.	**Sangue:** desde da 1ª semana de consumo nocivo e até 2-3 semanas de abstinência. ***Cut-off:*** > 1,7% CDT/ transferrina total.	**(↑):** Tabagismo; Insuficiência hepática; Variantes genéticas de CDT; Mulheres no último trimestre da gravidez. (↓): Menopausa.
Volume globular médio	Diagnóstico de um consumo excessivo crónico	**Sangue**: valores elevados a partir da 4ª-6ª semana de consumo nocivo até passados 2- 4 meses de abstinência. ***Cut-off:*** >95 fL	**(↑):** Tabagismo; Outras causas de macrocitose como, por exemplo, deficiência em folato ou em vitamina B12. (↓): Café.

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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