



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Inês Cristina Ferreira Grácio Queirós das Mercês

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Inês Cristina Ferreira Grácio Queirós das Mercês

Farmácia Barbosa

23 de janeiro a 24 de maio de 2023

Hospital General Universitario Gregorio Marañón

1 de junho a 11 de agosto de 2023

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

Orientador: Professor Doutor Paulo Alexandre Lourenço Lobão

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. María Ferris Villanueva

Monitor Farmácia Comunitária: Dr. Luís Filipe Ferreira

Outubro 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 nele contida é da minha inteira responsabilidade. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição, e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de referência. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 12 de outubro de 2023

Inês Cristina Ferreira Grácio Queirós das Mercês

Resumo

O estágio curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas permite colocar em prática o conhecimento teórico e adquirir valências em vários contextos clínicos no período de seis meses, facilitando a entrada no mercado de trabalho.

Com este trabalho pretendo relatar a visão interna do contexto profissional e demonstrar o papel central do farmacêutico nos cuidados de saúde.

Para tal, nove atividades (Parte 1) e dois projetos (Parte 2) foram desenvolvidos em dois serviços farmacêuticos, comunitário e hospitalar, a saber, Farmácia Barbosa e Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Das quatro atividades desenvolvidas na farmácia comunitária, são destacadas duas problemáticas frequentes, a saber, um aconselhamento de lubrificante vaginal a utente com sensibilidade aos parabenos, e uma intervenção na candidíase oral associada a técnica inalatória inadequada, nas quais se demonstrou que a escuta ativa, comunicação e dispensação clínicas, são competências imperativas para o exercício preeminente da profissão. Posteriormente são apresentadas duas ações de sensibilização realizadas, a saber, sobre a tensão arterial e no âmbito da literacia em saúde, em modelo de apresentação digital interativa, com as quais se demonstrou que a promoção e educação nas temáticas abordadas incitam o doente a intervir mais facilmente e intencionalmente na sua saúde.

Compreendem as quatro atividades desenvolvidas na farmácia hospitalar a sessão clínica apresentada ao serviço, onde são abordados os novos biomarcadores de função renal, a participação no Programa de Otimização do Uso de Antimicrobianos, a verificação e identificação de interações medicamentosas entre quimioterápicos e suplementos alimentares, e o estudo *a posteriori* de uma dispensação, que inclui fármacos integrantes no Protocolo MEMMAT utilizado nos cuidados paliativos pediátricos. Em todas estas atividades foi demonstrada a importância do farmacêutico como agente de saúde pública.

Os temas dos projetos desenvolvidos, a saber, a compilação de estratégias que permitem diminuir a possibilidade dos déficits nutricionais no indivíduo vegetariano, e o estudo da utilização dos retinoides tópicos no tratamento da acne, destacam a importância e a versatilidade do aconselhamento farmacêutico, por um lado, nas tendências atuais em saúde, e, por outro, em contextos habituais de atividade, de impacto igualmente considerável.

Tanto a farmácia comunitária como a farmácia hospitalar demonstraram ser espaços de saúde onde se encontram farmacêuticos experientes, em constante atualização, nos quais o doente pode confiar, e onde se realizam progressivamente mais serviços farmacêuticos do que a simples validação da prescrição e dispensação.

Agradecimentos

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, pelo ensino de excelência.

Ao professor doutor Paulo Lobão, por todo o apoio na revisão deste trabalho.

Um agradecimento especial à professora doutora Maria Elizabeth Tiritan e à professora doutora Carla Fernandes, e ao Laboratório de Química Orgânica e Farmacêutica, pela oportunidade, pela paciência, pelo entusiasmo, e por todos os ensinamentos durante os dois últimos anos.

Aos restantes professores, pela contribuição científica, profissional e humana.

À Farmácia Barbosa, por me permitir desenvolver como pessoa, além de como profissional, e por todo o carinho que levo comigo.

Aos serviços farmacêuticos do Hospital General Universitario Gregorio Marañón, em especial à Dra. María Ferris pelo acolhimento caloroso, aos farmacêuticos internos residentes e aos colegas de estágio curricular, pelas experiências e pela imensidão de conhecimento partilhado.

Aos meus pais, e à minha irmã, por nunca deixarem de acreditar.

Aos avós e tios, e ao primo Duarte. Pelo ânimo, de semestre a semestre.

À Catarina, pelas horas de estudo, mas principalmente pelas nossas conquistas juntas.

À Ilda, que iluminou cada dia do meu percurso.

À Inês Daniela, pelo apoio, energia e determinação contagiante.

À Ani, pela amizade extraordinária e por todos os ensinamentos.

Ao Sandro Miguel, por cada dia, uma gratidão imensurável.

Aos restantes colegas e amigos da Faculdade de Farmácia, pelas vivências que partilhamos. Um abraço.

“Not all those who wander are lost.”

The Fellowship of the Ring

J. R. R. Tolkien

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo.....	iv
Agradecimentos	v
Índice de figuras, tabelas e anexos	ix
Tabelas.....	ix
Figuras.....	ix
Anexos	ix
Lista de abreviaturas.....	x
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular.....	1
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária	1
1. Contextualização do estágio curricular	1
2. Cronograma das atividades desenvolvidas e breve descrição	2
3. Atividades desenvolvidas.....	3
3.1 ATIVIDADE 1 – Aconselhamento de lubrificante vaginal a utente com sensibilidade aos parabenos	3
3.1.1 Contextualização	3
3.1.2 Desenvolvimento e intervenção.....	4
3.1.3 Conclusão.....	5
3.2 ATIVIDADE 2 – Aconselhamento na candidíase oral associada a técnica inalatória inadequada	6
3.2.1 Contextualização	6
3.2.2 Desenvolvimento e intervenção.....	6
3.2.3 Conclusão.....	8
3.3 ATIVIDADE 3 – Ação de sensibilização da tensão arterial.....	8
3.3.1 Contextualização	8
3.3.2 Desenvolvimento e intervenção.....	9
3.3.3 Conclusão.....	9
3.4 ATIVIDADE 4 – Ação de sensibilização: conhecimento em saúde dos utentes	10
3.4.1 Contextualização	10
3.4.2 Desenvolvimento e intervenção.....	10
3.4.3 Conclusão.....	11
SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar.....	12
1. Contextualização do estágio curricular	12
2. Cronograma das atividades desenvolvidas e breve descrição	13
3. Atividades desenvolvidas.....	15
3.1 ATIVIDADE 1 – Insuficiência renal aguda: novos biomarcadores de função renal	15
3.1.1 Contextualização	15
3.1.2 Desenvolvimento e intervenção.....	16
3.1.3 Conclusão.....	18
3.2 ATIVIDADE 2 – Protocolo MEMMAT nos cuidados paliativos pediátricos.....	18
3.2.1 Contextualização	18
3.2.2 Desenvolvimento e intervenção.....	18

3.2.3	Conclusão.....	21
3.3	ATIVIDADE 3 – Identificação de interações medicamentosas entre os quimioterápicos e suplementos alimentares.....	22
3.3.1	Contextualização	22
3.3.2	Desenvolvimento e intervenção.....	22
3.3.3	Conclusão.....	24
3.4	ATIVIDADE 4 – Programa de Otimização do Uso de Antimicrobianos.....	25
3.4.1	Contextualização	25
3.4.2	Desenvolvimento e intervenção.....	25
3.4.3	Conclusão.....	26
Parte 2. Temas de desenvolvimento.....		27
Tema 1 – Dietas vegetarianas: possíveis deficiências nutricionais e como evitá-las		27
1.	Introdução	27
2.	Dieta vegetariana: benefícios para a saúde.....	28
3.	Possíveis deficiências nutricionais	28
3.1	Proteínas e aminoácidos essenciais (lisina e metionina)	29
3.2	Ácidos gordos polinsaturados ω -3 (PUFAs)	31
3.3	Vitaminas	34
3.3.1	Vitamina B12.....	34
3.3.2	Vitamina D	36
3.4	Minerais	37
3.4.1	Ferro	37
3.4.2	Zinco.....	39
3.4.3	Iodo.....	41
3.4.4	Cálcio.....	42
4.	Conclusão – Papel do Farmacêutico	44
Tema 2 –Retinoides tópicos no tratamento da acne vulgar.....		45
1.	Etiologia, evolução e classificação da acne vulgar.....	45
2.	Fatores de Risco.....	45
3.	Principais complicações	46
4.	Recomendações não farmacológicas	46
5.	Opções terapêuticas	47
6.	Os retinoides.....	47
7.	Recetor do ácido retinoico (RAR) e recetor X retinoide (RXR)	48
8.	História e racional por detrás do desenvolvimento dos retinoides	50
8.1	1ª Geração.....	50
8.1.1	Tretinoína	50
8.2	2ª Geração.....	50
8.3	3ª Geração.....	51
8.3.1	Adapaleno.....	51
8.3.2	Tazaroteno.....	51
8.4	4ª Geração: Trifaroteno	51
9.	Estratégias utilizadas para melhorar a tolerabilidade dos retinoides e a adesão à terapêutica.....	52
9.1	Terapia de contacto curto.....	53
9.2	Aplicação não-diária.....	53

9.3	Formulação com veículos alternativos	53
10.	Retinoides sujeitos a prescrição médica <i>versus</i> retinoides cosméticos	55
11.	Cuidados a ter na dispensação de retinoides tópicos	55
12.	Conclusão – Papel do Farmacêutico	57
13.	Conclusão global	58
Bibliografia.....		59
Anexos		69

Índice de Figuras/Tabelas/Anexos

TABELAS

Tabela 1 – Cronograma das atividades desenvolvidas em Farmácia Comunitária	2
Tabela 2 – Cronograma das atividades desenvolvidas em Farmácia Hospitalar	13
Tabela 3 – Cronograma adicional das rotações realizadas pelos serviços de AF	14
Tabela 4 – Esquema terapêutico do protocolo MEMMAT	21
Tabela 5 – Padrões alimentares inerentes às distintas modalidades da dieta vegetariana	27
Tabela 6 – Fatores que influenciam a taxa de conversão de ALA a EPA e DHA	33
Tabela 7 – Estratégias que maximizam a absorção, produção endógena e obtenção de EPA e DHA	33
Tabela 8 – Quantidade (%) de cálcio absorvida (QCa) considerando os grupos alimentares consumidos pelos indivíduos vegetarianos	43
Tabela 9 – Classificação da acne por grau de complexidade	45
Tabela 10 – Principais medidas não farmacológicas a adotar na prevenção ou minimização do aparecimento das lesões acneicas	46
Tabela 11 – Isoformas principais do recetor RAR e RXR	49
Tabela 12 – Retinol e retinoides de síntese aprovados para o tratamento da acne	52
Tabela 13 – Veículos existentes e veículos promissores nas formulações de retinoides tópicos ...	54

FIGURAS

Figura 1 – Representação molecular do ácido benzoico, benzoato de sódio, ácido p-hidroxibenzoico e metilparabeno, respetivamente.....	4
Figura 2 – Estrutura química dos curcuminoides	22
Figura 3 – Interações farmacocinéticas dos curcuminoides com os fármacos antineoplásicos	24
Figura 4 – Estrutura molecular da lisina e da metionina	30
Figura 5 – Via de conversão dos ácidos gordos ω -3 e ω -6 e os seus principais metabolitos.....	32
Figura 6 – Estrutura molecular geral dos glucosinolatos	41
Figura 7 – Metabolitos do retinol e ligação aos recetores nucleares	48

ANEXOS

Anexo 1 – Certificados de presença nas sessões de formação e nos cursos creditados	69
Anexo 2 – Infográfico utilizado na ação de sensibilização sobre a tensão arterial.....	72
Anexo 3 – Cartaz alusivo à ação de sensibilização sobre a tensão arterial.....	74
Anexo 4 – Diapositivos utilizados na ação de sensibilização “conhecimento em saúde”	75
Anexo 5 – Diapositivos da sessão clínica “novos biomarcadores de função renal”	81
Anexo 6 – Documento da consulta de AF a doente pediátrico com protocolo MEMMAT	82
Anexo 7 – Documento orientativo do processo de revisão terapêutica antifúngica	83

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÓNIMOS

AA – Ácido Araquidónico

AF – Atenção Farmacêutica

ALA – Ácido α -Linolénico

ATRT – Tumor Teratoide Rabdoide Atípico

AUC – Área Sob a Curva

Ca – Cálcio

CEMI – Centro de Doenças Inflamatórias Mediadas pela Imunidade

CI – Corticosteroides Inalados

C_{max} – Concentração máxima

COX – Cicloxigenase

COX-2 – Cicloxigenase-2

CRABP – Proteína de Ligação ao Ácido Retinoico Citosólica (CRABP)

CYP450 – Citocromo P-450

DHA – Ácido Docosahexaenoico

DIAAS – *Digestible Indispensable Amino Acid Score*

DPOC – Doença Obstrutiva Pulmonar Crônica

EPA – Ácido Eicosapentaenoico

GST – Glutathione-S-Transferase

HTA – Hipertensão Arterial

HGUGM – Hospital Universitario Gregorio Marañón

IRA – Insuficiência Renal Aguda

LA – Ácido Linoleico

LOX – Lipoxigenase

MB – Meduloblastoma

MDS – Sistema de Entrega de Microesponja

MEMMAT – *Metronomic Multitarget Anti-angiogenic Therapy*

NGAL – Lipocalina Associada à Gelatinase de Neutrófilos

OATP – Polipéptido Transportador de Ânion Orgânico

OMS – Organização Mundial de Saúde

P-gp – Glicoproteína-P

PPAR – Recetores Ativados pelo Proliferador do Peroxissoma

PP2 – Poliol-pré-polímero-2

PROA – Programa de Otimização do Uso de Antimicrobianos

PUFAs – Ácidos Gordos Polinsaturados

QCa – Quantidade de Cálcio Absorvida (QCa)

RAR - Recetor do Ácido Retinoico

RXR – Recetor X Retinoide

SF – Serviço de Farmácia

SNC – Sistema Nervoso Central

TA – Tensão arterial

TIMP-2*IGFBP7 – Inibidor Tecidual de Metaloproteinase-2 e Fator de Crescimento Similar à Insulina de União à Proteína-7

TSP-1 – Trombospondina-1

UDPG – 5'-Difosfo-uridina-glucuronosiltransferases

VEGF – Fator de Crescimento Vascular Endotelial

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1. Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular referente à farmácia comunitária teve a duração de 4 meses (23 de janeiro a 24 de maio de 2023), e foi realizado na Farmácia Barbosa, em Paço de Sousa, concelho de Penafiel. A farmácia encontra-se aberta todos os dias úteis, das 9h às 13h e das 14h às 21h, e aos sábados, das 9h às 20h. Disponibiliza alguns serviços, a saber, a determinação de parâmetros fisiológicos e bioquímicos (pressão arterial, hemoglobina glicada e perfil lipídico), administração de injetáveis e preparação e entrega de medicação a instituições parceiras (lar de idosos e instituição de solidariedade social).

Ao nível dos recursos humanos, a equipa é constituída por três farmacêuticos, um técnico de farmácia e um técnico auxiliar de farmácia. A direção técnica é da responsabilidade do Dr. Luís Filipe Ferreira, tendo sido o monitor do estágio. A farmácia cumpre com os requisitos da Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho, encontrando-se assim dividida em 7 áreas: sala de atendimento ao público, armazém de aprovisionamento de produtos de saúde, área técnica de receção e realização de encomendas (com sistema Logitools®), laboratório, gabinete de atendimento personalizado, instalações sanitárias, e, ainda, gabinete de direção técnica e uma zona de recolhimento.

O perfil de utentes que frequenta a farmácia insere-se principalmente numa faixa etária de idade avançada (superior a 65 anos), residentes do concelho, com visitas mais esporádicas, mas diárias, de população jovem adulta.

2. Cronograma das atividades desenvolvidas e breve descrição

Tabela 1. Cronograma das atividades desenvolvidas em Farmácia Comunitária

	Mês				
	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Maio
Receção e realização de encomendas	x	x	x	x	x
Aprovisionamento de produtos de saúde	x	x	x	x	x
Recolha Valormed	x	x	x	x	x
Receituário e faturação	x				
Dispensação ao balcão com supervisão		x	x		
Presença em ações de formação		x	x	x	
Dispensação e aconselhamento autónomos			x	x	x
Entrega da medicação às instituições parceiras				x	x
Medição de parâmetros fisiológicos e bioquímicos					x
Atividade 1 / Atividade 2				x	
Programas de educação para a saúde (Atividade 3 e Atividade 4)					x

No primeiro mês de estágio, pude familiarizar-me com a organização geral da farmácia e dos processos internos (receção e realização de encomendas, marcação de preços, organização e aprovisionamento e respetiva classificação dos produtos de saúde (medicamentos homeopáticos, fitoterápicos, produtos cosméticos e dermofarmacêuticos, medicamentos de uso veterinário, produtos dietéticos, dispositivos médicos), aspetos de compra, venda e exposição de medicamentos, verificação de validades e devolução de medicamentos, recolha Valormed, receituário e faturação) (**Tabela 1**).

No final do mês de fevereiro, comecei a realizar a dispensação de medicamentos, com supervisão do orientador ou, quando ausente, dos farmacêuticos da equipa. A dispensação supervisionada durou três semanas, nas quais me fui familiarizando com a receção, interpretação e validação da prescrição médica, comunicação em saúde, postura ao balcão, aconselhamento e indicação

farmacêutica, dispensação de psicotrópicos e/ou estupefacientes, informação oral e escrita em algumas dispensações, cuidados adicionais, nomeadamente de efeitos adversos, interações e contraindicações, posologias dos medicamentos não sujeitos a receita médica e aconselhamento de produtos cosméticos e de medicamentos de uso veterinário. Posteriormente a esta data, realizei dispensação de forma autónoma, e auxiliei a equipa na preparação e entrega da medicação às instituições parceiras. Pude também realizar determinações de parâmetros fisiológicos (pressão arterial) e bioquímicos (hemoglobina glicada e perfil lipídico, de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL e triglicéridos), e aconselhar algumas medidas para um estilo de vida mais saudável aos utentes. Durante este tempo, também estive presente nas sessões de formação semanais de algumas marcas de produtos de farmácia, sobretudo dermocosméticos (A-DERMA, ELGYDIUM, Klorane, DUCRAY) e assisti a dois *webinars* formativos, intitulados de “Curso Creditado de Aconselhamento Breve de Atividade Física para Farmacêuticos” e “Educação Terapêutica na Pessoa Insulinotratada” (**Anexo 1**), os quais me prepararam e me dotaram de valências e de conhecimento para um aconselhamento mais prático e direcionado a cada situação.

Por fim, nos últimos dois meses organizei as quatro atividades a desenvolver no contexto da farmácia comunitária. As duas primeiras atividades têm como objetivo realçar a importância da capacitação e atualização constantes do farmacêutico, com foco em temas e problemáticas da atualidade, para a realização de uma dispensação clínica bem informada. Para as duas últimas atividades decidi realizar ações de sensibilização e educação para a saúde, sendo este outro ponto onde o farmacêutico pode fazer uma diferença significativa na saúde da população.

3. Atividades desenvolvidas

3.1. ATIVIDADE 1 – Aconselhamento de lubrificante vaginal a utente com sensibilidade aos parabenos

3.1.1. Contextualização

No decorrer do período de estágio, tive a oportunidade de realizar um aconselhamento de um lubrificante vaginal sem parabenos, por requisição por parte da utente, tendo elegido o gabinete de atendimento personalizado para o efeito. A informação teórica e o aconselhamento em questão foram igualmente apresentados de forma sintética e objetiva à equipa da farmácia, com a finalidade de a dotar de mais conhecimento neste tema.

3.1.2 Desenvolvimento e intervenção

Os parabenos pertencem a uma classe extensiva de compostos, apresentando-se como ésteres do ácido p-hidroxibenzoico (pHBA), com substituições variáveis. O parabenos mais simples é o metilparabenos (**Figura 1**) ^(1,2).

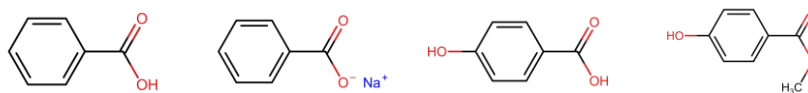


Figura 1. Representação molecular do ácido benzoico, benzoato de sódio, ácido p-hidroxibenzoico e metilparabenos (4-hidroxibenzoato de metilo), respetivamente.

Os parabenos são largamente utilizados como conservantes (atividade antimicrobiana contra bactérias Gram-positivas e fungos). Existe proporcionalidade direta entre a eficiência da atividade antimicrobiana e o número de carbonos da cadeia alifática, sendo assim mais pronunciada no butilparabenos, comparativamente ao metilparabenos ⁽²⁾.

As preocupações atuais da população com estes compostos incidem na possibilidade de desenvolvimento de reações cutâneas pela utilização de produtos contendo estes compostos, e na controvérsia da maior incidência de cancro, nomeadamente cancro da mama, e disrupção endócrina, por ação mimética estrogénica especulada ⁽³⁾, e apenas demonstrada *in vitro* e em alguns estudos com animais ⁽²⁾. É de notar que, até ao momento, não foi demonstrada qualquer associação entre os parabenos e o cancro da mama ⁽⁴⁾. De facto, muitos estudos demonstram que estes compostos não possuem ação mutagénica nem carcinogénica, sendo, no entanto, necessária mais evidência no tema para o estabelecimento do perfil toxicológico. Na quantidade legislada, são considerados seguros ⁽²⁾.

As reações alérgicas aos parabenos são incomuns e substancialmente relevantes. A perceção não fundamentada da falta de seguridade destes compostos leva muitas vezes a população a recorrer a produtos que apresentam um maior potencial alergénico que os parabenos ⁽⁵⁾, como é o caso, mais simplista, dos óleos essenciais ⁽⁶⁾.

O ácido benzoico é um composto de origem natural (encontra-se nomeadamente nas frutas), e serve de base estrutural para a formação e síntese dos parabenos. Tanto o ácido benzoico como o seu sal, benzoato de sódio, são classificados como “seguros” ⁽¹⁾, sendo comumente utilizados na indústria farmacêutica, cosmética e alimentar como agentes antimicrobianos (conservantes) e aromatizantes, respetivamente. O benzoato de sódio é utilizado como conservante natural desde o século XVI ⁽⁴⁾.

Ambos os conservantes se encontram largamente presentes em formulações de lubrificantes vaginais, em associação com parabenos ou, em formulações mais recentemente comercializadas, como conservantes exclusivos.

O ácido benzoico apresenta um bom perfil de tolerabilidade cutânea, com um potencial alergénico inferior ao dos parabenos, sendo uma alternativa viável em utentes com história clínica prévia de reação cutânea de sensibilidade a parabenos⁽⁷⁾.

No organismo, após absorção cutânea, estes compostos conjugam-se com o aminoácido glicina, formando-se ácido hipúrico, um metabolito comum do metabolismo humano dos compostos fenólicos, no qual também se gera ácido benzoico, sendo este posteriormente e rapidamente excretado pela urina. Quando existe baixa disponibilidade de glicina no organismo, o ácido benzoico é excretado na forma de benzoilglucoronido⁽²⁾.

Outros conservantes considerados seguros nas concentrações regulamentadas são o álcool benzílico (que por oxidação forma ácido benzoico), o sorbato de potássio e o ácido cítrico, mas demonstram ter, em alguns estudos, um potencial alergénico ligeiramente superior ao dos parabenos⁽²⁾.

Por outro lado, existem conservantes adicionados nomeadamente a formulações de lubrificantes vaginais que motivam a não utilização dos mesmos, ou, no limite, a sua utilização com precaução. É o caso da clorexidina, também na forma de digluconato de clorexidina, sendo um composto sintético com ação antisséptica e desinfetante. Foi demonstrado que esta substância elimina espécies bacterianas do género *Lactobacillus* de ocorrência natural na flora vaginal e, por isso, pode gerar-se um ambiente mais propício à disbiose e a futuras infeções^(2,8).

3.1.3 Conclusão

A capacitação das equipas das farmácias nos temas da atualidade, como o suprarreferido, é indispensável para a prestação de um exercício farmacêutico competente, eficiente e prático. Cabe ao farmacêutico, como profissional de saúde de maior proximidade e acessibilidade perante a população, entregar informação atualizada e correta, que lhe permita ter e transmitir segurança no aconselhamento e no global da sua atividade como especialista do medicamento.

3.2. ATIVIDADE 2 – Aconselhamento na candidíase oral associada a técnica inalatória inadequada

3.2.1. Contextualização

Num estudo de 2017 realizado em 4 farmácias de Portugal ⁽⁹⁾, observou-se que, de 67 utentes adultos com terapia inalatória, nomeadamente doentes com asma e doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), apenas 9 (13,4%) realizaram corretamente a técnica inalatória ⁽⁹⁾.

Os erros mais comuns reportados foram, entre outros, o facto de 34 dos 56 utentes em terapia inalatória corticosteroide (60,7%) não bochecharem a cavidade bucal com água ⁽⁹⁾.

O não enxaguamento da cavidade bucal após inalação de terapêutica corticosteroide pode infligir diversos riscos à saúde, tais como o desenvolvimento de candidíase oral ⁽¹⁰⁾.

Aquando do atendimento ao balcão, deparei-me com um caso muito particular e interessante, e, com ele, pretendo destacar a importância da verificação e vigilância, por parte do farmacêutico, da técnica inalatória dos utentes da farmácia, bem como do acompanhamento dos utentes com terapia inalatória com corticosteroides.

3.2.2 Desenvolvimento e intervenção

Os corticosteroides inalados (CI) são amplamente prescritos como terapêutica crónica de várias doenças respiratórias, tais como a asma e a DPOC. Os CI são substâncias imunomoduladoras que atuam no trato respiratório inferior, melhorando o quadro inflamatório do local e a obstrução ao fluxo de ar, levando a uma significativa melhoria sintomática. Por terem uma ação local, encontram-se associados a um menor risco e quantidade de efeitos adversos, comparativamente aos corticosteroides de ação sistémica. Não obstante, e não descurando os efeitos adversos locais dos CI, os mais frequentes são a candidíase oral, disfonia, faringite e tosse, que podem levar a uma diminuição da adesão à terapêutica e a uma menor qualidade de vida ^(10,11).

A candidíase oral é a micose mucocutânea mais comum da cavidade oral. Trata-se de uma infeção oportunista, podendo apresentar-se na forma pseudomembranosa (mais frequente, também denominada de “sapinhos”), eritematosa ou hiperplásica. *Candida spp.* é um organismo comensal que existe em 80% da população saudável, na mucosa oral, intestinal, vaginal e urinária ⁽¹²⁾. Até ao momento, já se isolaram 150 espécies deste género provenientes da mucosa oral, contudo, em 80% dos casos a cavidade oral encontra-se colonizada por *Candida albicans* ⁽¹³⁾. Para gerar uma infeção, este fungo precisa não só de colonizar o local, mas invadir o tecido e multiplicar-se. Isto é possível tendo em consideração a imunossupressão gerada pela deposição das partículas de CI, bem como o fatores de virulência do fungo, a saber, a presença de certas glicoproteínas com manose na parede celular (adesinas), que facilitam a adesão à mucosa, o desenvolvimento de

tubos germinativos (morfogénese) e a secreção de fosfolipase C e aspartil proteases, que facilitam a invasão tecidual, e a presença de alguns polissacarídeos e mananos (oligossacarídeos) na parede fúngica, que, ao interferirem com a apresentação antigénica, inibem a resposta do sistema imune, originando-se a infeção⁽¹³⁾.

A lavagem da cavidade bucal reduz a colonização por *Candida spp*. De facto, enxaguar e, em seguida, gargarejar sem engolir, e posteriormente cuspir a água de lavagem, mostra ser mais eficaz na remoção das partículas do corticosteroide do que apenas enxaguar⁽¹⁰⁾. Este tipo de lavagem apresenta benefícios adicionais, já que, ao não se engolir, é reduzida a exposição sistémica ao CI, especialmente para fármacos com maior biodisponibilidade oral, como é o caso da beclometasona dipropionato⁽¹⁰⁾.

Por fim, as principais opções terapêuticas indicadas para a candidíase oral são a suspensão oral de nistatina e o gel de miconazol⁽¹¹⁾. O miconazol é um antifúngico da classe dos azóis. Esta classe medicamentosa é amplamente utilizada no tratamento da candidíase, ao atuar na esterol 14 α -desmetilase, inibindo-a, ocorrendo uma diminuição da produção de ergosterol, componente essencial para a formação da membrana celular de *Candida spp*⁽¹⁴⁾.

Nesta medida, pretendo destacar o aconselhamento que prestei a um utente que se apresentou ao balcão da farmácia com queixas de rouquidão, pedindo por “alguma coisa que aliviasse”. Foi avaliada a presença de sintomatologia adicional (dor de garganta, dificuldade em engolir, corrimento nasal, febre e tosse), tendo o utente negado. No momento desta avaliação, foi verificada a presença de uma coloração esbranquiçada na língua e mucosa oral, tendo o utente sido questionado da sua medicação habitual, a duração e persistência da sua rouquidão e coexistentes placas esbranquiçadas na cavidade oral, e justamente se tinha diagnóstico de asma ou DPOC com terapêutica inalatória corticosteroide. Foi mencionado que a rouquidão e a coloração persistiam desde já há algum tempo e com o agravamento do seu estado decidiu procurar um farmacêutico. Assentiu também que era asmático, e que todos os dias fazia uma inalação a cada 12 horas.

Foi avaliada a técnica inalatória, a qual tinha vários passos erróneos. Seguidamente, foi explicada pausadamente a técnica correta para o seu inalador em concreto, bem como reiterado o último passo da mesma (bochechar a boca com água por alguns segundos, sem engolir), fulcral para a prevenção do evento clínico que se tinha sucedido, uma faringite fúngica, possivelmente por *Candida spp*. Por fim, foi realizada uma indicação farmacêutica, que passou pela dispensação clínica de um gel oral antifúngico com 20 mg/g de miconazol.

3.2.3 Conclusão

Como se pode verificar, a escuta ativa pode fazer uma diferença considerável na melhoria da saúde dos utentes. O que poderia ter sido uma dispensação reflexa, instantânea e não ponderada, converteu-se numa abordagem distinta, que envolveu a perceção do problema efetivamente existente, apoio na técnica de inalação e explicação das providências a adotar para o caso em concreto, no que toca ao manuseio do dispositivo de inalação, e, por fim, dispensação clínica. Este tipo de intervenções educacionais permitem sensibilizar e consciencializar o utente com CI, melhorar a sua qualidade de vida, a adesão à terapêutica e os resultados em saúde ^(15,16).

A avaliação regular da técnica inalatória deve ser implementada nas farmácias e ser uma prática comum. Para fins educacionais, a demonstração da técnica inalatória correta é a abordagem mais efetiva ⁽¹⁵⁾. Outras abordagens passam por indicações, documentos ilustrativos, demonstrações audiovisuais e programas interativos informáticos. A redemonstração regular ao utente deve também ser realizada, com a finalidade de reavivar e incentivar as práticas corretas ⁽¹⁵⁾.

3.3. ATIVIDADE 3 – Ação de sensibilização da tensão arterial

3.3.1. Contextualização

A hipertensão arterial (HTA) é uma doença assintomática, caracterizada por um aumento persistente da tensão arterial (TA) acima de 140 mmHg e 90 mmHg, para a pressão sistólica e diastólica, respetivamente.

Estima-se que 1,28 bilhões de adultos a nível mundial, com idades compreendidas entre 30 e 79 anos, sejam hipertensos ⁽¹⁷⁾.

Sabe-se que 50% dos indivíduos hipertensos não se encontram com a tensão arterial controlada ⁽¹⁸⁾. Para realizar um bom controlo da tensão arterial, é necessário saber gerir os fatores de risco, adotar uma dieta saudável, praticar atividade física de forma regular, medir regularmente a tensão, seguir orientações médicas e, eventualmente, fazer um bom uso da medicação prescrita ⁽¹⁸⁾.

Assim, foi realizada uma ação de sensibilização, acompanhada de um rastreio da tensão arterial em gabinete farmacêutico, decorrida entre as 9:00 e as 13:00 horas e entre as 14:00 e as 16:30 horas dos dias 18 e 19 de maio de 2023, o “mês do coração”, com a finalidade de informar e reforçar hábitos de vida saudáveis relacionados com a prevenção do desenvolvimento da HTA, bem como de algumas curiosidades relativas à patologia.

3.3.2 Desenvolvimento e intervenção

Para a ação de sensibilização foi elaborado um infográfico digital de duas páginas com os conceitos a abordar e a explicar resumidamente ao utente (**Anexo 2**), tendo esta iniciativa sido divulgada aos utentes pelos funcionários da farmácia na dispensação e atendimento, ao balcão, e com recurso à afixação de um cartaz alusivo (**Anexo 3**), em vários locais do edifício. Esta atividade foi igualmente apresentada à equipa no âmbito de formação interna.

Como se pode observar pela leitura do **Anexo 2**, na iniciativa de sensibilização foram abordados os principais fatores de risco para o desenvolvimento da HTA primária, bem como as respetivas medidas preventivas. Posteriormente, foram indicadas 10 escolhas alimentares saudáveis que o utente pode adotar, alusivas à dieta mediterrânea.

Foi também explicada a HTA secundária, que corresponde a 5-15% dos casos de hipertensão, e que se encontra associada a uma causa medicamentosa (anti-inflamatórios não esteroides, corticosteroides, pílula anticoncepcional contendo estrogénios, alguns fármacos antitumorais) ou a outras causas (drogas de abuso, algumas doenças renais ou tiroideias).

A iniciativa foi muito bem aceite por parte dos utentes, os quais prontamente partilhavam o seu estilo de vida (dieta, consumo de sal, hábito tabágico, e consumo de álcool) e realizavam questões bastante pertinentes nesse contexto. A informação que a generalidade dos utentes considerou mais interessante foi a orientação prática para a redução do consumo excessivo de sal, em que lhes foi indicado que se tornava preferível reduzir o sal adicionado nas sopas, saladas, e nas refeições principais, visto serem de consumo diário e onde se pode medir diretamente o impacto na tensão arterial, comparativamente a evitar ou moderar o seu consumo nos estabelecimentos de restauração, e nos eventos comemorativos, de visita e ocorrência menos frequentes. Também foi indicada a redução da compra e consumo de produtos processados, como refeições congeladas, fast-food, que têm uma adição excessiva de sal, e preferir, sempre que for possível, a elaboração das refeições em casa, com adição de especiarias da sua preferência, que aumentam de igual forma a palatabilidade e a experiência gastronómica, sem impacto na tensão arterial. Por outra perspetiva, a informação mais interessante constatada pelos colegas da equipa na formação interna foi o papel dos estrogénios no desenvolvimento de hipertensão secundária, aquando da associação da pílula anticoncepcional contendo estrogénios aos 5% dos casos de hipertensão na população do sexo feminino, mostrando ser uma informação útil a ter em consideração para um futuro e possível aconselhamento ao balcão com este público-alvo.

3.3.3 Conclusão

Esta atividade permitiu-me compreender a importância que a sensibilização do utente no que toca aos fatores de risco e medidas preventivas da HTA, adesão à terapêutica e monitorização

regular da pressão arterial pode ter num contexto regular de prática clínica e o respetivo impacto na saúde da população.

Dessa forma, e tendo em consideração que uma das metas globais da Organização Mundial de Saúde (OMS) para as doenças não transmissíveis é a redução da prevalência da hipertensão em 33% no período compreendido entre 2010 e 2030 ⁽¹⁷⁾, torna-se imperativo atuar na linha da frente com as ferramentas disponíveis, tanto por meio de um acompanhamento de forma simplificada ao balcão aquando de um atendimento prestado ao doente hipertenso, como por meio de monitorizações regulares dos valores da pressão arterial, quer a pedido dos utentes, quer por recomendação e incitação ao balcão, e, ainda, por meio de ações de sensibilização regulares, possibilitando, assim, a deteção de novos casos, acompanhamento e um encaminhamento ao médico mais eficiente.

3.4. ATIVIDADE 4 – Ação de sensibilização: conhecimento em saúde

3.4.1. Contextualização

Atualmente, a proliferação de desinformação, associada à utilização crescente das novas tecnologias e dos média sociais, é uma problemática, podendo ser um entrave à prestação de cuidados de saúde primários com qualidade. Neste sentido, foi recentemente publicado, pela OMS, o Manual de Combate à Desinformação em Saúde, sendo considerado um instrumento inovador de política pública de saúde nesta temática, a nível mundial ⁽¹⁹⁾.

Ao nível dos cuidados primários, o farmacêutico é um agente central para a desmistificação de ideias erróneas e transmissão de informação.

Dessa forma, foi realizada uma ação de sensibilização em gabinete farmacêutico, decorrida entre as 9:00 e as 13:00 horas e entre as 14:00 e as 16:30 horas do dia 17 de maio de 2023, o “mês do coração”, com a finalidade de desmistificar ideias erróneas e reforçar informações úteis em saúde.

3.4.2 Desenvolvimento e intervenção

Foi elaborada uma apresentação *Powerpoint* contendo 10 frases (1 frase por diapositivo), sendo o desafio inicialmente proposto ao utente o de tentar acertar a veracidade de todas (**Anexo 4**). A apresentação permitia a seleção da resposta “verdade” ou “mentira”, mostrando-se, posteriormente, uma explicação curta ou justificação, tornando-se, desta forma, uma abordagem interativa. Esta iniciativa foi divulgada aos utentes apenas pelos funcionários da farmácia no próprio dia da realização da mesma, aquando de atendimento ao balcão.

Como se pode observar pela leitura do **Anexo 4**, nesta atividade foram abordados 10 temas onde existe uma desinformação generalizada e/ou um esclarecimento precário ao nível da população. Um total de 5 utentes participou na atividade. No geral, os utentes obtiveram resultados satisfatórios (entre 8 a 10 questões corretas) e comentaram ser uma abordagem muito interativa, agradável, e bem organizada. Foi ainda mencionado, por dois dos participantes, que a frase 5 (“Segundo o Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes 03/2023 da Sociedade Portuguesa de Diabetologia, 42,7% da população portuguesa (entre os 20 e os 79 anos) tem Diabetes ou Hiperglicemia Intermédia”) ⁽²⁰⁾ era muito relevante, tendo ampliado a sua perceção da importância da temática, nomeadamente em relação às medidas preventivas da diabetes e ao controlo glicémico regular, especialmente se realizado por um profissional de saúde, como o farmacêutico, pelo seu papel no acompanhamento do doente.

3.4.3 Conclusão

Esta atividade permitiu-me compreender, mesmo que em pequena escala, a importância do farmacêutico como agente de informação em saúde. Também me fez perceber que o combate à desinformação não passa só pelos profissionais de saúde, exigindo uma intervenção ativa de múltiplos atores, como os legisladores, na definição de melhores políticas públicas, as várias indústrias, na moderação de conteúdos, e a população, na literacia mediática ⁽¹⁹⁾.

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar

1. Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular referente à farmácia hospitalar teve a duração de 2 meses e 2 semanas (1 de junho a 11 de agosto), tendo sido realizado, com o apoio do programa europeu Erasmus+, no Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM), situado em Madrid. O HGUGM conta com mais de quatrocentos anos de história e é um dos maiores complexos hospitalares do sistema sanitário público de Madrid, sendo considerado um centro de referência da comunidade autónoma. O serviço de farmácia (SF) do HGUGM é um serviço altamente especializado, de reconhecido prestígio nacional e internacional, e movido pelo ensino e investigação. Destaca-se pela sua elevada dotação tecnológica e pela sua liderança na assistência farmacoterapêutica, com especialistas disponíveis numa multitude de áreas clínicas, visando a melhoria do uso de medicamentos. Foi atribuído o selo de excelência europeia 500+ ao SF, sendo também acreditado pela *Joint Commission International*. Foi designado, pelo quinto ano consecutivo, como o melhor SF de Espanha. Além disso, recebeu o Prémio *Best in Class 2018 e 2020* para o melhor SF Hospitalar, o Prémio *Best in Class 2019, 2020 e 2021* para o melhor SF Oncológica, o Prémio *Best in Class 2021 e 2022* para o melhor SF em Doenças Inflamatórias Imunomediadas, e a marca de garantia “Madrid Excelente”. O SF integra também a Comissão de Farmácia Terapêutica.

Ao nível dos recursos humanos, a equipa é constituída por 33 farmacêuticos, 8 farmacêuticos internos residentes em formação, 2 biólogos, 25 técnico de farmácia e 18 técnico auxiliar de farmácia. A direção técnica do serviço é da responsabilidade da Dra. María Sanjurjo Sáez. A Dra. María Ferris, farmacêutica responsável pela área de Atenção Farmacêutica das Doenças Infeciosas e das Doenças Inflamatórias mediadas pelo Sistema Imunológico, foi a minha monitora do estágio. O SF encontra-se funcional 24h por dia, 365 dias por ano. Dispõe de gestão de qualidade segundo o sistema ISO 9001 e o sistema ISO 14001. Disponibiliza uma multitude de serviços, a saber, a assistência à prescrição (validação, apoiada pelo sistema informático HIGEA, informação a profissionais, serviço especial de farmacocinética e farmacogenética, seguimento farmacoterapêutico de doentes), dispensação, elaboração e acondicionamento (formulação, nutrição parentérica, citotóxicos, preparação da dose unitária, reembalagem), controlo e gestão de medicamentos psicotrópicos, gestão logística (aquisição de produtos de saúde), gestão de armazém (aprovisionamento e reposição), investigação (interna (ensaios clínicos) e externa). Tem ainda programas específicos que permitem a aproximação do doente aos SF, a saber, FarmaCenter (atenção farmacêutica telefónica a doentes de alta hospitalar do serviço de urgências), e outros programas internos de atenção farmacêutica, aplicações móveis de

comunicação e seguimento farmacoterapêutico ao domicílio (app e-OncoSalud (ao doente oncológico), e-MidCare (ao doente com doença inflamatória imunomediada) e FarmCuida (aos doentes crónicos complexos)). Além disso, dispôs em 2017 do programa Farmaventura, um projeto de humanização dos cuidados em saúde que permite que o doente pediátrico trate o seu tratamento como uma experiência de jogo interativo e de aprendizagem, com a finalidade de ser promovida a adesão à terapêutica, sendo que algumas abordagens utilizadas permanecem em vigor, mesmo após o término desse projeto.

2. Cronograma das atividades desenvolvidas e breve descrição

Tabela 2. Cronograma das atividades desenvolvidas em Farmácia Hospitalar

	Mês					
	1-16 jun	19-30 jun	3-14 jul	17-28 jul	31 jul -4 ago	7-11 ago
Seleção, aquisição e armazenamento de produtos farmacêuticos	x	x	x	x	x	x
Reposição do stock dos serviços hospitalares, controlo de validade e das condições de armazenamento		x	x			
Produção e controlo de medicamentos				x		
Fracionamento e reembalagem				x		
Preparação de dose unitária				x		
Análise e validação de prescrições médicas			x	x	x	
Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica	x	x	x	x	x	x
Sessões Monográficas*	x	x				
Sessão clínica: Controlo hemorrágico de varizes gastroesofágicas			x			
Atividade 1: Insuficiência renal aguda: novos biomarcadores de função renal			x			
Atividade 2 / Atividade 3			x	x	x	x
Atividade 4: Programa de Otimização do Uso de	x	x	x	x	x	x

Antimicrobianos (PROA)						
------------------------	--	--	--	--	--	--

*Organização de um Serviço Farmacêutico, Gestão Económica e Qualidade / AF Materno-Infantil / Farmacogenética / Ensaio Clínicos / Medicamentos Perigosos / Saídas Profissionais: a Indústria Farmacêutica

Tabela 3. Cronograma adicional das rotações realizadas pelos serviços de AF.

AF: Atenção Farmacêutica, CEMI: Centro de Doenças Inflamatórias Mediadas pela Imunidade (*Centro de Enfermedades Inflamatorias Mediadas por la Inmunidad*)

	Semanas					
	1-16 jun	19-30 jun	3-14 jul	17-28 jul	31 jul-4 ago	7-11 ago
manhã	AF Doentes Externos	AF Doentes Externos	AF Oncológica e AF Urgências	Laboratório de Farmacotecnica	AF Materno-Infantil	AF CEMI
intervalo						
tarde	AF Doentes Externos	AF Cirúrgica	AF Doentes Externos	AF Doentes Externos	AF Doentes Externos	AF Doentes Externos

Como se pode constatar pelo cronograma da **Tabela 2**, o aprovisionamento e a atenção farmacêutica foram as atividades com as quais mais contactei no decorrer do estágio.

No início do estágio decorreram algumas sessões monográficas. Estas sessões monográficas iniciam em setembro e decorrem semanalmente ou bissemanalmente ao longo do ano, até ao final de julho. Contudo, mesmo tendo assistido apenas às sessões que correspondiam a um mês, tornaram-se o pilar fundamental para a orientação e contextualização iniciais do estágio, e das funções do SF.

Foram realizadas duas sessões clínicas, na semana de 3 a 7 de julho de 2023, cada uma elaborada por um dos dois grupos de estudantes em estágio curricular. O tema apresentado pelo meu grupo foi “Insuficiência Renal Aguda”, no qual eu escolhi abordar o subtema dos novos biomarcadores de função renal, tendo esta sido a minha primeira atividade desenvolvida no serviço hospitalar. O outro tema apresentado essa semana, pelo outro grupo, foi “Controlo hemorrágico de varizes gastroesofágicas”.

Também participei e ajudei a equipa responsável pelo Programa de Otimização do Uso de Antimicrobianos (PROA), onde desempenhei as funções de monitorizar e acompanhar de forma

autónoma as prescrições diárias de antifúngicos ao doente hospitalizado. Esta atividade, que me ocupava cerca de 1 hora todos os dias, era depois revista pelo farmacêutico responsável.

Na semana de 17 a 28 de julho pude estar no laboratório de farmacotecnia (**Tabela 3**), a elaborar de forma autónoma preparações de formas farmacêuticas não estéreis (desde cápsulas a xaropes e soluções orais), misturas para nutrição parentérica, e na sala de reembalagem e de dose unitária. A medicação preparada era verificada e avaliada posteriormente pelo farmacêutico responsável pelo controlo de qualidade.

Para além do mencionado, realizei ainda outras 2 atividades, onde procedi a um estudo mais aprofundado de alguns casos clínicos mais interessantes com os quais me deparei nas várias rotações pelos departamentos de atenção farmacêutica dos SF.

3. Atividades desenvolvidas

3.1. ATIVIDADE 1 – Insuficiência renal aguda: novos biomarcadores de função renal

3.1.1. Contextualização

Foram realizadas duas sessões clínicas no serviço hospitalar, na semana de 3 a 7 de julho de 2023. Cada uma destas sessões foi organizada por um farmacêutico interno residente, que distribuiu dois temas de pesquisa pelos estudantes que se encontravam em estágio curricular no serviço farmacêutico do HGUGM. O tema atribuído ao meu grupo foi “Insuficiência Renal Aguda” (IRA), no qual eu escolhi abordar o subtema dos novos biomarcadores de função renal, por me parecer uma temática recente e imensamente promissora.

A pesquisa e a preparação da apresentação foram monitorizadas pelos farmacêuticos internos residentes.

3.1.2 Desenvolvimento e intervenção

Relativamente ao nível prático desta atividade, a apresentação deste tema decorreu no dia 5 de julho, das 10h às 11h30, com a seguinte agenda: Introdução; Fatores de Risco; Medidas de Prevenção; Critérios de Diagnóstico; Classificação; Insuficiência Renal Aguda (IRA) Pré-renal e IRA Parenquimatosa; Avaliação da Função Renal, Novos Biomarcadores de Função Renal; NGAL e TIMP-2*IGFBP7; Gestão das Complicações mais Frequentes na IRA; Hipercalcemia; Fluidoterapia; Terapias de Substituição; Fármacos que Produzem Nefrotoxicidade; Vancomicina; Aciclovir; Lítio; Cisplatina; Conclusão.

Foi elaborado um documento *Powerpoint*, e esta sessão foi apresentada na língua espanhola e a todos os farmacêuticos, farmacêuticos internos residentes e estagiários com oportunidade de virem assistir à hora da mesma.

No final, foram colocadas 3 questões ao público presente, recorrendo à plataforma *Kahoot!*, de forma a avaliar a retenção da informação apresentada, bem como a compreensão eficaz dos pontos-chave, com as quais se verificou uma boa retenção da informação por parte do público da sessão.

Relativamente ao nível teórico desta atividade, comecei por abordar a utilização da creatinina como biomarcador de função renal, e posteriormente, como se pode constatar pela leitura do **Anexo 5**, abordei os novos biomarcadores (lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL), e o inibidor tecidual de metaloproteinase-2 e fator de crescimento similar à insulina de união à proteína-7 (TIMP-2*IGFBP7)) e as suas principais vantagens, bem como as limitações. Assim, a IRA caracteriza-se por uma perda súbita e grave da função renal, que pode ocorrer ao longo de horas, dias ou semanas, existindo diversos fatores de risco (utilização de agentes nefrotóxicos, depleção de volume, e preexistência de doença renal crónica) ao seu desenvolvimento. O diagnóstico atual da IRA é realizado tendo em conta os valores da creatinina, um biomarcador da função renal. A título de curiosidade, o estadio 1 de IRA é definido, pelas orientações normativas KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcome*), por um aumento do valor de creatinina acima dos 0.3mg/dL em menos de 48 horas, ou um aumento do valor de creatinina em 1.5 vezes em 7 dias, e alterações no volume urinário (volume inferior a 0.5mL/kg/h) durante 6 horas ^(21,22,23,24).

A utilização dos valores da creatinina para o diagnóstico apresenta muitas limitações ^(21,23,25), o que afeta a prática clínica, em especial o facto da sua determinação levar a um atraso no diagnóstico e, conseqüentemente, no tratamento da IRA ^(21,22).

Assim, numa tentativa de tentar compensar o fracasso atual na precocidade no diagnóstico e na avaliação prognóstica da IRA, encontram-se a decorrer estudos com novos biomarcadores, afim de se alcançar um diagnóstico mais preciso, diferenciar as vias fisiopatológicas e a etiologia de IRA, bem como classificar a sua gravidade.

Os biomarcadores são substâncias existentes no organismo e que fornecem uma medida objetiva e quantificável de um dado processo fisiológico, patológico ou de resposta a um tratamento.

A NGAL e o TIMP-2*IGFBP7 mostram ser biomarcadores muito promissores, tendo sido inclusive recentemente introduzidos na prática clínica de alguns hospitais ⁽²⁶⁾.

A NGAL é uma proteína de 25 kDa com propriedades bacteriostáticas. Impede a utilização de ferro pelas bactérias, sendo secretada pelos neutrófilos após contacto com a célula bacteriana.

A sua expressão encontra-se significativamente aumentada no rim em situações de isquemia, e, posteriormente, os níveis de NGAL aumentam até 2 horas após lesão renal, no soro e na urina, sendo, por essa razão, considerado um biomarcador superior ^(24,27).

A título de curiosidade, a determinação da NGAL permite detetar IRA induzida tanto por anfotericina como por cisplatina, entre 3 e 4.5 dias antes, respetivamente, da determinação da creatinina sérica ⁽²⁵⁾.

A utilização da NGAL como biomarcador apresenta duas principais limitações, a saber, ocorre o aumento da sua expressão em algumas condições inflamatórias e infecciosas, e o seu valor apenas é preditivo em doentes com função renal previamente normal. Além disso, os valores de corte específicos para a NGAL, isto é, os valores acima dos quais existe correlação com IRA, não se encontram normalizados, sendo necessária a realização de mais estudos ⁽²²⁾.

Por outro lado, quando ocorre stress tecidual no rim, o TIMP-2*IGFBP7 é expresso ao nível das células epiteliais tubulares, e detém o ciclo celular destas células de forma a evitar o dano e permitir os processos de reparação. A sua expressão, e a posterior presença na urina, ocorrem de uma forma muito mais precoce (de 4 a 12 horas), comparativamente à creatinina (48 a 72 horas) ^(22,23,25).

Uma vantagem perante a NGAL reside no facto de já haverem resultados publicados ao nível dos valores de corte, situados nos 0.3ng/mL²/1000 (valor de corte para deteção de alta sensibilidade) ou 2.0ng/mL²/1000 (valor de corte para deteção de alta especificidade) ⁽²⁵⁾.

Uma das limitações é o facto dos valores de TIMP-2*IGFBP7 se apresentarem constantemente elevados em doentes diabéticos ^(25,27).

A determinação da NGAL e do TIMP-2*IGFBP7 pode, assim, ser utilizada para a identificação precoce de doentes em risco de desenvolverem IRA, nomeadamente em doentes com terapêutica nefrotóxica.

3.1.3 Conclusão

Tendo em consideração que a determinação da creatinina possui algumas limitações, a pesquisa e integração na prática clínica de novos biomarcadores de função renal é fundamental, como complemento à determinação da creatinina no diagnóstico da IRA ⁽²⁵⁾, permitindo obter dados fisiopatológicos adicionais significativos, que possibilitam a deteção precoce e a decisão prognóstica da IRA.

Mais estudos devem ser realizados, especialmente para a determinação dos valores de corte para a NGAL, com a finalidade de a integrar, juntamente com o TIMP-2*IGFBP7, na prática clínica comum, especialmente para doentes de risco de IRA.

3.1. ATIVIDADE 2 – Protocolo MEMMAT nos cuidados paliativos pediátricos

3.2.1. Contextualização

Durante o estágio, pude assistir e intervir em consultas de várias especialidades de atenção farmacêutica hospitalar. Uma dessas especialidades foi a Materno-Infantil, na qual estive uma semana, de 31 de julho a 4 de agosto de 2023, e na qual, entre outras atividades, se realiza o acompanhamento em consulta farmacêutica e a dispensação de medicação em ambulatório a doentes pediátricos, e às mães que necessitem de terapêutica.

As principais patologias dos doentes acompanhados são as hemoglobinopatias (e outras doenças hematológicas, nomeadamente a púrpura trombocitopénica autoimune e a síndrome linfoproliferativa autoimune) e as patologias onco-hematológicas malignas.

Na semana de rotação pelos serviços notei que o número de consultas a doentes pediátricos oncológicos foi significativo, tendo uma consulta sido realizada a um doente pediátrico com uma terapia metronómica denominada MEMMAT. A farmacêutica responsável do departamento incitou-me a estudar a ficha do doente, bem como pesquisar mais a fundo sobre o tema.

3.2.2 Desenvolvimento e intervenção

A terapia baseada no protocolo MEMMAT (*metronomic multitarget anti-angiogenic therapy*) constitui um regime terapêutico metronómico antiangiogénico utilizado em doentes oncológicos pediátricos com tumores recorrentes e de crescimento rápido, como é o caso do meduloblastoma, sendo frequentemente utilizado como cuidado paliativo. É um protocolo que se encontra em ensaio clínico de fase II internacional (ClinicalTrials.gov ID: NCT01356290), tendo também sido um protocolo adotado por vários hospitais europeus, exteriores ao ensaio clínico (28,29).

O meduloblastoma (MB) é uma neoplasia embrionária maligna que surge no cerebelo ou no tronco encefálico (fossa posterior). É das neoplasias malignas do sistema nervoso central (SNC) mais comuns nas crianças, responsável por 10% dos casos de tumores do SNC na infância. Outros tumores sólidos do SNC que se manifestam na infância são o ependimoma e o tumor teratoide rabdoide atípico (muitas vezes simplificado na sigla ATRT), representando, estes tumores, um total de 300 casos anuais na Europa (28,29).

O desenvolvimento do meduloblastoma não possui uma base etiológica, contudo, encontra-se frequentemente associado a uma predisposição genética, como acontece na Síndrome Li-Fraumeni, tendo sido este o caso do doente pediátrico em questão. Além disso, o doente apresenta um meduloblastoma anaplásico de grau 4 cerebeloso, com recidiva disseminada (Anexo 6).

A taxa de sobrevida em 5 anos destes doentes tem sofrido incrementos significativos após melhorias nas técnicas de diagnóstico, situando-se atualmente nos 65-80%. No entanto, cerca de 30% dos doentes sofrem recidivas, e a sobrevivência, nestes casos, ronda os 20% nos 3 anos e 12% nos 5 anos posteriores, tornando-se situações incuráveis mesmo com administração de quimioterapia intensiva ^(28,30). A título de curiosidade, um agente único direcionado ao MB com recidivas esteve em ensaios clínicos de fase II, mas não demonstrou ser mais eficaz que as terapias existentes no prolongamento da sobrevivência a longo prazo ⁽²⁸⁾. Desta forma, a terapia metronómica antiangiogénica torna-se uma abordagem terapêutica a considerar, como uma alternativa vantajosa e promissora. Por um lado, ao serem administradas doses relativamente reduzidas dos agentes quimioterápicos sem intervalos muito prolongados entre ciclos, o que minimiza a toxicidade, e, por outro, os efeitos produzidos serem maioritariamente antiangiogénicos, ao serem inibidas múltiplas vias pró-angiogénicas, incidindo-se nos aspetos neovasculares e no microambiente tumoral (por efeitos pró-imunológicos antitumorais e por ação direta nas células tumorais e células estaminais tumorais), o que assim permite ultrapassar as resistências aos agentes utilizados, demonstra prolongar a vida destes doentes, enquanto simultaneamente preserva a qualidade de vida ^(28,29,30).

O protocolo quimioterápico em questão tem a duração programada de 1 ano e é constituído por três partes: regime oral contínuo (talidomida OD, fenofibrato OD e celecoxib BID), com ciclos de 21 dias de etopósido OD alternados com ciclofosfamida OD, regime intravenoso a cada duas semanas (bevacizumab 1 dia), e regime intraventricular (ciclos de 5 dias de etopósido alternados com citarabina lipossomal). Aquando de manifestações clínicas de toxicidade a algum agente, as doses podem ser ligeiramente reduzidas por indicação médica, sem ser interrompido o tratamento. Pode eventualmente realizar-se radioterapia concomitante (após 6 meses de tratamento) ou no final do protocolo, sendo recomendada nos casos de presença de tumor residual ^(28,29,30).

O racional por detrás do protocolo MEMMAT tem em conta alguns resultados de estudos prévios, no entanto, muitos dos mecanismos antiangiogénicos ainda não se encontram totalmente elucidados. Foi inicialmente demonstrado que a angiogénese e a inflamação eram processos centrais a partir dos quais o microambiente tumoral influencia o crescimento tumoral, e observou-se que os tumores resistentes à ciclofosfamida podiam ser eliminados com doses metronómicas desse mesmo agente, que inibia o crescimento do tumor por meio de mecanismos antiangiogénicos, tendo este efeito sido alargado a outras classes medicamentosas fármacos, por reposicionamento farmacológico ^(28,31). Assim, foi inicialmente reportado um regime quádruplo, o qual apresentava um bom perfil de segurança. Posteriormente, adicionou-se o fenofibrato a esse regime, um agonista dos receptores ativados pelo proliferador do peroxissoma (PPAR- α), que

apresentou atividade antiangiogénica e antitumoral, e pensa-se que exerça efeitos inibitórios na produção tumoral de fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), e um aumento da trombospondina-1 (TSP-1) (substância antiangiogénica) ⁽³³⁾.

Os PPARs exercem um papel fundamental na homeostase energética, ao modularem o metabolismo e o transporte glicídico e lipídico, sendo receptores igualmente fulcrais, como anteriormente elucidado, nos processos inflamatórios ⁽³³⁾.

Observou-se um efeito sinérgico entre o fenofibrato, o etopósido (um inibidor da topoisomerase II, amplamente utilizado na terapêutica oncológica, e que se pensa que também diminui a produção tumoral do VEGF), e o celecoxib (inibidor da ciclooxigenase-2 (COX-2)) ^(31,32), sem desenvolvimento de toxicidade, e, mais tarde, a terapia intraventricular, via reservatório de Ommaya (etopósido e citarabina lipossomal) foi incorporada, mostrando ser uma alternativa à irradiação total do compartimento intratecal, por exercer um menor efeito toxicológico, e o bevacizumab, anticorpo intravenoso contra as 5 isoformas do VEGF. O bevacizumab mostrou, por último, amplificar o efeito antiangiogénico do regime ^(28,29,30). Também mostra aumentar significativamente a sobrevida nestes doentes, comparativamente a outras abordagens metronómicas, nomeadamente a associação temozolomida/irinotecano ⁽²⁹⁾.

Com a constituição do protocolo estabelecida, este foi, em seguida, proposto a ensaios clínicos.

Os fármacos, as posologias e os esquemas terapêuticos são apresentados na **Tabela 4**.

No que toca aos efeitos adversos que se podem observar com esta terapia, os principais envolvem toxicidade hematológica (nomeadamente o desenvolvimento de leucemia mieloide aguda), o que pode requerer uma redução das doses a administrar ou mesmo uma interrupção temporária do protocolo. Existe um maior risco de infeção, contudo, sem pirexia, devido à ação inibitória da COX-2 por parte do celecoxib. A administração de talidomida pode causar uma diminuição da velocidade de condução do impulso nervoso, bem como dormência e formigues. A hematuria, que ocorre aquando da cistite hemorrágica induzida por uma oxazafosforina, neste caso, a ciclofosfamida, pode ser evitada administrando em simultâneo um agente profilático destas cistites, o mesna (2-mercaptoetanosulfonato de sódio). Pode também ser necessária uma redução da dose ou descontinuação da citarabina, no caso de se manifestarem cefaleias intensas e fadiga, que podem interferir com o desempenho escolar destes doentes ^(28,29,30).

Tabela 4. Esquema terapêutico do protocolo MEMMAT (Adaptado de Slavc I., et. al.; 2022)

PROTOCOLO MEMMAT			
VIA ORAL		VIA INTRAVENOSA (cada duas semanas)	
Talidomida 3mg/kg OD		Bevacizumab 10mg/kg 1 dia	
Fenofibrato 90mg/m² (máx: 200mg) OD		VIA INTRAVENTRICULAR (alternar cada duas semanas)	
Celecoxib	peso < 10kg: 50mg BID peso < 20kg: 100mg BID peso < 35kg: 200mg BID peso < 50kg: 300mg BID peso > 50kg: 400mg BID	Etopósido 0.5mg OD por 5 dias idade < 1 ano: 0.25mg OD por 5 dias	
Alternar (em ciclos de 21 dias):		Citarabina lipossomal	0-3 anos: 25mg 5 dias
Etopósido 35-50mg/m² OD 21 dias			3-9 anos: 35mg 5 dias
Ciclofosfamida 2.5mg/kg (máx: 100mg) OD 21 dias			>9 anos: 50mg 5 dias

3.2.3 Conclusão

Assim, a terapia baseada no protocolo MEMMAT mostra ser uma abordagem bastante promissora, associando-se a resultados satisfatórios (sobrevivência global e sobrevida a longo prazo), sendo superiores relativamente a outras terapias.

Contudo, é de notar que ainda não detém especificidade na combinação e dose farmacológica para cada subtipo tumoral, fazendo com que certas subpopulações não beneficiem desta terapia na mesma proporção. Como perspectiva futura, devem ser realizados mais estudos e ensaios clínicos a fim de se desenvolverem abordagens que sejam mais direcionadas para cada caso.

3.1. ATIVIDADE 3 – Identificação de interações medicamentosas entre os quimioterápicos e suplementos alimentares

3.3.1. Contextualização

No decorrer do estágio, realizei algumas intervenções nas consultas de atenção farmacêutica, nomeadamente de verificação e esclarecimento de interações entre medicamentos e suplementos alimentares. No decorrer destas consultas, reparei que o consumo de suplementos alimentares foi significativamente e maioritariamente reportado por doentes oncológicos, comparativamente a outros doentes. Um ingrediente frequentemente presente nos suplementos mencionados é a curcuma, a qual interage com uma multitude de medicação quimioterápica. Nesse sentido, decidi explorar mais sobre esta temática, com a finalidade de me capacitar para uma comunicação clínica mais eficaz, a qual permite promover a literacia e minimizar potenciais riscos destes eventos na saúde da população.

3.3.2 Desenvolvimento e intervenção

A curcuma é um rizoma da família Zingiberaceae utilizada como planta medicinal desde a antiguidade em diversas patologias (distúrbios gastrointestinais, tumores malignos e doenças inflamatórias). Sabe-se atualmente que a sua atividade terapêutica é devida à presença de um grupo de pigmentos amarelo-alaranjados, os curcuminoides ^(34,35, 36). Este grupo de compostos é constituído pela curcumina (ou diferuloilmetano), como componente maioritário, e, em menor quantidade, pela desmetoxicurcumina e bisdesmetoxicurcumina. Como se pode observar pela **Figura 2**, a curcumina é, estruturalmente, um polifenol, apresentando atividade antioxidante, anti-inflamatória, imunomoduladora, anti-úlceras, antimicrobiana, hepatoprotetora, anti-arritmica, exercendo também efeitos neuroprotetores em algumas doenças neurodegenerativas e, também, antitumoral ⁽³⁶⁾. A sua atividade antitumoral (pulmão, mama, colorretal, entre outros) encontra-se demonstrada em vários estudos, e, inclusive, é um composto a ser atualmente avaliado em ensaios clínicos, especialmente em terapia combinada com agentes quimioterápicos ^(34,36).

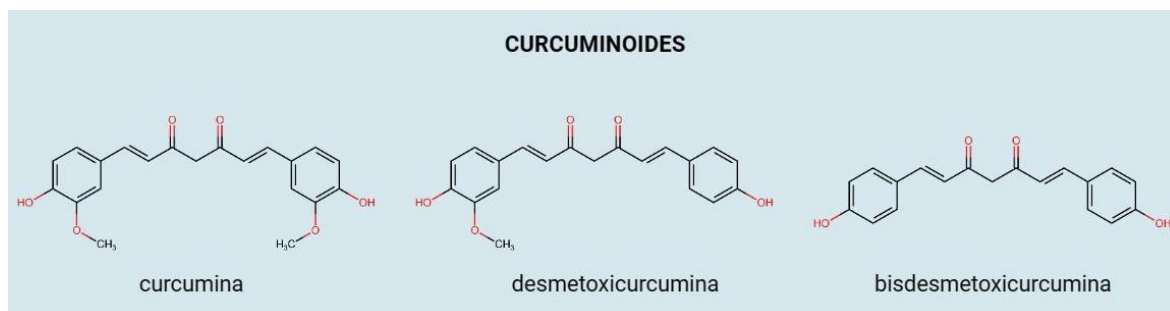


Figura 2. Estrutura química dos curcuminoides.

Normalmente, nos suplementos alimentares, a curcumina encontra-se associada a compostos que potenciam a sua solubilidade e permeabilidade intestinal (isto é, a sua biodisponibilidade), como é o caso da piperina ⁽³⁶⁾.

A partir dos dados obtidos em vários estudos, verificou-se que os doentes oncológicos apresentam um consumo significativamente superior de suplementos alimentares e outros produtos naturais, comparativamente à restante população ^(35,36). As razões parecem ser várias (atitudes e crenças associadas à melhoria da sua saúde, diminuição da probabilidade de ocorrência de recidivas, melhoria da função imunológica e diminuição dos efeitos adversos do seu tratamento oncológico) ⁽³⁵⁾. Os cinco produtos naturais mais consumidos pelos doentes oncológicos são a curcuma, o chá verde, o gengibre, *ashwagandha* e cogumelo *reishi*. Todos estes produtos apresentam compostos com ação antioxidante e/ou anti-inflamatória, entre outras ⁽³⁵⁾. É de notar que os designados produtos naturais contêm compostos biologicamente ativos que podem interagir com uma multitude de fármacos, especialmente os quimioterápicos, diminuindo a sua eficácia e potenciando o desenvolvimento de efeitos adversos ^(34,35).

A título de curiosidade, um exemplo prático, de entre os produtos com os quais o farmacêutico contacta mais no dia-a-dia aquando da avaliação das interações numa dispensação, tem-se a erva de São João (*Hypericum perforatum*) que produz uma alteração significativa na farmacocinética de fármacos contidos em várias classes terapêuticas (contracetivos orais, imunossuppressores, anti-hipertensores, estatinas, anticoagulantes e agentes quimioterápicos). Também a *Ginkgo biloba*, que aumenta a hemorragia nos doentes anticoagulados com varfarina, o ginseng (*Panax ginseng*) que induz episódios de mania em doentes que tomam antidepressivos, entre outros ⁽³⁴⁾. Assim, relativamente à curcumina, sabe-se que é capaz de induzir alterações significativas ao nível da farmacocinética (concentração máxima (C_{max}) e área sob a curva (AUC)), e farmacodinâmica ⁽³⁴⁾, quando consumida em simultâneo com fármacos tais como os anticoagulantes, antibióticos, antidepressivos, anti-histamínicos, agentes quimioterápicos, e outros. O mecanismo envolvido nestas interações é complexo ⁽³⁴⁾, e parece incluir a inibição enzimática das isoenzimas do citocromo P450 (CYP450), da glicoproteína-P (P-gp), glutathione-S-transferase (GST), 5'-difosforidina-glucuronosiltransferases (UDPG) e do polipéptido transportador de anião orgânico (OATP) **(Figura 3)**.

Relativamente à interação da curcumina com os antineoplásicos, os mecanismos fisiológicos ainda não se encontram totalmente esclarecidos, sendo necessários mais estudos, nomeadamente ensaios clínicos. Em todo o caso, os antineoplásicos aos quais já foi demonstrada a possibilidade de interação, quer *in vitro*, quer *in vivo*, quer em humanos em ensaios clínicos, são o paclitaxel (*in vitro*), docetaxel (*in vivo*), etopósido via oral (*in vivo*) e tamoxifeno (*in vivo* e em humanos).

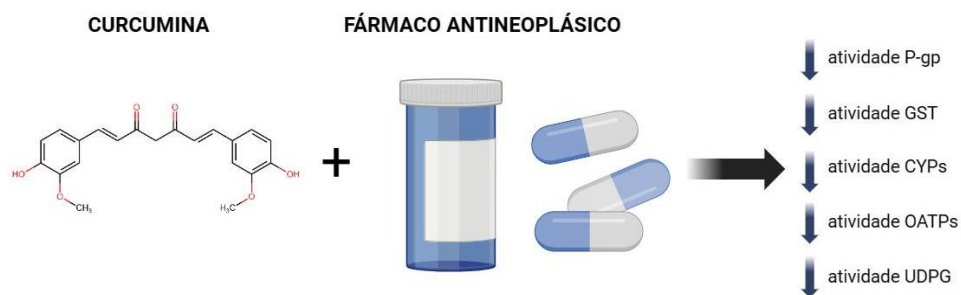


Figura 3. Interações farmacocinéticas dos curcuminoides com os fármacos antineoplásicos.

(Adaptado de Bahramsoltani R. et. al.; 2017)

Os possíveis mecanismos de interação são abordados de seguida ^(34,35).

Com o paclitaxel, demonstrou-se haver uma diminuição da expressão de P-gp e de uma das isoenzimas do CYP450, a CYP3A2, aquando da administração de curcumina, levando a uma acumulação de paclitaxel significativa (de 3 vezes mais) no tecido tumoral em estudo.

Observando o caso do docetaxel, ocorreu um incremento da AUC e do tempo de semivida de quase 2 vezes. A farmacocinética do docetaxel foi também afetada pela inibição dos OATP1B1 e OATP1B3, e a biodisponibilidade absoluta elevou-se em 8 vezes, aquando da sua administração em simultâneo com curcumina. Está descrito que esta alteração farmacocinética notável pode igualmente ser observada em humanos ⁽³⁴⁾.

Tanto para o etopósido oral como para o tamoxifeno, um aumento da C_{max}, da AUC total e da biodisponibilidade por diminuição da atividade da P-gp e da CYP3A4 foi observado ⁽³⁴⁾.

Atualmente encontram-se disponíveis nanoformulações contendo curcumina, que parecem alterar menos significativamente as propriedades farmacocinéticas destes fármacos ^(34,35).

É de notar que, embora os estudos *in vitro* e *in vivo* não sejam evidência suficiente para um juízo clínico ao nível das interações, é necessário que o profissional de saúde mantenha alguma prudência e precaução quando lhe é notificado, por parte de um doente oncológico em tratamento, o consumo de produtos deste tipo, e, sempre que possível, deve ser evitada a sua utilização ⁽³⁴⁾.

3.3.3 Conclusão

Com esta atividade foi possível compreender o quão fulcral é a consulta farmacêutica no acompanhamento do doente oncológico, considerando nomeadamente os aspetos muitas vezes menosprezados pelos clínicos, como é o caso do uso concomitante de medicamentos antineoplásicos e produtos naturais, que são extensivamente consumidos pelos doentes oncológicos.

Como perspectiva futura, são necessários mais ensaios clínicos a fim de se obter mais evidência, nomeadamente mecanística, sobre as interações entre os produtos naturais e os medicamentos, tanto antineoplásicos como de outras classes, com o objetivo de melhorar a prática clínica e a atenção farmacêutica ⁽³⁵⁾.

3.1. ATIVIDADE 4 – Programa de Otimização do Uso de Antimicrobianos

3.4.1. Contextualização

Segundo a Assembleia Geral das Nações Unidas, a resistência aos antibióticos é, atualmente, a problemática mais grave, de maior risco, e assim, mais urgente, ao nível da saúde pública ⁽³⁷⁾.

De acordo com a OMS, existe um risco significativo de se chegar a uma situação sem retorno, onde não existam opções terapêuticas eficazes para infeções comuns ⁽³⁷⁾.

Neste momento, várias publicações preveem que a resistência aos agentes antimicrobianos seja a principal causa de morte no ano de 2050, seguindo-se as doenças cardiovasculares e o cancro ⁽³⁷⁾.

Os fatores associados a esta problemática são vários, sendo os principais a utilização inadequada (muitas das vezes, excessiva) destes agentes, a insuficiente capacitação profissional na temática do uso correto dos antibióticos, e a desvalorização da importância da prevenção das infeções, por parte dos clínicos e também da população ^(37,38,39).

Como tentativa de responder a esta problemática, o Plano Nacional frente à Resistência aos Antimicrobianos (PRAN) implementou, nos hospitais e centros de cuidados primários, o PROA.

3.4.2 Desenvolvimento e intervenção

O PROA tem como principal foco a gestão e otimização da prescrição de agentes antimicrobianos, com a finalidade de se melhorar o prognóstico e a qualidade de vida do doente sujeito a esta terapêutica, minimizar os possíveis efeitos adversos, controlar de forma eficiente o desenvolvimento de resistências a estes agentes, e garantir o uso de tratamentos custo-efetivos ⁽³⁸⁾.

No geral, todos os hospitais aderentes ao PROA têm algumas disposições mínimas que devem cumprir. Assim, devem compilar e apresentar anualmente os consumos de antibióticos e os dados de sensibilidade antimicrobiana, adaptar a guia local de tratamento antimicrobiano à epidemiologia local reportada, mantendo critérios homogêneos de prescrição, nos distintos âmbitos assistenciais, deve ter programas de investigação na área e proporcionar programas de formação de continuidade (cursos e sessões clínicas), bem como desenvolver ações de sensibilização na comunidade ⁽³⁸⁾.

É de notar que as equipas do PROA não desempenham apenas funções direcionadas ao uso correto dos antibióticos, mas também, mesmo que em menor escala, ao uso correto dos agentes antifúngicos.

Desta forma, no decorrer do estágio, tive a oportunidade de colaborar com os farmacêuticos inseridos no PROA.

Foi-me permitido realizar a monitorização e acompanhamento, de forma autónoma, das prescrições diárias de antifúngicos ao doente hospitalizado, verificando as alergias, contraindicações, realização de ajuste de dose, considerando a função renal e/ou hepática (**Anexo 7**), o peso e parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos, por análise da ficha do doente, revisão da adequação do antifúngico à patologia, e introdução dos dados hospitalares do doente na plataforma *Athento*, que permite uma comunicação e partilha de informação muito mais rápida com os clínicos e enfermeiros. Esta atividade, que me ocupava cerca de 1 hora todos os dias, era depois revista pelo farmacêutico responsável.

3.4.3 Conclusão

A situação atual das resistências aos antibióticos e restantes antimicrobianos é um problema bastante atual que coloca um risco iminente à saúde pública mundial ⁽³⁹⁾. Existe, assim, a necessidade de implementar medidas que permitam melhorar esta situação e evitar um ponto sem retorno.

Existem três linhas de resposta possíveis, a saber, o desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos (sendo uma opção mais demorada e limitada), a redução da transmissão dos mecanismos de resistência (por meio de um controlo estrito das infeções, contudo, mostra ser de difícil aplicação prática), e a otimização do uso dos antimicrobianos ⁽⁴⁰⁾.

Com esta atividade, pude constatar a importância das relações colaborativas entre profissionais e o impacto que podem ter no combate ao cenário preocupante anteriormente referido. A otimização do uso destes agentes por meio do desenvolvimento de programas como os PROA, com objetivos claros e estratégias definidas, nos vários locais de atividade clínica, nomeadamente os hospitais, centros de saúde, e farmácias, e utilizando meios colaborativos não só regionais, como também nacionais e internacionais, políticos e legislativos, poderá ser uma das abordagens primárias com um impacto mais significativo nesta problemática.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Dietas vegetarianas: possíveis deficiências nutricionais e como evitá-las

1.1 Introdução

A dieta vegetariana consiste num regime alimentar no qual predomina o consumo de géneros alimentícios à base de plantas, o qual inclui frutas, vegetais, cereais, leguminosas, frutos secos e sementes. Existem várias modalidades inerentes à dieta vegetariana, a saber, ovo-lacto, ovo, lacto, vegetarianismo estrito e veganismo ⁽⁴¹⁻⁴³⁾. Na **tabela 5** é apresentada uma breve descrição do padrão alimentar de cada modalidade.

Tabela 5. Padrões alimentares inerentes às distintas modalidades da dieta vegetariana

Modalidades	Descrição do padrão alimentar
Ovo-lacto vegetariano	consumo de produtos de origem vegetal, leite e seus derivados e ovos; restrição no consumo de carne e peixe
Lacto-vegetariano	consumo de produtos de origem vegetal, leite e seus derivados, restrição no consumo de carne, peixe e ovos
Ovo-vegetariano	consumo de produtos de origem vegetal e ovos, restrição no consumo de carne, peixe e laticínios
Vegetariano estrito	consumo exclusivo de produtos de origem vegetal nota: a modalidade ‘veganismo’ também se enquadra neste padrão alimentar, englobando adicionalmente a restrição do uso de produtos de origem animal no estilo de vida (vestuário (couro, lã), acessórios (pérolas, marfim), produtos testados em animais (cosmética, higiene), e formas de entretenimento (touradas, circos e jardins zoológicos)) ⁽⁴⁴⁾

Existe uma tendência atual crescente na adoção da dieta vegetariana, por motivos vastamente heterogéneos, a saber, crenças e atitudes relacionadas à saúde e à maior sustentabilidade ambiental e consciencialização animal, à promoção de bem-estar físico e mental, perda de peso

corporal, intolerâncias e alergias alimentares, direitos dos animais, religião, aspetos socioculturais e poupança económica ^(41-43,45).

De acordo com um estudo recentemente desenvolvido pela consultora *Lantern*, estima-se que, em Portugal, 180.000 pessoas sejam vegetarianas e 43.000 veganas. Um aspeto relevante reportado pelo estudo incide na quantidade de pessoas que estão a diminuir o consumo de carne e de peixe no seu dia-a-dia, fazendo uma dieta à base de plantas com um consumo mais esporádico de produtos de origem animal, uma dieta denominada de flexitarianismo, que em Portugal já alcança as 796.000 pessoas ⁽⁴⁶⁾.

Assim sendo, torna-se fulcral entender o impacto desta dieta na saúde, no que toca aos seus benefícios, mas também aos riscos que as possíveis carências nutricionais comportem, e analisar estratégias que permitam satisfazer as necessidades nutricionais supracitadas, tendo em consideração o papel fundamental do farmacêutico, e a sua posição privilegiada na promoção de estilos de vida saudáveis, prevenção da doença e acompanhamento farmacoterapêutico.

1.2. Dieta vegetariana: benefícios para a saúde

De uma forma geral, e de acordo com a Associação Dietética Americana, uma dieta vegetariana equilibrada, com as necessidades atendidas ao nível dos macro e micronutrientes, é segura e parece apresentar benefícios eminentes ^(43,45).

Por um lado, este regime proporciona um menor aporte de gorduras saturadas e trans, e de colesterol, e, por outro, um maior aporte de fibra dietética, gorduras mono e polinsaturadas, bem como de vitamina C, potássio, antioxidantes e fitonutrientes (polifenóis, antocianinas, flavonoides, carotenoides e compostos sulfurados) ^(43,45). Por conseguinte, é frequente que o indivíduo vegetariano apresente valores inferiores de colesterol total sérico e colesterol LDL ⁽⁴³⁾, de índice de massa corporal, de pressão arterial sistólica e diastólica, e, por outro lado, possua uma microbiota intestinal diversificada, comparativamente ao indivíduo não vegetariano, o que se encontra relacionado com uma diminuição da incidência de uma multitude de doenças ^(43,45,47-49) (doenças cardiovasculares (hipertensão arterial e doença isquémica), diabetes mellitus, síndrome metabólico, obesidade, alguns tipos de cancro (colorretal, mama e próstata) e nefrolitíase), e com uma maior longevidade ^(43,45,48,49). Para além disso, vários estudos consideram que a dieta vegetariana é segura para todos os estágios do ciclo de vida, desde a gravidez e a amamentação, à infância e à idade avançada ⁽⁴⁸⁾.

1.3. Possíveis deficiências nutricionais, o seu impacto na saúde e estratégias de correção

Não obstante, sem as devidas providências, o aporte de alguns nutrientes nesta dieta pode tornar-se substancialmente reduzido, trazendo repercussões a curto e a médio-longo prazo para

os vários sistemas do organismo. Por essa razão, algumas estratégias devem ser previamente consideradas e implementadas.

Os macronutrientes aos quais se deve ter especial atenção neste regime alimentar pela maior possibilidade de carência são as proteínas (ao nível dos aminoácidos essenciais) e os lípidos (ao nível dos ácidos gordos polinsaturados ω -3 (PUFAs) de cadeia longa). Ao nível dos micronutrientes, incluem-se algumas vitaminas (vitamina B12 e vitamina D), e minerais (ferro (Fe), zinco (Zn), iodo (I) e cálcio (Ca)) ^(41,43,45,48).

1.3.1. Proteínas e aminoácidos essenciais (lisina e metionina)

As proteínas têm um papel fundamental na formação, manutenção e crescimento tecidual.

Apresentam-se também como parte integrante de muitas moléculas com função reguladora de vias metabólicas (hormonas, enzimas e anticorpos) ^(49,50).

Estruturalmente são complexas, formando-se a partir de uma multitude de combinações entre os 20 aminoácidos proteínogénicos. Destes, 9 são essenciais (fenilalanina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, triptofano e valina), isto é, apenas podem ser obtidos pela dieta ⁽⁵¹⁾.

Um número crescente de estudos indica que o consumo de proteína vegetal pode trazer mais benefícios à saúde, comparativamente à proteína de origem animal, visto que o seu consumo está associado a uma diminuição do risco de obesidade e de doenças crónicas. Para além disso, o consumo exagerado de proteína animal, em quantidades muito superiores ao valor recomendado (i.e. valores recomendados de 0,8 g/kg peso corporal/dia para indivíduos saudáveis em condições normais, e 1,2-1,6g/kg peso corporal/dia para indivíduos com necessidades aumentadas (desportistas, gestação e lactação ⁽⁵⁰⁾), o que é frequente nos países desenvolvidos, exerce efeitos deletérios no organismo, tais como a redução da sensibilidade à insulina e um aumento da excreção de cálcio ^(48,51).

Um plano alimentar variado e equilibrado, que comporte uma diversidade de fontes proteicas na dieta vegetariana e no qual os diferentes aminoácidos são combinados e complementados entre si, permite atingir as necessidades nutricionais relativas a este macronutriente ^(48,50). As melhores fontes proteicas passam pelas leguminosas, derivados da soja (tofu, *tempeh*, bebida vegetal fortificada), frutos secos e sementes ⁽⁴⁸⁾.

Deste modo, deve ter-se especial atenção não só em atingir as recomendações quantitativas, como também as recomendações relativas ao valor biológico da proteína, isto é, a sua qualidade, ao nível da sua digestibilidade e de comportar e satisfazer as necessidades do organismo nos nove aminoácidos essenciais. Em 2013, a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura (FAO) apresentou, assim, um índice atualizado de avaliação proteica alimentar, a

Pontuação de Aminoácidos Indispensáveis Digestíveis (*Digestible Indispensable Amino Acid Score*, DIAAS) ^(48,52,53).

$$DIAAS (\%) = \frac{100 \times (mg \text{ de aminoácido essencial consumido digestível de } 1g \text{ de proteína} - \text{teste})}{mg \text{ do mesmo aminoácido de } 1g \text{ de proteína de referência}} \times (Df)(\%)$$

$Df = \text{digestibilidade real}$

Este cálculo fornece valores mais precisos da quantidade de aminoácidos absorvidos pelo organismo e da respetiva contribuição proteica, em aminoácidos e nitrogénio, para as necessidades fisiológicas, estabelecendo-se uma divisão entre “proteína de excelente qualidade” (DIAAS > 100), estando neste grupo, a título de exemplo, os ovos e as batatas, “proteína de boa qualidade” (DIAAS ≥ 75), integrando neste grupo a proteína de soro de leite e a proteína de soja, e “proteína de fraca qualidade / sem contestação” (DIAAS < 75), estando presentes neste grupo o tremço, milho, fava, aveia, ervilha e arroz ^(52,54). Contudo, o DIAAS tem limitações. Um dos entraves é não considerar o significativo aumento da digestibilidade dos alimentos vegetais quando sujeitos a determinado processamento (por exemplo, aquecimento por cozedura), o qual é frequentemente executado no dia-a-dia, e que se torna relevante tendo em consideração os valores reduzidos de DIAAS para uma multitude de proteínas provenientes dos alimentos de origem vegetal. Alguns autores sugerem que a aplicação deste índice deve ser idealmente evitada no contexto de uma dieta vegetariana ⁽⁵⁵⁾.

É ainda frequente que as proteínas de origem vegetal, comparativamente às proteínas de origem animal, apresentem teores exíguos de lisina e/ou metionina (**Figura 4**), especialmente as proteínas com valor de DIAAS inferior a 75 ⁽⁴⁹⁾.

A FAO, juntamente com a OMS, recomenda uma ingestão diária de lisina de 30mg/kg peso corporal/dia (4,5% de proteína total) e de 10mg/kg peso corporal/dia (1,6% de proteína total) para a metionina ⁽⁵⁶⁾.

As leguminosas tipicamente contêm quantidades inferiores de aminoácidos sulfurados (particularmente metionina), mas quantidades satisfatórias de lisina. O oposto ocorre com os cereais. Assim, no plano diário devem ser combinadas estas duas categorias de alimentos, com o objetivo de suprir as necessidades ao nível dos aminoácidos essenciais ^(50,52).

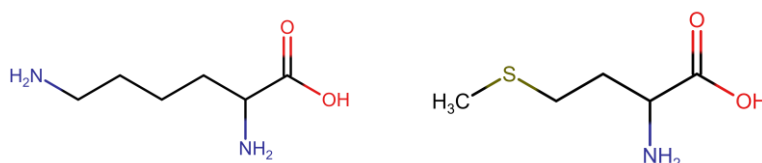


Figura 4. Estrutura molecular da lisina (ácido 2,6-diaminoexanóico) (esquerda) e da metionina

(ácido 2-amino-4-(metilsulfanil)butanóico) (direita).

É de notar que alguns antinutrientes (fitatos, oxalatos, taninos, lectinas, saponinas), habitualmente presentes nas plantas, diminuem a absorção das proteínas, ao exercerem nomeadamente funções de inibidor de protease, o que diminui a atividade de diferentes enzimas proteolíticas (tripsina e pepsina), e de inibidor da amilase ⁽⁵⁰⁾. Alguns dos sintomas mais comuns do consumo excessivo destes compostos são náuseas, cefaleias, distensão abdominal, erupções cutâneas, levando também a várias deficiências nutricionais ⁽⁵⁷⁾. Algumas estratégias de redução da quantidade de antinutrientes presentes passam pela adoção de diferentes técnicas de pré-processamento (a saber, cozedura, demolha, germinação e fermentação) onde, das alterações enzimáticas resultantes, ocorre a hidrólise dos compostos suprarreferidos ^(50,57).

Atualmente, existe um investimento cada vez mais significativo no desenvolvimento de fontes proteicas completas, sustentáveis, que suplementem a dieta, e que apresentem a menor quantidade de antinutrientes ⁽⁵⁰⁾. Algumas apostas biotecnológicas passam pela otimização da fermentação microbiana com o objetivo de aumentar a quantidade de proteína nas bebidas vegetais, e pela produção e comercialização de microalgas, bem como a sua utilização na fortificação de alimentos (nomeadamente cereais). A principal aposta é a spirulina (*Arthrospira* sp), com um perfil muito favorável, de um elevado teor proteico (cerca de 60g/100g ⁽⁵⁸⁾), sendo considerada uma proteína de excelente qualidade e valor biológico ⁽⁵⁹⁾.

1.3.2. Ácidos gordos polinsaturados ω -3 (PUFAs)

Os lípidos absorvidos da dieta, assim como os que fazem parte integrante do organismo, apresentam diversas funções biológicas, tais como sinalização celular, manutenção das estruturas membranares, reserva energética, proteção mecânica e isolamento térmico. Os lípidos dividem-se em ácidos gordos saturados, monoinsaturados e polinsaturados (PUFAs), sendo que estes últimos compreendem as famílias de ácidos gordos omega-6 (ω -6), particularmente o ácido linoleico (LA), e ómega-3 (ω -3), nomeadamente o ácido α -linolénico (ALA) ^(48,50). O LA é convertido em ácido araquidónico (AA), exercendo uma atividade pró-inflamatória nos tecidos. Por outro lado, o ALA, ácido gordo de cadeia curta, é encontrado em todas as plantas, em maior quantidade em sementes de chia, sementes de linhaça e nozes ⁽⁴⁸⁾. Este é convertido em ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido docosahexaenoico (DHA) (**Figura 5**), ácidos gordos de cadeia longa, os quais desempenham uma multitude de ações fisiológicas maioritariamente relacionadas com as suas propriedades anti-inflamatórias (neuroproteção e manutenção da função cognitiva, prevenção de doença cardiovascular, de alguns tipos de cancro, artrite reumatoide e doença inflamatória intestinal) ⁽⁵⁰⁾. O EPA e o DHA podem ainda ser convertidos nos seus respectivos derivados

endocanabinoides, a saber, eicosapentaenoil-etanolamina e docosaexaenoil-etanolamina, os quais exercem, entre outros, efeitos antidepressivos, sendo atualmente considerados como estruturas privilegiadas para o desenvolvimento de novas moléculas com atividade antidepressiva ⁽⁶⁰⁾. O mecanismo de ação provável ainda não se encontra bem estabelecido ⁽⁶⁰⁾.

O ácido linoleico (LA) ⁽⁴⁷⁾ encontra-se abundantemente em muitos alimentos de origem vegetal (nomeadamente no óleo de girassol, muito utilizado na fritura dos alimentos). Os ácidos gordos ω -3 são os de mais difícil acesso na dieta vegetariana (encontram-se maioritariamente nos peixes gordos (ex.: salmão, sardinha), e nas microalgas). É de notar que, não sendo considerados ácidos gordos essenciais, visto que detêm uma via de produção endógena, podem ser considerados indispensáveis, nos casos em que não se obtenham quantidades suficientes do seu precursor, ALA, para satisfazer a sua síntese ⁽⁵⁰⁾.

É de notar que, não obstante, a taxa de conversão de ALA a EPA e DHA é reduzida ⁽⁶¹⁾ (apenas 5% de ALA leva à formação de EPA, e menos de 0,5% no caso de DHA), tornando-se particularmente exígua (redução de 50%) aquando do consumo de elevada quantidade de ácidos gordos ω -6, visto que estes partilham a mesma via enzimática. Para além disso, esta taxa de conversão é ainda influenciada por outros fatores ⁽⁶²⁾, descritos na **Tabela 6**.

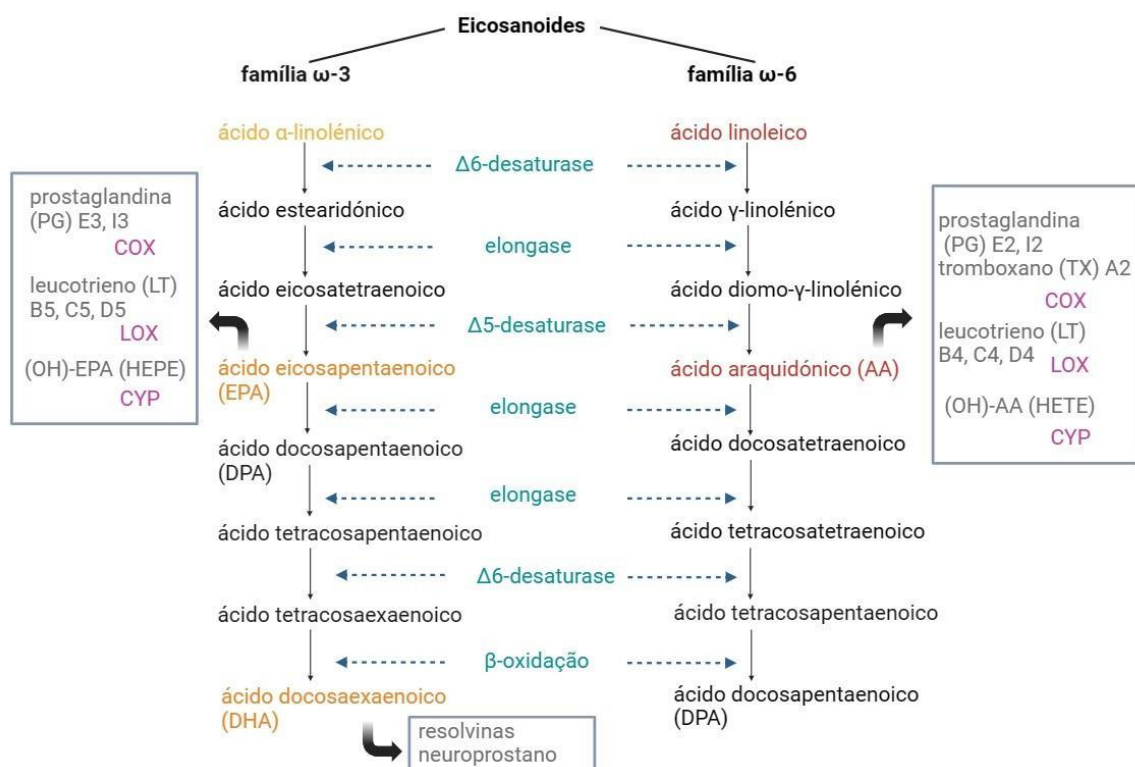


Figura 5. Via de conversão de ácidos gordos ω -3 e ω -6 e seus principais metabolitos, precursores da via da ciclooxigenase (COX), da via da lipoxigenase (LOX) e da vida da monoxigenase do citocromo P-450 (CYP450) ⁽⁶⁰⁾. Adaptado de Kalkman et al. (2021).

Tabela 6. Fatores que influenciam a taxa de conversão de ALA a EPA e DHA ⁽⁶²⁾.

Fator	Impacto na taxa de conversão
Genética	Algumas mutações genéticas levam à diminuição da atividade enzimática da via endógena de produção de EPA e DHA
Hábito tabágico	Diminuição da taxa de conversão
Estado de saúde	As doenças crônicas (diabetes mellitus, hipertensão, síndrome metabólico) levam à diminuição da taxa de conversão
Regime Alimentar	O veganismo encontra-se associado a um aumento na taxa de conversão
Idade	A taxa de conversão encontra-se mais aumentada em jovens adultos
Sexo do indivíduo	A taxa de conversão encontra-se mais aumentada no sexo feminino comparativamente ao sexo masculino
Estado nutricional	A via endógena parece depender de alguns minerais, tais como cálcio, magnésio, cobre, ferro e zinco, bem como de vitaminas, B6, B7 e C. É de notar que alguns destes micronutrientes podem encontrar-se em défice num regime vegetariano. Um regime hipocalórico e/ou hipoproteico, consumo de gorduras trans, excesso de álcool ou cafeína também interferem negativamente na taxa de conversão.

Desta forma, devem ser adotadas estratégias que permitam maximizar a conversão de ALA (mais facilmente obtido num regime vegetariano) em EPA e DHA (**Tabela 7**), não descurando a possibilidade de suplementação nestes micronutrientes ^(62,63).

Tabela 7. Estratégias que maximizam a absorção, produção endógena e obtenção de EPA e DHA ^(62,63).

Estratégias dietéticas e Suplementação	Exemplos
Aumentar o consumo de ALA**	Sementes de chia*, sementes de linhaça e nozes

	*15g de sementes de chia (2 colheres de sopa rasas) contêm 2.9g de ALA **Valores diários recomendados de ALA: 2.6 g/dia (sexo masculino) e 1.6 g/dia (sexo feminino) ^(50,62,63). Não existem recomendações específicas para indivíduos vegetarianos.
Diminuir o consumo de LA	Óleo de girassol, sementes de sésamo
Aumentar o consumo de alimentos fortificados com ω -3 ou DHA	Ovos fortificados com ácidos gordos ω -3 e alimentos fortificados com DHA (bebidas vegetais)
Suplementação de DHA ou DHA+EPA (extraídos de microalgas)	A suplementação torna-se relativamente importante em certas populações, especialmente se seguirem um regime vegetariano: grávidas, mulheres a amamentar, idosos, adultos com doenças crónicas (menor taxa de conversão) e bebés prematuros.

Os ácidos gordos ómega-3 podem ocasionalmente aumentar o risco de hemorragia, especialmente quando combinados com medicação anticoagulante e/ou antiplaquetária. Deve ser avaliada a relação risco-benefício da sua utilização. Também não devem ser utilizados em doentes hepáticos nem em doentes com arritmia ⁽⁶³⁾.

1.3.3. Vitaminas (Vitamina B12, Vitamina D)

Vitamina B12

A cobalamina, ou vitamina B12, é uma molécula hidrossolúvel necessária à síntese dos ácidos nucleicos, eritropoiese, metabolismo da homocisteína, metabolismo lipídico, manutenção da mielinização neuronal e função do sistema nervoso central. É também um cofator na síntese de óxido nítrico, com efeitos significativos na saúde vascular e imunológica ⁽⁴⁸⁾.

Esta vitamina é apenas encontrada em produtos de origem animal (carne (especialmente fígado) e peixe, e, em menor quantidade, ovos, leite). É sintetizada por bactérias, sendo bioacumulada na cadeia alimentar ^(48,64). Posto isto, a sua carência é comum no indivíduo ovo-lacto vegetariano, visto que o consumo de ovos, laticínios e seus derivados, e opções fortificadas (cereais, bebidas e iogurtes vegetais, alternativas análogas à carne, derivados de soja fermentados, levedura nutricional, spirulina) demonstra ser insuficiente ou limítrofes para suprir as necessidades

nutricionais neste nutriente, tornando-se progressivamente mais preocupante no vegetariano estrito. Além disso, alguns tipos de processamento alimentar frequentes, como a pasteurização, diminuem pela metade a quantidade de cobalamina presente nos alimentos ⁽⁵⁰⁾.

Alguns estudos referem que os vegetarianos não suplementados com vitamina B12 possuem níveis mais elevados de homocisteína, com um maior risco de hiperhomocisteinemia, comparativamente aos indivíduos não vegetarianos, sendo considerado um fator de risco de doença cardiovascular ^(65,66), e níveis menores de S-adenosil metionina, essencial para a metilação de proteínas e lípidos.

A carência em vitamina B12 leva a alterações hematológicas, com aparecimento de uma anemia macrocítica megaloblástica, com achados histológicos característicos (corpos de Howell-Jolly, neutrófilos hipersegmentados, leucopenia, plaquetas gigantes) ⁽⁵⁰⁾.

A deficiência em vitamina B12 pode levar vários anos para se instituir no organismo, visto que a maioria deste composto é reabsorvido e continuamente armazenado no fígado ⁽⁴⁸⁾, apresentando-se primeiramente como uma deficiência subclínica, onde se podem detetar níveis elevados de ácido metilmalónico sérico, e observar sintomatologia característica, como fadiga, parestesias, algumas manifestações neuropsiquiátricas, alterações de humor, confusão e problemas de memória. Como estratégia preventiva, todos os indivíduos veganos devem fazer análises hematológicas para deteção precoce da deficiência nutricional ⁽⁴⁸⁾.

A suplementação com vitamina B12 demonstra ser a melhor estratégia para evitar a carência nutricional nos vegetarianos. São recomendadas doses frequentes (3 vezes ao dia) de 2 µg ao invés de uma dose diária superior (50 a 100 µg), visto que a biodisponibilidade e capacidade de absorção diminui em doses superiores ⁽⁵⁰⁾. Estudos também indicam que a biodisponibilidade e estabilidade da vitamina B12 na forma de cianocobalamina é superior, sendo por essa razão a forma mais frequentemente utilizada nos suplementos e alimentos fortificados, contudo, a metilcobalamina demonstra ser a forma mais efetiva da vitamina ⁽⁵⁰⁾.

A utilização de longa duração de agentes redutores da acidez (antiácidos) pode levar à deficiência de vitamina B12 e carência contínua nesta vitamina. Os contraceptivos orais, os aminoglicósidos, os antiepilépticos (fenitoína), o ácido aminosalicílico, as biguanidas (metformina), o cloranfenicol, a colestiramina, os sais de potássio, bem como o dopametilol, também podem reduzir a absorção da cianocobalamina, sendo interações medicamentosas de grau moderado ⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾.

Encontram-se em desenvolvimento algumas estratégias promissoras de obtenção de vitamina B12, tais como a fermentação do tremço (*tempeh* de tremço) e técnicas de cultivo hidropónico, que permite o crescimento das culturas vegetais diretamente em água enriquecida em vitamina B12 ⁽⁵⁰⁾.

Vitamina D

A vitamina D, na forma de ergocalciferol (Vitamina D2) e colecalciferol (vitamina D3), apresenta um papel fundamental na mineralização óssea, por absorção intestinal e aumento da reabsorção renal de cálcio e fósforo séricos. Também exerce funções importantes noutras vias metabólicas celulares e imunológicas, essenciais ao organismo, bem como na manutenção funcional do sistema nervoso e pancreático, tendo uma função considerável na prevenção de uma multitude de doenças crónicas ^(50,70).

A vitamina D obtêm-se primariamente após ativação de um precursor cutâneo (7-desidrocolesterol) pela exposição solar, contudo, parece existir uma deficiência generalizada na população. Vários fatores interferem com a síntese desta vitamina, a saber, a pigmentação da pele, a idade, o tipo vestuário, o estilo de vida e a utilização de proteção solar ⁽⁵⁰⁾.

A vitamina D também se pode obter pela dieta, no entanto, existem poucos géneros alimentícios ricos nesta vitamina (carne, peixe, ostras, leite e gema dos ovos), sendo a maioria de origem animal. Além do referido, a vitamina D presente nos alimentos de origem animal encontra-se na forma D3, apresentando uma maior biodisponibilidade, comparativamente à que se encontra nos alimentos de origem vegetal, que é maioritariamente na forma D2. Desta forma, os indivíduos vegetarianos dispõem de maior dificuldade em suprir as necessidades nutricionais, desenvolvendo um déficit vitamínico ⁽⁵⁰⁾.

Existem alimentos fortificados, especialmente desenvolvidos para os ovo-lacto vegetarianos (ovos, leite, bebidas vegetais, cereais), sendo, assim, o risco referido superior para os indivíduos veganos ⁽⁵⁰⁾.

A deficiência nesta vitamina pode originar raquitismo nas crianças e osteomalacia (perda da mineralização óssea) em adultos. Estudos demonstram que o indivíduo vegetariano possui uma menor mineralização óssea, especialmente na região lombar, comparativamente ao indivíduo não vegetariano ⁽⁷¹⁾.

As estratégias atuais, para o indivíduo vegetariano, passam por reforçar a exposição solar nos meses quentes e por utilizar suplementação de vitamina D, em particular na forma D3 (obtida do desidrocolesterol da lanolina) pela sua maior biodisponibilidade, nos meses frios. É necessário complementar estas estratégias com o consumo de produtos fortificados.

Para o indivíduo vegano, é necessário ter especial atenção à forma de vitamina D a selecionar para a sua suplementação, que é particularmente a D2, obtida do ergosterol de uma levedura ⁽⁷²⁾.

A dose recomendada é de 1500 UI/día (exceto para adultos de idade avançada, onde as necessidades aumentam, sendo a dose recomendada de 2000 UI/dia) ⁽⁷³⁾.

A vitamina D revela ter diversas interações com outros suplementos e alguns medicamentos, a saber, com a vitamina A (antagonista), magnésio (estimulação da síntese de calcitriol (forma ativa

da vitamina D), antiepiléticos (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e primidona; aumento da metabolização da vitamina D e redução da absorção de cálcio), rifampicina e isoniazida (aumento da metabolização da vitamina D), glicosídeos cardíacos (digitálicos) (no tratamento concomitante de vitamina D e cálcio, a hipercalcemia aumenta a toxicidade destes fármacos; os doentes devem ser monitorizados (avaliação regular com eletrocardiograma e dos níveis de cálcio sérico), corticosteróides sistémicos (antagonismo), alguns citotóxicos (actinomicina) e agentes antifúngicos (benzimidazóis) (inibidores da conversão da 25-hidroxivitamina D (calcidiol - [25(OH)D]) em 1,25-dihidroxivitamina D pela enzima renal 25-hidroxivitamina D-1-hidroxilase), diuréticos tiazídicos (aumento da reabsorção tubular de cálcio), resinas de permuta iónica (ex.: colestiramina), laxantes (ex.: parafina) e orlistat, indicado para tratamento da obesidade (redução da absorção gastrointestinal de vitamina D) ⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾.

Algumas estratégias promissoras de obtenção de géneros alimentícios naturalmente ricos nesta vitamina encontram-se em desenvolvimento, a saber, vitamina D3 derivada de vias metabólicas de líquenes e estimulação da síntese endógena de vitamina D2 em cogumelos e levedura *Saccharomyces cerevisiae* por meio de radiação ultravioleta ⁽⁵⁰⁾.

1.3.4. Minerais (ferro, zinco, iodo e cálcio)

1.3.4.1 Ferro

O ferro é um mineral essencial à síntese proteica, oxigenação tecidual, transporte e armazenamento energético, encontrando-se também envolvido noutros processos, tais como o crescimento (interveniente na síntese de hormonas tiroideias), função óssea e do sistema nervoso, e como cofator de enzimas intervenientes em reações de oxidação-redução (ex.: mieloperoxidase, interveniente na função imune) ⁽⁵⁰⁾.

Assim, a deficiência neste mineral pode levar a problemas na reabsorção óssea, diminuição da função imunológica, limitações na atividade física, para além do desenvolvimento de anemia ferropriva ou ferropénica, um tipo de anemia microcítica hipocrómica, onde hematologicamente se tem uma menor concentração de ferritina e maior concentração de transferrina, com baixo índice de saturação da mesma. É a anemia mais comum mundialmente, isto é, tanto nos países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento, estando associada a dietas restritivas (anorexia nervosa) ou não equilibradas, como se pode dar o caso da dieta vegetariana, bem como de outros fatores (ex.: menorragia, úlceras, doença celíaca, doença inflamatória intestinal) ⁽⁵⁰⁾.

A dose diária recomendada de ferro varia entre 11 e 15 mg. É de notar que os indivíduos vegetarianos, de uma forma geral, e aquando de uma dieta vegetariana equilibrada, apresentam valores normais de hemoglobina. Também apresentam consumos superiores de ferro

comparativamente aos indivíduos não vegetarianos. Contudo, o ferro presente nos alimentos de origem vegetal (leguminosas, frutos secos e alguns vegetais de folha verde) encontra-se na forma de ferro não heme (ião férrico (Fe^{3+})), tendo uma menor biodisponibilidade, de 5-10%, comparativamente ao ferro de origem animal, ferro heme (ião ferroso, Fe^{2+}), de 15-30% ⁽⁴⁸⁾. Esta menor biodisponibilidade descrita encontra-se relacionada com a presença concomitante de alguns compostos (fitatos, fibras, polifenóis, taninos) com capacidade inibidora da absorção do ião férrico ⁽⁵⁰⁾. Além disso, o ião cálcio (Ca^{2+}) inibe a degradação dos fitatos e diminui substancialmente a absorção do ferro ^(48,77,78).

Os fitatos, como suprarreferido para a absorção aminoacídica, podem ser eliminados com técnicas de pré-processamento (demolha, cozedura, fermentação e germinação) ⁽⁴⁸⁾.

A absorção de ferro não heme é inversamente proporcional à concentração de ferro no organismo, sendo um mecanismo biológico de compensação e de resposta adaptativa de manutenção de níveis adequados deste mineral, útil nos indivíduos vegetarianos. A título ilustrativo, a capacidade de absorção pode chegar a valores mínimos de 2% em indivíduos com bons níveis de ferro nas reservas, podendo aumentar até 14-23%, um incremento de 10 vezes, em indivíduos que apresentam níveis exíguos de ferro nas reservas hepáticas (principal local de armazenamento) ^(48,50).

Por outro lado, existem compostos que potenciam a absorção do ferro não heme, a saber, a vitamina C (ácido ascórbico), ácidos orgânicos (ácido cítrico, málico, láctico tartárico), ácido eritórbito ou isoascórbico (aditivo alimentar com função antioxidante) ^(48,50), e potencialmente os carotenos ^(77,78). Encontram-se atualmente no mercado cada vez mais opções fortificadas em ferro (sal, açúcar, cereais, leite e derivados) ⁽⁵⁰⁾.

De forma a evitar a anemia ferropriva, as estratégias atuais compreendem a execução de uma dieta equilibrada e bem planeada, visto estar demonstrado que os indivíduos vegetarianos, com uma dieta equilibrada, não apresentam um maior risco de desenvolverem anemia ferropénica relativamente aos indivíduos omnívoros ⁽⁴⁸⁾. É de realçar, e incentivar, não obstante, o consumo de alimentos ricos em compostos potenciadores (ex.: citrinos), evitando a ingestão numa mesma refeição de alimentos que contenham compostos inibidores de absorção do ferro (café, chás, leite, alimentos ricos em fibra, suplementos de cálcio, medicamentos contendo carbonatos, bicarbonato, oxalatos (existentes nomeadamente nos espinafres e nos chás) e fosfatos ^(77,78), em particular nas refeições principais, almoço e jantar. Além disso, a ferritina vegetal, presente na soja e noutras leguminosas, parece ser uma excelente fonte de ferro de fácil absorção (22-34%) ⁽⁴⁸⁾.

No que toca à suplementação, se for estritamente necessária, não deve ser tomada por curto prazo (inferior a 3 meses), mas sim, por um período de tempo mais longo (mínimo 4 meses)),

visto que o incremento nos níveis de hemoglobina é diminuto (2g/dL de hemoglobina a cada 3 semanas) e é necessário renovar as reservas de ferro. A suplementação de ferro deve ser tomada logo pela manhã, (o pH ácido estomacal favorece a absorção), exceto nos indivíduos com alguma contraindicação (ex.: úlcera estomacal). É adequada a toma com um copo de sumo natural de citrinos (ex.: laranja) para auxiliar a absorção.

É de ter especial atenção ao facto desta suplementação não se poder tomar indefinidamente, sendo o mais indicado a monitorização médica. O organismo tem uma capacidade limitada de excreção de ferro, e a exposição a quantidades abundantes pode não ser seguro tendo em consideração a natureza pró-oxidante do mesmo, podendo levar a dano tecidual em vários órgãos ⁽⁴⁸⁾ (coração, fígado, rins e glândulas endócrinas).

O ferro revela ter diversas interações com outros suplementos e alguns medicamentos, a saber, com as tetraciclina, quinolonas, penicilamina (interfere com a absorção digestiva destes fármacos; espaçamento de tomas de 2 a 3 horas), tiroxina (formação de complexo insolúvel de ferro-tiroxina), antiácidos (reduz a absorção de ferro), cloranfenicol (atraso na resposta hematológica de terapia com ferro), metildopa (o sulfato ferroso diminui a absorção deste fármaco, e reduzir o seu efeito hipotensor) ⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾.

Por fim, algumas estratégias promissoras de obtenção de géneros alimentícios fortificados em ferro passam pelo enriquecimento vegetal em ferritina, adição de fitases (degradação do ácido fítico) na panificação, adição de ácido ascórbico na generalidade dos produtos desenvolvidos para vegetarianos como alternativa à carne e a microencapsulação dos potenciadores prévia à sua adição nos alimentos ⁽⁵⁰⁾.

1.3.4.2 Zinco

O zinco (Zn (II)) é um mineral que atua como coenzima em cerca de 300 sistemas enzimáticos (metaloenzimas, hemoproteínas, enzimas nucleares, catalases) envolvidos no crescimento, imunidade, função cognitiva, óssea, regulação da expressão génica, manutenção da cromatina e das membranas biológicas ^(48,82-84).

A deficiência neste mineral é um problema emergente de saúde pública, desenvolvendo-se maioritariamente em indivíduos de idade mais avançada e nos países em desenvolvimento ⁽⁸²⁾. Estima-se que 2 biliões de pessoas estejam em risco de desenvolver doença clínica por deficiência em zinco ⁽⁸²⁾.

Clinicamente, a sintomatologia é mínima, e frequentemente o diagnóstico só é feito quando já se associa a problemas mais severos, como a disfunção imunológica, associada à hemólise característica, disfunção cognitiva e do crescimento, perda de apetite, dermatite, alopecia, cegueira e disfunção endócrina e gastrointestinal ^(48,82,84).

Algumas doenças, como a diabetes e alguns tipos de cancro, e doenças inflamatórias, encontram-se mais prevalentes nos indivíduos adultos com deficiência em zinco. A título de curiosidade, existe uma doença hereditária autossômica recessiva associada à diminuição da absorção de zinco, a acrodermatite enteropática ^(82,83).

O zinco encontra-se em muitos alimentos, geralmente ligado a proteínas. Os alimentos onde este mineral se encontra em maior concentração são as ostras, carnes vermelhas, peixe, leite e derivados, frutos secos, sementes, cereais, leguminosas, tofu e *tempeh*) ⁽⁴⁸⁾.

Os indivíduos vegetarianos, com uma dieta equilibrada, não apresentam um maior risco de desenvolverem deficiência em zinco relativamente aos indivíduos omnívoros ⁽⁴⁸⁾.

Existem mecanismos de regulação homeostática que permitem aumentar a absorção e a retenção deste mineral, o que é benéfico para os indivíduos vegetarianos, mas também grávidas e crianças, que têm necessidades mais elevadas de zinco nesse período da vida ⁽⁴⁸⁾.

A biodisponibilidade do zinco é influenciada pelos mesmos potenciadores e inibidores que a biodisponibilidade do ferro, e as estratégias a adotar são similares ⁽⁴⁸⁾. É de notar, adicionalmente, que os aminoácidos sulfurados (ex.: metionina) também aumentam a absorção de zinco ⁽⁴⁸⁾.

Os cereais refinados apresentam um menor teor de ácido fítico, mas o seu consumo não demonstra ser mais vantajoso à absorção zinco visto que os cereais integrais têm proporcionalmente uma razão fitatos:zinco significativamente menor, por conterem um teor de zinco aumentado. A OMS estabelece a biodisponibilidade em zinco de cada fonte alimentar pela razão fitato/zinco. As dietas vegetarianas têm uma razão fitato/zinco de 5-15:1, apresentando uma biodisponibilidade moderada (30-55%). Quando se aumenta o aporte de cereais, a razão é superior a 15:1, e a absorção de zinco diminui para 15%. Os omnívoros, em contraste, têm uma razão 5:1, com biodisponibilidade de zinco de 50-55% ^(83,84).

A dose diária recomendada de zinco varia entre 10 e 15 mg nos adultos ^(82,83).

O consumo de alimentos fortificados (cereais) e/ou suplementação, nomeadamente na forma de sulfato de zinco, poderá ser necessária em vegetarianos estritos e veganos ⁽⁸²⁾. É de notar que tanto a suplementação de ferro ou de zinco, ou o seu consumo numa mesma refeição, diminuem a absorção do mineral cobre ⁽⁸²⁾.

Alguns medicamentos podem diminuir a absorção deste mineral, tais como os diuréticos, alguns antibióticos, o valproato sódico ^(82,84).

Uma das estratégias futuras é o desenvolvimento de grãos de cereal com reduzida quantidade de fitatos e a biofortificação como alternativa à produção de suplementação a partir de leguminosas, grãos de café, plantas herbáceas, óleos vegetais e chá verde, com a possibilidade de compreenderem um conteúdo significativo de micotoxinas, pesticidas e metais pesados ⁽⁸⁴⁾.

1.3.4.3 Iodo

O iodo é um mineral essencial para a função tiroideia, ao fazer parte das hormonas tiroxina (T4) e triiodotironina (T3), a forma ativa, que atuam ao nível da regulação da atividade metabólica, reprodução, temperatura corporal, crescimento e função do sistema nervoso e muscular.

O iodo não é apenas o principal substrato da glândula da tiroide para a síntese das hormonas tiroideias, mas também influencia diretamente as funções tiroideias específicas, bem como a proliferação celular ^(85,86).

Consequentemente, os grupos populacionais que apresentam necessidades aumentadas neste mineral são as grávidas (o iodo é fundamental para o desenvolvimento neurológico fetal), os bebés e as crianças (desenvolvimento físico e intelectual) ⁽⁴⁸⁾.

Assim, deficiência em iodo pode levar ao desenvolvimento de um grupo de doenças, as “doenças associadas à deficiência em iodo” (*Iodine Deficiency Disorders*, IDD), as quais incluem a hipertrofia da glândula tiroide (bócio), hipotireoidismo, formação de nódulos na tiroide, e, nas crianças, o cretinismo (atraso no desenvolvimento em consequência da exposição gestacional de baixas concentrações de iodo) ⁽⁸⁵⁾.

A dose diária recomendada é de 150 µg para adultos e de 250 µg para gestantes e mulheres a amamentar ⁽⁸⁵⁾.

Os alimentos com o maior teor de iodo incluem o peixe e marisco, as algas marinhas, laticínios e o sal iodado. Existe noutros alimentos, mas em quantidades variáveis ⁽⁴⁸⁾.

O sal marinho, o sal dos himalaia, e o sal utilizado nos produtos processados frequentemente não contém iodo ⁽⁴⁸⁾, sendo isto um entrave para os vegetarianos, especialmente os veganos) ⁽⁸⁵⁾.

Além disso, alguns alimentos, como a soja, os vegetais crucíferos (brócolos, couve-flor) e a batata doce, contêm compostos goitrogénicos (ex.: glucosinolatos) (**Figura 6**), que podem afetar a função tiroideia ⁽⁴⁸⁾. No entanto, não existe uma associação entre o consumo destes alimentos e uma disfunção tiroideia em pessoas saudáveis, com ingestão adequada de iodo ⁽⁴⁸⁾.

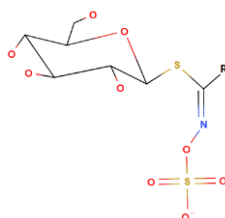


Figura 6. Estrutura molecular geral dos glucosinolatos. R, cadeia variável.

As estratégias atuais para os vegetarianos consistem em preferir a utilização de sal iodado na confecção alimentar, com um consumo ocasional de algas marinhas (evitar a ingestão excessiva de iodo ($> 1000 \mu\text{g} / \text{dia}$)⁽⁸⁵⁾, que também acarreta efeitos deletérios ao organismo, tais como o hipertireoidismo)⁽⁸⁵⁾. Para indivíduos que preferem algo mais prático, a suplementação de iodo extraído de algas marinhas pode ser uma opção viável⁽⁸⁵⁾.

É de notar que estão descritas interações medicamentosas para o iodo⁽⁸⁸⁻⁸⁹⁾, a saber, com diuréticos poupadores de potássio (redução da eliminação de potássio, risco de arritmia cardíaca ou paragem cardíaca; a insuficiência renal é um fator de predisposição para este evento; recomenda-se monitorização dos níveis de potássio e ajuste adequado da dose, mas a associação destes compostos é desaconselhada), sais de lítio (inibição da função tiroideia; maior risco de hipotireoidismo), e fármacos antitiroideos (ex.: propiltiouracil).

É ainda de notar que o iodeto de potássio se encontra contraindicado nos doentes que sofram de bronquite aguda⁽⁸⁷⁾.

1.3.4.4 Cálcio

O cálcio (Ca (II)) é um mineral necessário fundamentalmente à mineralização óssea, detendo igualmente um papel significativo na função muscular, coagulação sanguínea, transmissão nervosa, regulação hormonal, sinalização intracelular e regulação enzimática⁽⁴⁸⁾.

O cálcio é o mineral mais abundante no organismo, sendo que 99% do cálcio se encontra armazenado (estruturas ósseas e dentes) e apenas 1% se encontra ao nível plasmático⁽⁵⁰⁾.

A dose diária recomendada para este mineral é de 1000 a 1300 mg⁽⁹⁰⁾. Os alimentos com maior teor de cálcio são o leite e seus derivados, os vegetais crucíferos, os frutos secos e as leguminosas⁽⁵⁰⁾.

A cada ano, estima-se que 9 milhões de pessoas sofram fraturas devido ao desenvolvimento de osteoporose⁽⁹¹⁾.

A dieta vegetariana é uma dieta rica em fitonutrientes anti-inflamatórios, nomeadamente carotenoides e flavonoides. O seu consumo encontra-se associado a uma melhoria da densidade mineral óssea e um menor risco de fraturas ósseas⁽⁴⁸⁾.

No entanto, observa-se uma ingestão ligeiramente inferior de cálcio (menos 25%) nos indivíduos vegetarianos, bem como uma menor densidade óssea e um maior risco de fratura, comparativamente aos não vegetarianos^(48,50). É de notar que o organismo possui mecanismos de compensação à ingestão reduzida de cálcio. Estes passam por um aumento na absorção e diminuição da excreção urinária⁽⁴⁸⁾.

Tal como o que acontece para vários minerais, e que se encontra suprarreferido, a absorção do cálcio é influenciada negativamente por diversos fatores, tanto fisiológicos, a saber, idade,

gravidez, lactação, como a presença de antinutrientes (oxalatos e os fitatos) (**Tabela 8**) e de potenciadores da sua excreção nos alimentos (consumo excessivo de sódio (o sódio e o cálcio partilham sistemas de transporte no túbulo proximal renal), proteína (especialmente a proteína animal e a proteína rica em aminoácidos sulfurados (diminuição da reabsorção tubular e maior excreção por aumento da acidez da urina), cafeína, e fósforo (ex.: ácido fosfórico presente nos refrigerantes⁽⁹¹⁾), estando naturalmente associado a dietas desequilibradas e com elevado consumo de produtos processados.

É de notar que, como anteriormente referido, os antinutrientes, nomeadamente os oxalatos, podem ser diminuídos nos alimentos por cozedura.

Tabela 8. Quantidade (%) de cálcio absorvida (QCa) considerando os grupos alimentares consumidos pelos indivíduos vegetarianos ^(48,50,91)

Grupos Alimentares	QCa (%)
Vegetais pobres em oxalatos (vegetais crucíferos: couve, repolho, brócolos)	50-60%
Leite e seus derivados	32%
Produtos derivados de soja (tofu, bebida vegetal)	32%
feijão, amêndoas, <i>tahini</i> (pasta de sésamo), e figos	20-25%
Vegetais ricos em oxalatos (espinafres, acelga suíça)	5%

As estratégias atuais de obtenção da dose recomendada de cálcio por vegetarianos passam pela integração, num plano equilibrado, de cereais, leites e bebidas vegetais fortificados, que muitas vezes também se encontram fortificados com vitamina D para uma absorção efetiva deste mineral. Alguns derivados de soja já se encontram igualmente fortificados com cálcio.

Além do referido, nas refeições de maior aporte de cálcio, devem selecionar-se com maior regularidade, no desenho de uma dieta equilibrada, alimentos que sejam mais pobres em antinutrientes, ou utilizar-se técnicas de diminuição desses compostos ^(48,50).

A suplementação com sais de cálcio pode ser igualmente uma opção a considerar.

Algumas estratégias promissoras passam pela utilização de culturas mistas bacterianas (ex.: mistura de *Lactobacillus acidophilus* e *Lactobacillus plantarum*; *Streptococcus thermophilus* e *Bifidobacterium infantis*; *Saccharomyces boulardii* e *Lactobacillus plantarum*) nos processos fermentativos de eliminação do ácido fítico, saponinas (nomeadamente as da soja) e inibidores de

tripsina, que mostram melhores resultados comparativamente à utilização de monocultura. Outra estratégia a aplicar num futuro próximo consiste na incorporação de spirulina em vários produtos alimentares, para além do seu consumo regular, visto que o seu conteúdo em cálcio ultrapassa substancialmente o do leite de vaca, contendo praticamente o dobro da quantidade deste mineral ⁽⁵⁰⁾.

1.4 Conclusão - Papel do Farmacêutico

As dietas vegetarianas, quando equilibradas, e com as necessidades atendidas ao nível dos macro e micronutrientes, parecem apresentar diversos benefícios para a saúde.

Contudo, algumas deficiências são mais comuns na população vegetariana, e o plano alimentar deve considerar o valor biológico proteico, bem como a presença de inibidores e de potenciadores de absorção, especialmente para alguns minerais. Em alguns casos, a suplementação pode ser uma boa opção.

Os profissionais de saúde, incluindo o farmacêutico, devem procurar familiarizar-se com a pesquisa e desenvolvimentos atuais nesta área, considerando a tendência atual crescente na adoção da dieta vegetariana, com a finalidade de se capacitarem como agentes de informação fiável, baseada na evidência, aptos para breves elucidações de dúvidas nutricionais, principais alimentos a consumir para suprir cada necessidade nutricional, e esclarecer acerca de alterações ao plano dietético com o propósito de aumentar a absorção de cada nutriente, considerando e respeitando sempre cada situação como individual e única no que toca a preferências alimentares, atitudes culturais e religião ^(48,85).

Torna-se também da competência do farmacêutico saber encaminhar, e quando encaminhar, o indivíduo vegetariano a um agente de saúde mais especializado ⁽⁴⁸⁾ (nomeadamente o nutricionista), o que contribui para a relação entre os profissionais de saúde, o bem-estar do utente e a melhoria dos resultados em saúde.

Tema 2 – Retinoides tópicos no tratamento da acne vulgar

1. Etiologia, evolução e classificação da acne vulgar

A acne vulgar é uma afeção cutânea da unidade pilossebácea, de etiologia multifatorial e caráter autolimitado, afetando principalmente as zonas da pele com maior densidade de glândulas sebáceas, como a face, o tórax e a parte superior das costas. É uma patologia dermatológica muito frequente, desenvolvendo-se principalmente na adolescência (13 a 19 anos), afetando 90% de indivíduos do sexo masculino e 80% do sexo feminino, podendo, e mais frequentemente no sexo feminino, persistir após os 25 anos ⁽⁹²⁻⁹⁶⁾.

Caracteriza-se por processos obstrutivos (produção excessiva de sebo, hiperqueratinização folicular, com formação de comedões abertos e fechados) e/ou inflamatórios (colonização e proliferação de estirpes bacterianas específicas (*Cutibacterium acnes*, anteriormente designado de *Propionibacterium acnes*), associada a lesões inflamatórias (pápulas, pústulas, nódulos e quistos)) ⁽⁹²⁻⁹⁶⁾, dando lugar a um quadro dermatológico complexo e polimorfo, o qual se pode dividir em quatro categorias, mediante o grau de complexidade da patologia (**Tabela 9**).

Tabela 9. Classificação da acne por grau de complexidade da patologia

Classificação da acne	Lesões cutâneas observadas
Grau I*	Comedões
Grau II*	Comedões, pápulas e pústulas superficiais
Grau III	Pápulas e pústulas profundas, podendo-se observar nódulos
Grau IV	Nódulos e quistos

* 70% dos casos de acne são caracterizados pelo grau I ou grau II de complexidade.

2. Fatores de risco

Existe uma multitude de fatores associados ao desenvolvimento da acne, a saber, alterações hormonais (puberdade, menstruação), pH da pele mais elevado, utilização de produtos cosméticos comedogénicos, consumo excessivo de alimentos ricos em açúcares ou de elevado índice glicémico, stresse, fatores hereditários, algumas patologias relacionadas com o aumento dos níveis de hormonas androgénicas (síndrome do ovário poliquístico ou diabetes), utilização de alguns medicamentos (glicocorticóides tópicos (acne aparece na zona de aplicação, após semanas

ou meses) ou sistêmicos, hormona adrenocorticotrópica ou corticotropina (ACTH), esteróides andrógenos anabólicos (danazol), antituberculosos (isoniazida), antiepilépticos (fenitoína, fenobarbital) e contraceptivos orais). Alguns fatores ocupacionais incluem a exposição a óleos industriais e alcatrão ^(93,95,97,98).

3. Principais complicações

Com a utilização de tratamento adequado, a acne geralmente apresenta um bom prognóstico. Contudo, algumas complicações, como efeitos psicológicos (ansiedade, depressão, baixa autoestima) podem desenvolver-se, associados à aparência, tanto das lesões, como das cicatrizes, que podem tornar-se desfigurantes e permanentes ⁽⁹³⁾.

Outras complicações passam pela acne fulminante, acompanhada de nódulos de maiores dimensões, úlceras e crostas hemorrágicas, que pode até advir de um processo fisiológico reacional à terapêutica com isotretinoína, e a foliculite Gram-negativa, que pode advir de utilização, por longos períodos de tempo, de antibioterapia sistémica, nomeadamente tetraciclina, para a acne ⁽⁹³⁾.

4. Recomendações não farmacológicas

Algumas medidas não farmacológicas podem ser adotadas com a finalidade de minimizar o risco do aparecimento desta patologia ^(96,99), encontrando-se evidenciadas na **Tabela 10**.

Tabela 10. Principais medidas não farmacológicas a adotar na prevenção ou minimização do aparecimento das lesões acneicas ^(96,99)

Lavar diariamente a face com produto específico para acne (pH neutro ou ligeiramente ácido, com tensoativos sintéticos), evitar o uso de sabonetes, que tendem a ter um pH elevado, irritando e secando mais facilmente a pele

Evitar a utilização de produtos cosméticos (hidratante, maquilhagem) de base oleosa e de preparações comedogénicas; preferir formulações mais fluidas (géis)

Evitar ir dormir com produtos colocados na face, a cosmética deve ser retirada todas as noites

Aquando do aparecimento, evitar tocar nas lesões

Utilizar proteção solar diária

5. Opções terapêuticas

As opções terapêuticas disponíveis e indicadas para cada caso dependem do grau de severidade, idade do doente, preferências (permite melhorar a adesão à terapêutica), e historial de tratamentos prévios. Estes tratamentos podem, assim, atuar a vários níveis fisiopatológicos, a saber, na maior produção de sebo, inflamação, proliferação de *C. acnes* ou na maior produção de hormonas androgénicas ^(93,102,103).

As abordagens disponíveis incluem os agentes tópicos (ex.: clindamicina, eritromicina, peróxido de benzoílo, ácido azelaico, retinoides tópicos), os antibióticos sistémicos (tetraciclina (doxiciclina, minociclina) e macrólidos (eritromicina, azitromicina)), os agentes hormonais (espironolactona) e a isotretinoína oral ^(93,102,103).

Atualmente, os retinoides tópicos são os agentes basilares da terapêutica da acne ligeira a moderada (grau I e grau II), com ou sem associação com o peróxido de benzoílo ou antibióterapia tópica, sendo fortemente recomendados nas orientações técnicas de tratamento desta patologia ⁽⁹²⁾.

6. Os retinoides

Os retinoides são compostos orgânicos lipossolúveis derivados da vitamina A (retinol). Alguns exemplos encontrados na natureza são o retinaldeído e o ácido retinoico, sendo também os metabolitos do retinol. Estes compostos desempenham um papel fundamental na função imunitária, visão, reprodução (desenvolvimento embrionário, por ativação da transcrição génica em vários processos), comunicação celular e diferenciação ⁽⁹⁴⁾.

A vitamina A é obtida da dieta, tanto na forma de retinol como na forma de carotenoide, sendo primeiramente armazenada no fígado. Os queratinócitos posteriormente convertem e armazenam a maioria da vitamina A na forma de ésteres de retinilo ⁽⁹⁴⁾.

Os retinóides tópicos são obtidos maioritariamente por síntese química, e exercem uma multitude de ações ao nível da pele acneica, um órgão responsivo a retinoides, absorvendo-os rapidamente. Os efeitos incluem a normalização da queratinização folicular e da desagregação queratinocítica, o que promove a diminuição da formação de comedões e a comedólise ⁽⁹²⁻⁹⁴⁾.

Alguns efeitos indiretos dos retinoides envolvem a inibição da migração leucocitária, da produção de citocinas e do metabolismo do ácido araquidónico (ácido gordo pró-inflamatório) ⁽⁹²⁻⁹⁴⁾.

Os retinoides são metabolizados intracelularmente a ácido retinoico, a forma ativa, o qual se liga à proteína de ligação ao ácido retinoico citosólica (CRABP), sendo posteriormente transportado até ao núcleo, onde, por ligação ao recetor do ácido retinoico (RAR) ou recetor X retinoide (RXR), dá-se a heterodimerização destes receptores, levando à sua ligação específica a elementos responsivos a ácido retinoico (RAREs), localizados na região promotora, ocorrendo a transcrição

dos respectivos genes responsivos. Estes vão exercer uma multitude de funções relacionadas com o processo de crescimento, diferenciação celular e apoptose, o que, em parte, se relaciona com os efeitos anteriormente referidos e pretendidos, ao nível do queratinócito (**Figura 7**).

É de notar que os retinoides tópicos, compostos sintéticos, ligam-se a subtipos específicos de receptores, o que produz variação no mecanismo de ação e nos efeitos produzidos ^(92-94,104).

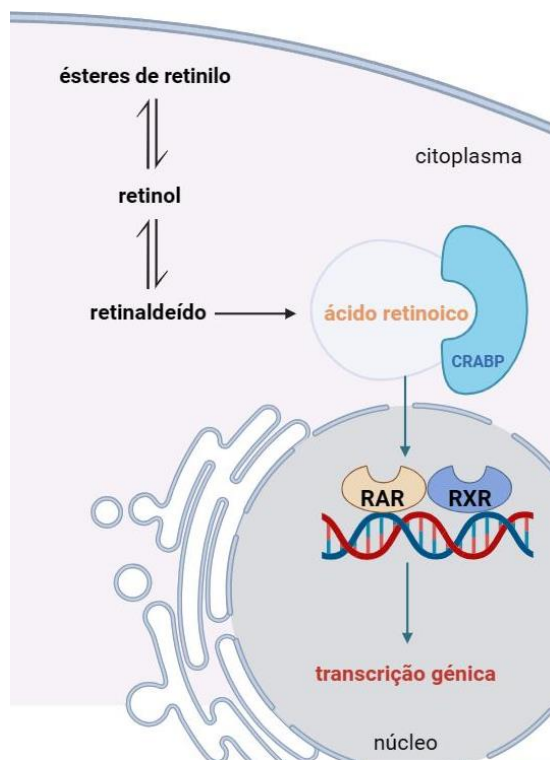


Figura 7. Metabolitos do retinol. CRABP: proteína de ligação ao ácido retinoico celular, RAR: recetor do ácido retinoico, RXR: recetor X retinoide.

Na ausência de ligandos, os RARs e RXRs dimerizados ligam-se a correpressores, o que leva à condensação da cromatina por meio de desacetilação de histonas, o que impossibilita a transcrição génica ⁽⁹²⁻⁹⁴⁾.

É de notar que, na presença de ligandos como o ácido retinoico, essencial para uma multitude de processos biológicos, ocorre uma dissociação do recetor ao correpressor ⁽⁹²⁻⁹⁴⁾.

7. Recetor do ácido retinoico (RAR) e recetor X retinoide (RXR)

Os compostos retinoides ligam-se, principalmente, a dois tipos receptores, ao RAR (recetor de ácido retinoico) e ao RXR (recetor X retinoide).

Os receptores RAR encontram-se na epiderme, estando envolvidos em processos de diferenciação e proliferação celular. Assim, os retinoides que têm uma maior afinidade para estes recetores

apresentam uma maior efetividade no tratamento da acne vulgar, visto que, fisiopatologicamente, esta envolve um processo característico e anormal de diferenciação celular (92,94,105).

Por outro lado, os receptores RXR podem encontrar-se distribuídos por vários órgãos, estando envolvidos em processos de apoptose, contudo, apenas possuem capacidade, no geral, de se ligarem aos derivados naturais da vitamina A (9-cis ácido retinoico), também denominados por rexinoides, enquanto que os RAR possuem capacidade de ligação a todos os derivados retinoides. Os retinoides que têm uma maior afinidade para estes receptores, como é o caso da acitretina, apresentam uma maior efetividade no tratamento da psoríase (92,94).

Estes receptores subdivide-se em classes, a saber, classe 1 e classe 2, e em subtipos estruturais, a saber, α , β , e γ . Os retinoides tópicos apresentam diferentes afinidades para os vários subtipos, o que parece resultar nas duas diferenças ao nível da potência, efetividade e tolerabilidade, contudo, os mecanismos ainda não se encontram estabelecidos (92,94,105).

As isoformas principais de cada recetor, bem como a sua distribuição no organismo, encontram-se apresentadas na **Tabela 11**.

Tabela 11. Isoformas principais do recetor RAR e RXR (92,94)

RAR α	amplamente distribuído por todas as camadas da pele
RAR β	predomina na derme, sendo também encontrado em órgãos (cérebro, fígado e rim)
RAR γ	isoforma mais comum da epiderme (maior interesse dermatológico)
RXR α	encontrado nos órgãos vitais (fígado, pulmão, rins)
RXR β	distribuição ubíqua por todo o organismo
RXR γ	distribuído pelo tecido muscular (esquelético e cardíaco), e cérebro

Os receptores RAR e RXR, a fim de exercerem atividade biológica, apresentam-se na forma dimerizada (RAR-RXR, RXR-RXR, RXR-outro recetor nuclear). É de notar que o RAR apenas possui capacidade de formar um heterodímero com o RXR, enquanto que o RXR pode formar homodímeros (RXR-RXR) e heterodímeros tanto com o RAR como com outros recetores da mesma família (recetor nuclear da vitamina D3 e recetores nucleares das hormonas tiroideias), sendo ativadas as vias fisiológicas do recetor ao qual o RXR se encontra unido (92,94,105).

8. História e racional por detrás do desenvolvimento dos retinoides

Em 1971, foi aprovado, pela FDA, o primeiro retinoide de aplicação tópica com indicação para a acne vulgar, a tretinoína em solução a 0.05%.

Posteriormente, novos retinoides foram sendo desenvolvidos e atualmente encontram-se comercializadas quatro classes destes compostos, que se distinguem tendo como base as modificações realizadas na estrutura molecular e a seletividade destes compostos às várias isoformas existentes dos receptores (**Tabela 12**) ^(92,94,106).

8.1. 1ª Geração

A primeira geração de retinoides é composta pela tretinoína, também denominada por ácido retinóico totalmente trans (ATRA), a isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico, retinoide utilizado por via oral) e a alitretinoína (ácido 9-cis-retinóico, contudo, é apenas utilizado no tratamento do sarcoma de Kaposi), seus isómeros. Todos estes três compostos podem também ser gerados pela metabolização intracelular do retinol ^(92,94,106).

8.1.1. Tretinoína

Além das propriedades irritantes cutâneas inerentes à tretinoína, a primeira formulação continha, de notar, um veículo hidroalcoólico, que aumentava imensamente estes efeitos. Além disso, nesta época verificou-se a fotolabilidade da tretinoína, impedindo o seu uso durante as horas de exposição solar. Também se verificou que, na presença de peróxido de benzoilo, frequentemente utilizado na terapêutica da acne, esta era oxidada ^(92,94,106).

Atualmente, existem diversas formulações comercializadas (cremes, géis) contendo tretinoína, sendo ainda um dos retinoides mais custo-efetivos ^(92,94,106).

Quimicamente, a sua cadeia lateral longa de polieno dá flexibilidade molecular e permite a adoção de múltiplas configurações, algumas das quais parecem permitir a ligação a receptores diferentes do seu alvo terapêutico na acne ^(92,94,106).

8.2. 2ª Geração

Na segunda geração de retinoides encontra-se a acitretina, um composto monoaromático, não para o tratamento da acne, mas para o da psoríase. Ao nível das modificações moleculares, a substituição do ciclohexeno por um benzeno, que aumentou a lipofilicidade desta molécula, permitiu aumentar a sua biodisponibilidade, e, por essa razão, a acitretina é utilizada por via oral ^(92,94).

8.3. 3ª Geração

O adapaleno e o tazaroteno são os retinoides que compõem a terceira geração. Ambos se utilizam como primeira linha no tratamento do acne leve a moderado.

A sua estrutura molecular foi modificada, substituindo-se a cadeia lateral de polieno por estruturas aromáticas, que conferem rigidez, e, conseqüentemente, estabilidade e mais seletividade ^(92,94,107).

8.3.1. Adapaleno

Em 1996, foi aprovada a primeira formulação com adapaleno tópico, na concentração de 0.1%. Ao contrário do que acontece com a tretinoína, o adapaleno não é degradado pela luz solar, e é estável na presença de peróxido de benzoílo. Contudo, por regra, tende-se a manter a sua aplicação, e a dos restantes retinoides, no período noturno ^(92,94,107).

8.3.2. Tazaroteno

Em 1997, pouco tempo depois de ser comercializada a primeira formulação de adapaleno, é aprovada uma formulação contendo um novo retinoide, o tazaroteno, a 0.1% ^(92,94).

Este retinoide é um pró-fármaco, com uma porção de éster de etilo, onde posteriormente, é hidrolisado a ácido tazaroténico no interior celular ^(92,94).

Também o tazaroteno, tal como o adapaleno, é fotoestável ^(92,94).

Analisando efeitos produzidos por esta geração, sabe-se que o adapaleno apresenta uma melhor tolerabilidade cutânea, contudo, é menos efetivo, enquanto que o tazaroteno é o mais efetivo no tratamento da acne, mas é o que apresenta mais efeitos adversos cutâneos ^(92,94).

A título de curiosidade, ao nível das indicações terapêuticas do tazaroteno, além de ser utilizado na acne vulgar, é também o único retinoide aprovado para o tratamento da psoríase. Após a sua hidrólise intracelular, e ligação aos RARs, são expressos genes que intervêm na inflamação e proliferação celulares, que são características desta patologia ^(92,94,108,109).

8.4. 4ª Geração: Trifaroteno

Na quarta geração tem-se o trifaroteno, aprovado em 2019 para o tratamento da acne vulgar, o retinoide mais recente, e único desta classe. É um agente altamente seletivo para os recetores RAR- γ , e encontra-se comercializado em creme, na concentração de 0.005% ^(92,94,110).

Encontra-se indicado para a acne facial, e também do tronco na presença de comedões, pápulas e pústulas. Observa-se um baixo risco de absorção sistémica com o seu uso ^(92,94,110).

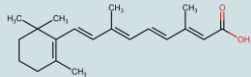
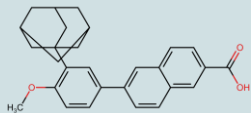
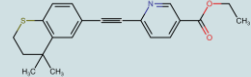
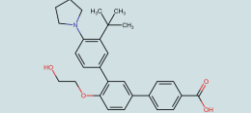
A nível molecular, foi estruturado de forma a permanecer estável nos queratinócitos e, por outro lado, a ser rapidamente metabolizado aquando de possível absorção sistémica, evitando-se a acumulação no tecido adiposo ^(92,94,110).

Uma desvantagem é o preço, sendo bastante mais dispendioso que os anteriores. Outra consideração é que, mesmo apresentando uma alta seletividade para os recetores RAR- γ , parece ainda não revogar os efeitos adversos cutâneos típicos ^(92,94,110).

Como é ainda recente no mercado, encontra-se sujeito a seguimento rigoroso adicional ^(111,112).

Tabela 12. Retinol e retinoides de síntese aprovados para o tratamento da acne ⁽⁹⁴⁾

Adaptado de Motamedi M. et. al; (2021)

Retinoide	Estrutura molecular	Tempo de semi-vida plasmático	Recetor
Tretinoína (1 ^a G)		naturalmente presente no plasma	(+) RAR α , RAR β , RAR γ
Adapaleno (3 ^a G)		7-51 horas (gel)	(+) RAR β , RAR γ
Tazaroteno (3 ^a G)		18 horas (gel/creme)	(+) RAR α , RAR β , RAR γ
Trifaroteno (4 ^a G)		2-9 horas	(+++) RAR γ

9. Estratégias utilizadas, ou que se encontram em desenvolvimento, para melhorar a tolerabilidade dos retinoides e a adesão à terapêutica

Os efeitos adversos cutâneos, anteriormente mencionados, são mais incidentes nas primeiras semanas e acredita-se que isto resulte do processo de regulação da descamação epidérmica. Geralmente desaparecem com o tempo de tratamento, normalmente ao fim de 2 semanas ⁽⁹²⁻⁹⁴⁾. É de notar que a tolerabilidade é um fator de impacto muito significativo nesta terapêutica, que se associa frequentemente à não adesão e não cumprimento do tratamento.

Outros fatores que podem influenciar a tolerabilidade incluem a duração da exposição, frequência de uso, o modo de aplicação, a exposição solar, uso de hidratantes e uso concomitante de outros medicamentos tópicos ^(92,94,103).

Desta forma, foram desenvolvidas várias abordagens, tendo em consideração o impacto que a diminuição da exposição ou a utilização de outros veículos pode ter na melhoria da tolerabilidade cutânea a estes compostos ⁽⁹²⁾.

9.1. Terapia de Curto Contacto

Uma das abordagens desenvolvidas é a terapia de curto contacto, onde se realiza a lavagem da zona de aplicação após um determinado período de tempo, geralmente 30 a 60 minutos, e especialmente nas primeiras semanas de tratamento, onde, como já abordado, a irritação cutânea é superior ⁽⁹²⁻⁹⁴⁾. Assim, há uma diminuição do tempo de exposição ⁽⁹²⁻⁹⁴⁾. Para o caso do tazaroteno, nesta abordagem, recomenda-se uma aplicação diária com duração máxima de 5 minutos. Assim, há uma diminuição do tempo de exposição, e alguns estudos mostraram uma melhoria da tolerabilidade ⁽⁹²⁻⁹⁴⁾.

9.2. Aplicação não-diária

Outra opção é a realização de uma aplicação 2 a 3 vezes por semana, seguindo-se, assim, uma abordagem não diária, que permite uma diminuição da frequência de exposição ⁽⁹²⁻⁹⁴⁾. Alguns estudos mostram resultados satisfatórios com Tazaroteno ⁽⁹²⁾.

9.3. Formulação com veículos alternativos

A formulação com veículos alternativos surge com o intuito de permitir uma exposição gradual e direcionada ao local pretendido (unidade pilossebácea), evitando-se, assim, zonas de acumulação de retinoide tópico. Permite, ainda, uma melhor absorção e, com os desenvolvimentos promissores do ano 2018 e 2019, pode adicionalmente obter-se formulações com propriedades hidratantes e emolientes, o que, no global, minimiza significativamente os efeitos adversos experienciados na utilização dos retinoides tópicos ⁽⁹²⁾ (**Tabela 13**).

Tabela 13. Veículos existentes e veículos promissores nas formulações de retinoides tópicos ⁽⁹²⁾

Sistema de Entrega de Microesponja (MDS)	Poliol- -pré-polímero-2 (PP2)	Micronização e Tecnologia de Emulsão Polimérica
Constituído por microesferas em camada polimérica (diâmetro de 5 a 300 µm), onde se retêm os componentes ativos, libertando-os na superfície cutânea de forma controlada e por resposta a alteração de pH, elevação de temperatura ou fricção Vantagens: maior estabilidade, minimização da irritação local por aprimoramento do sistema de distribuição do fármaco, evitando-se zonas de alta concentração de deposição (<i>dumping</i>), redução do sebo por absorção do mesmo por parte do sistema polimérico	Uma formulação em gel de polímero (PP2), que permite uma entrega controlada e uniforme da tretinoína (único fármaco testado), evitando que a pele seja abruptamente exposta a estes compostos. Vantagens: minimização de todos os efeitos adversos cutâneos	Micronização: As micropartículas de tretinoína (diâmetro < 10 µm) e os componentes hidratantes adicionados à formulação são dispersos numa matriz polimérica em forma de favo, o que permite uma distribuição uniforme dos componentes. Emulsão Polimérica: Permite a libertação simultânea das substâncias ativas e de agentes emolientes e hidratantes a partir de uma matriz em rede tridimensional Vantagens: minimização de todos os efeitos adversos cutâneos, melhor acesso à unidade pilosebácea, entrega controlada do retinoide e de compostos hidratantes, permitem trabalhar com doses mais baixas de ativos, mantendo a mesma eficácia
Tretinoína em gel 0.04% e 0.1%, aprovadas em 1997 pela FDA, foram formuladas com MDS	Tretinoína em gel 0.025%, aprovada em 1998 pela FDA, foi formulada com PP2	Tretinoína loção 0.05%, aprovada em 2018 pela FDA, foi formulada com recurso a micronização - <u>nota</u>: demonstrou ser tão eficaz como a tretinoína em gel 0.1%, aprovada em 1997 pela FDA, formulada com MDS; Tazaroteno loção 0.045%, aprovada em 2019 pela FDA, foi formulada com recurso a emulsão polimérica

Uma área em crescimento é a do desenvolvimento de novas terapias eficazes, que juntam outras substâncias ativas, aprovadas para o tratamento da acne, e combinam, numa mesma formulação, os retinoides tópicos, o que totaliza uma atuação multimodal e, eventualmente, completa, em diferentes vias fisiopatológicas (nomeadamente inflamação, inibição da proliferação de *C. acnes*, comedólise). Esta abordagem, além de permitir uma maior adesão à terapêutica, por ser aplicado apenas um produto, pode, no futuro, diminuir a necessidade de tratamentos sistêmicos concomitantes, o que reduz os efeitos adversos por essa via ^(92,94).

A título de curiosidade, o desenvolvimento de um gel de minociclina e derivado retinoide mostrou, recentemente, resultados promissores, e algumas combinações (tretinoína e clindamicina, adapaleno e peróxido de benzoílo) já se mostram efetivas ^(92,94,113).

10. Retinoides sujeitos a receita médica *versus* retinoides cosméticos

A principal diferença entre os retinoides sujeitos a receita médica e os retinoides cosméticos reside na sua indicação terapêutica, como consequência da potência.

Os retinoides cosméticos passam pelos ésteres retílicos e retinol, que são menos potentes, e retinaldeído, que é mais potente, considerando que é apenas sujeito a uma conversão subsequente, com formação de ácido retinoico, forma ativa, que atua na despigmentação, melhora a textura da pele e reduz as rugas do tipo I (linhas finas). A principal indicação para a utilização de retinoides cosméticos é, assim, o fotoenvelhecimento ^(92,94,114).

Por outro lado, a tretinoína, e os restantes retinoides tópicos previamente abordados, são sujeitos a prescrição médica.

A tretinoína é o único retinoide tópico com indicação para o fotoenvelhecimento e linhas finas. O mecanismo de ação é bimodal, mas sinérgico. Primeiramente, a tretinoína bloqueia o fator de transcrição da proteína ativadora 1, o qual exerce ação pró-inflamatória e ativa metaloproteinases da matriz extracelular, que degradam o colagénio, estando isto também associado, nomeadamente, à formação de cicatrizes acneicas. Assim, a tretinoína atua de forma a inibir a degradação do colagénio. Por outro lado, a aplicação deste retinoide induz a síntese do colagénio por levar a um aumento da expressão de pró-colagénio do tipo 1 ^(94,106).

11. Cuidados a ter na dispensação clínica de retinoides tópicos

Na dispensação clínica, deve informar-se o utente que inicia um retinol tópico de que deve aplicar o tratamento uma vez por dia (ocasionalmente pode dar-se o caso de tratamentos que são de aplicação não-diária, contudo, a frequência tende, na generalidade, a aumentar para uma aplicação a cada 24 horas), em pele não húmida, de preferência à noite, em especial se o

retinoide for a tretinoína, devido à sua fotolabilidade. A aplicação do medicamento deve cobrir toda a área afetada uniformemente, e nunca as lesões individualmente, em camada fina. De forma prática, uma porção no formato de uma ervilha é suficiente para cobrir a face na totalidade (93,94).

Se tiver tratamento concomitante com peróxido de benzoílo, não devem ser aplicados de forma simultânea, especialmente se o retinoide tópico for a tretinoína, pois esta é rapidamente oxidada. Idealmente, nestas situações, deve ser aplicado o peróxido de benzoílo de manhã, e posteriormente a tretinoína à noite (94).

Nos indivíduos intolerantes a retinoides, a utilização de ácido salicílico tópico é uma das alternativas recomendadas, existindo outras, envolvendo nomeadamente a antibioterapia oral (93,94).

O utente deve ser informado dos principais efeitos adversos que se podem manifestar no decorrer do tratamento, tais como ardor, prurido, eritema, descamação, secura, irritação, descamação e sensibilidade à luz solar no local de aplicação. Não obstante, é fundamental aconselhar o utente da necessidade de proteção solar e de hidratação facial, com produtos não comedogénicos (92-96). Os cremes hidratantes devem ser aplicados meia hora depois da aplicação do tratamento retinoide. A fotoproteção deve ser diária e reaplicada várias vezes ao longo do dia.

É imprescindível informar, no caso de ser uma utente, dos efeitos teratogénicos associados ao uso de retinoides, não sendo, por isso, recomendados durante um planeamento de gravidez ou já durante uma gravidez. A utente deve utilizar medidas de contraceção aquando deste tratamento (92-103). Os retinoides tópicos têm uma absorção sistémica nula ou reduzida. Alguns estudos reportaram, para a tretinoína e adapaleno, teratogenicidade no primeiro trimestre de gravidez. Assim, é recomendado evitar a sua utilização durante a gravidez (93,94).

Na utilização de retinoides tópicos aquando da amamentação, as recomendações passam por evitar a aplicação destes medicamentos em área cutânea ampla, especialmente se o retinoide utilizado for o tazaroteno, devendo a área de aplicação não passar dos 20% da superfície corporal total. As mães devem lavar muito bem as mãos posteriormente à aplicação tópica, e devem tomar as devidas precauções, em que seja evitado o contacto do bebé com as áreas cutâneas em tratamento. Relativamente à excreção de retinoides tópicos no leite materno, a sua ocorrência é desconhecida (92-103).

12. Conclusão - Papel do farmacêutico

Desde a aprovação da primeira formulação contendo tretinoína, de há 50 anos até aos dias hoje, os retinoides tópicos continuam a ser os agentes basilares da terapêutica da acne, com ou sem associação com outros fármacos ⁽⁹²⁾.

Contudo, mesmo com os extensivos desenvolvimentos científicos nesta área, que permitiu, entre outros marcos, a descoberta de novos fármacos e o desenvolvimento de veículos alternativos promissores, a compreensão do mecanismo de ação e do impacto da seletividade dos retinoides a subtipos específicos de recetores na tolerância cutânea e na potência ainda carece de estudo ⁽⁹²⁾.

Como referido, a adesão à terapêutica é um ponto preocupante, observando-se frequentemente o não cumprimento da terapêutica com a prescrição destes compostos. Cabe ao farmacêutico, como profissional de saúde com a maior visibilidade e proximidade por parte da população, e como especialista do medicamento, assim, mudar este paradigma. No ato da dispensação, deve realizar escuta ativa, com a finalidade de compreender os entraves e possíveis dificuldades que ponham em causa o cumprimento da terapêutica, ser um agente de informação, explicando de forma clara e objetiva ao utente o que pode esperar com a terapêutica, os possíveis efeitos adversos, e as precauções e estratégias que podem ser adotadas para os minimizar, aconselhando produtos não comedogénicos sempre que for oportuno. Deve, de igual forma, munir o utente de medidas não farmacológicas a adotar no seu dia-a-dia. Todas estas intervenções, a curto, médio e a longo prazo, conduzem a uma maior credibilidade e confiabilidade do farmacêutico, a uma maior adesão à terapêutica e a uma melhoria clínica muito mais significativa.

Conclusão global

Concluído este trabalho, e, assim, o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, resta-me apenas partilhar algumas reflexões destes seis meses de atuação em contexto profissional.

O Hospital General Universitario Gregorio Marañón, na vanguarda da atuação farmacêutica clínica, apoiada pelo desenvolvimento tecnológico, pelo modelo sistemático de eficiência de processos, e pelas múltiplas cooperações, influenciou transversal e drasticamente, o conceito que tinha do serviço farmacêutico hospitalar. Como especialistas do medicamento, o céu é o limite.

Na Farmácia Barbosa, apercebi-me que as pessoas reais não estão nos livros, nem nos apontamentos das aulas, mas sim a menos de dois metros do balcão de dispensação, e muitas das vezes, além de visitarem a farmácia para levantarem medicação, vêm na esperança de serem escutadas e compreendidas. Não obstante, é esta escuta ativa que permite, muita das vezes, encontrar a raiz do problema que as aflige. Desta forma, torna-se importante ressaltar que, mesmo como especialistas do medicamento, temos nas nossas mãos a possibilidade de fazer a verdadeira diferença na vida de qualquer pessoa.

Também foi na farmácia que percebi, pela primeira vez, que todos os dias pode aparecer uma exceção à regra, à qual não vou estar sempre preparada para saber imediatamente o que fazer. A interajuda em equipa, muita das vezes, é o que possibilita chegar mais longe a nível pessoal e profissional, e o exíguo desconforto que pode advir deste primeiro contacto com o contexto laboral é o melhor motivador e acelerador da mudança e da tentativa incessante de ser melhor farmacêutica a cada dia.

Bibliografia

- [1]. Nair B. Final report on the safety assessment of Benzyl Alcohol, Benzoic Acid, and Sodium Benzoate. *International journal of toxicology*, 2001;20 Suppl 3, 23–50.
doi.org/10.1080/10915810152630729
- [2]. Edwards DF, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric*. 2015 Dec 26;19(2):151–61. doi.org/10.3109/13697137.2015.1124259
- [3]. Petrić Z, Ružić J, Žuntar I. The controversies of parabens – an overview nowadays. *Acta Pharmaceutica*. 2020 Jul 20;71(1):17–32. doi.org/10.2478/acph-2021-0001
- [4]. Del Olmo, A., Calzada, J., & Nuñez, M. Benzoic acid and its derivatives as naturally occurring compounds in foods and as additives: Uses, exposure, and controversy. *Critical reviews in food science and nutrition*, 2017;57(14), 3084–3103. doi.org/10.1080/10408398.2015.1087964
- [5]. Fransway, A. F., Fransway, P. J., Belsito, D. V., Warshaw, E. M., Sasseville, D., Fowler, J. F., et al. Parabens. *Dermatitis : contact, atopic, occupational, drug*, 2019;30(1), 3–31.
doi.org/10.1097/DER.0000000000000429
- [6]. Tran J, Comstock JR, Reeder MJ. Natural is not always better: The prevalence of allergenic ingredients in “Clean” beauty products. *Dermatitis*. 2022 Mar 7;33(3):215–9.
doi.org/10.1097/der.0000000000000863
- [7]. Af F, Pj F, Dv B, Em W, Sasseville D, Jf F, et al. Parabens. *Dermatitis*. 2019 Jan 1;30(1):3–31.
doi.org/10.1097/der.0000000000000429
- [8]. Wilkinson EM, Łaniewski P, Herbst-Kralovetz MM, Brotman RM. Personal and Clinical vaginal lubricants: impact on local vaginal microenvironment and implications for epithelial cell host response and barrier function. *The Journal of Infectious Diseases*. 2019 Aug 17;220(12):2009–18.
doi.org/10.1093/infdis/jiz412
- [9]. Castel-Branco M, Fontes AR, Figueiredo IV. Identification of inhaler technique errors with a routine procedure in Portuguese community pharmacy. *Pharmacy Practice*. 2017 Dec 31;15(4):1072. doi.org/10.18549/pharmpract.2017.04.1072
- [10]. Levy ML, Dekhuijzen PR, Barnes PJ, Broeders MEAC, Corrigan C, Chawes B, et al. Inhaler technique: facts and fantasies. A view from the Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT). *Npj Primary Care Respiratory Medicine*. 2016 Apr 21;26(1).
doi.org/10.1038/npjpcrm.2016.17
- [11]. Fukushima C, Matsuse H, Tomari S, Obase Y, Miyazaki Y, Shimoda T, et al. Oral candidiasis associated with inhaled corticosteroid use: comparison of fluticasone and beclomethasone. *Annals of Allergy Asthma & Immunology*. 2003 Jun 1;90(6):646–51. doi.org/10.1016/s1081-1206(10)61870-4

- [12]. 14a. Calderone R, Fonzi WA. Virulence factors of *Candida albicans*. *Trends in Microbiology*. 2001 Jul 1;9(7):327–35. doi.org/10.1016/s0966-842x(01)02094-7
- [13]. Coronado-Castellote, L., & Jiménez-Soriano, Y.. Clinical and microbiological diagnosis of oral candidiasis. *Journal of clinical and experimental dentistry*. 2013;5(5), e279–e286. doi.org/10.4317/jced.51242
- [14]. Henriques M, Silva S. *Candida albicans* virulence factors and its pathogenicity. *Microorganisms*. 2021 Mar 29;9(4):704. doi.org/10.3390/microorganisms9040704
- [15]. Sanchis J, Corrigan C, Levy ML, Viejo JL. Inhaler devices – From theory to practice. *Respiratory Medicine*. 2013 Apr 1;107(4):495–502. doi.org/10.1016/j.rmed.2012.12.007
- [16]. Van Boven JFM, De Jong-Van Den Berg LTW, Vegter S. Inhaled corticosteroids and the occurrence of oral candidiasis: A prescription sequence symmetry analysis. *Drug Safety*. 2013 Mar 21;36(4):231–6. doi.org/10.1007/s40264-013-0029-7
- [17]. World Health Organization: WHO. Hypertension. World Health Organization: WHO; 2023.. [Consultado 2023 Set 20]; Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
- [18]. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 2018 Oct 1;36(10):1953–2041. doi.org/10.1097/hjh.0000000000001940
- [19]. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Diabetes: Factos e Números – O Ano de 2019, 2020 e 2021 – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes 03/2023, 10.ª Edição. Lisboa: Letra Solúvel – Publicidade e Marketing, Lda, 2023. ISBN: 978-989-96663-2-0
- [20]. World Health Organization. Toolkit for tackling misinformation on noncommunicable diseases: forum for tackling misinformation on health and NCDs. World Health Organization;2022. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/363688/WHO-EURO-2022-6260-46025-66542-eng.pdf?sequence=1>
- [21]. Koza Y. Acute kidney injury: Current concepts and new insights. *Journal of Injury and Violence Research*. 2014 Jan 1; doi.org/10.5249/jivr.v8i1.610
- [22]. Kellum, J.A., Romagnani, P., Ashuntantang, G. et al. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7,52. doi.org/10.1038/s41572-021-00284-z
- [23]. Bellomo, R., & See, E. J. Novel renal biomarkers of acute kidney injury and their implications. *Internal medicine journal*.2021;51(3), 316–318. doi.org/10.1111/imj.15229
- [24]. Wu, H., & Huang, J. Drug-Induced Nephrotoxicity: Pathogenic Mechanisms, Biomarkers and Prevention Strategies. *Current drug metabolism*. 2018;19(7), 559-567. doi.org/10.2174/1389200218666171108154419
- [25]. Albert, C., Haase, M., Albert, A., Zapf, A., Braun-Dullaues, R. C., & Haase-Fielitz, A. Biomarker-

- Guided Risk Assessment for Acute Kidney Injury: Time for Clinical Implementation?. *Annals of laboratory medicine*. 2021;41(1), 1–15. doi.org/10.3343/alm.2021.41.1.1
- [26]. Yoon, S. Y., Kim, J. S., Jeong, K. H., & Kim, S. K. Acute Kidney Injury: Biomarker-Guided Diagnosis and Management. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2022;58(3), 340. doi.org/10.3390/medicina58030340
- [27]. Wen, Y., & Parikh, C. R. Current concepts and advances in biomarkers of acute kidney injury. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2021;58(5), 354–368. doi.org/10.1080/10408363.2021.1879000
- [28]. Slavic I, Mayr L, Stepien N, Gojo J, Lippolis MA, Azizi AA, et al. Improved Long-Term Survival of Patients with Recurrent Medulloblastoma Treated with a “MEMMAT-like” Metronomic Antiangiogenic Approach. *Cancers*. 2022 Oct 19;14(20):5128. doi.org/10.3390/cancers14205128
- [29]. Winnicki C, Leblond P, Bourdeaut F, Pagnier A, Paluenzela G, Chastagner P, et al. Retrospective National “Real Life” Experience of the SFCE with the Metronomic MEMMAT and MEMMAT-like Protocol. *Journal of Clinical Medicine*. 2023 Feb 10;12(4):1415. doi.org/10.3390/jcm12041415
- [30]. Peyrl A, Chocholous M, Azizi AA, Kieran MW, Nysom K, Štěrbá J, et al. MB-70MEMMAT - A PHASE II STUDY OF METRONOMIC AND TARGETED ANTI-ANGIOGENESIS THERAPY FOR CHILDREN WITH RECURRENT/PROGRESSIVE MEDULLOBLASTOMA. *Neuro-oncology*. 2016 Jun 1;18(3):113. doi.org/10.1093/neuonc/nov076.66
- [31]. Panigrahy D, Kaipainen A, Butterfield C, Chaponis D, Laforme A, Folkman J, et al. Inhibition of tumor angiogenesis by oral etoposide. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2010 Jan 1;1(5):739–46. doi.org/10.3892/etm.2010.127
- [32]. Robison N, Campigotto F, Susan N, Manley P, Turner CD, Zimmerman MA, et al. A phase II trial of a multi-agent oral antiangiogenic (metronomic) regimen in children with recurrent or progressive cancer. *Pediatric Blood & Cancer*. 2013 Oct 4;61(4):636–42. doi.org/10.1002/pbc.24794
- [33]. Panigrahy D, Kaipainen A, Huang S, Butterfield C, Barnes C, Fannon M, et al. PPAR α agonist fenofibrate suppresses tumor growth through direct and indirect angiogenesis inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008 Jan 22;105(3):985–90. doi.org/10.1073/pnas.0711281105
- [34]. Bahramsoltani R, Rahimi R, Farzaei MH. Pharmacokinetic interactions of curcuminoids with conventional drugs: A review. *Journal of Ethnopharmacology*. 2017 Sep 1;209:1–12. doi.org/10.1016/j.jep.2017.07.022
- [35]. Yeung KS, Gubili J, Mao JJ. Herb-Drug Interactions in Cancer Care. *Oncology (Williston Park)*. 2018 Oct 15;32(10):516-20.

- [36]. Chan WJJ, Adiwidjaja J, McLachlan AJ, Boddy AV, Harnett J. Interactions between natural products and cancer treatments: underlying mechanisms and clinical importance. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2023 Jan 27;91(2):103–19. doi.org/10.1007/s00280-023-04504-z
- [37]. SaludMadrid. Programa de Optimización de Uso de Antibióticos (PROA) en el paciente con tratamiento ambulatorio. SaludMadrid. Madrid:Abril 2019. Disponible em: https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/farm/proa_pac_tto_ambulatorio_10abr19.pdf
- [38]. Diazgranados CA, Cardo DM, McGowan JE Jr. Antimicrobial resistance: international control strategies, with a focus on limited-resource settings. *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Jul;32(1):1-9. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.03.002.
- [39]. Morrison L, Zembower TR. Antimicrobial Resistance. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2020 Oct;30(4):619-635. doi: 10.1016/j.giec.2020.06.004.
- [40]. Gil-Gil T, Laborda P, Sanz-García F, Hernando-Amado S, Blanco P, Martínez JL. Antimicrobial resistance: A multifaceted problem with multipronged solutions. *Microbiologyopen*. 2019 Nov;8(11):e945. doi: 10.1002/mbo3.945.
- [41]. Marsh, K., Zeuschner, C., Saunders, A., & Reid, M. Meeting nutritional needs on a vegetarian diet. *Australian family physician*. 2009; 38(8), 600–602.
- [42]. Pribis, P., Pencak, R. C., & Grajales, T. Beliefs and attitudes toward vegetarian lifestyle across generations. *Nutrients*. 2010;2(5), 523–531. doi.org/10.3390/nu2050523
- [43]. González-Rodríguez, L. G., Lozano Estevan, M. C., Salas-González, M. D., Cuadrado-Soto, E., et al. Beneficios y riesgos de las dietas vegetarianas [Benefits and risks of vegetarian diets]. *Nutricion hospitalaria*. 2022;39(Spec No3), 26–29. doi.org/10.20960/nh.04306
- [44]. Associação Vegetariana Portuguesa. Sabe o que é o vegetarianismo? A AVP esclarece! [Internet]. Associação Vegetariana Portuguesa; 2022. [consultado 2023 Set 14]. Disponible em: www.avp.org.pt/o-que-e-o-vegetarianismo/#:~:text=A%20AVP%20recomenda%20um%20regime%20alimentar%20integralmente%20vegetariano,para%20o%20ambiente%20e%20os%20animais%20n%C3%A3o%20humanos.
- [45]. Reid, M. A., Marsh, K. A., Zeuschner, C. L., Saunders, A. V., & Baines, S. K. Meeting the nutrient reference values on a vegetarian diet. *The Medical journal of Australia*. 2013;199(S4), S33–S40. doi.org/10.5694/mja11.11510
- [46]. Lantern. Relatório de Análise The Green Revolution Portugal 2021. Lantern; 2021. [citado 2023 Set 14]. Disponible em: uploads-ssl.webflow.com/5a6862c39aae84000168e863/618ced72b10f1c8646891c8d_Reporte%20The%20Green%20Revolution%20Portugal_final.pptx.pdf

- [47]. Ferraro, P. M., Bargagli, M., Trinchieri, A., & Gambaro, G. Risk of Kidney Stones: Influence of Dietary Factors, Dietary Patterns, and Vegetarian-Vegan Diets. *Nutrients*. 2020;12(3), 779. doi.org/10.3390/nu12030779
- [48]. Craig, W. J., Mangels, A. R., Fresán, U., Marsh, K., Miles, F. L., Saunders, A. V., Haddad, E. H., Heskey, C. E., Johnston, P., Larson-Meyer, E., & Orlich, M. The Safe and Effective Use of Plant-Based Diets with Guidelines for Health Professionals. *Nutrients*. 2021;13(11), 4144. doi.org/10.3390/nu13114144
- [49]. Ferrari, L., Panaite, S. A., Bertazzo, A., & Visioli, F. Animal- and Plant-Based Protein Sources: A Scoping Review of Human Health Outcomes and Environmental Impact. *Nutrients*. 2022;14(23), 5115. doi.org/10.3390/nu14235115
- [50]. Alcorta, A., Porta, A., Tárrega, A., Alvarez, M. D., & Vaquero, M. P. Foods for Plant-Based Diets: Challenges and Innovations. *Foods*. 2021;10(2), 293. doi.org/10.3390/foods10020293
- [51]. Wolfe, R. R., Rutherford, S. M., Kim, I. Y., & Moughan, P. J. Protein quality as determined by the Digestible Indispensable Amino Acid Score: evaluation of factors underlying the calculation. *Nutrition reviews*. 2016;74(9), 584–599. doi.org/10.1093/nutrit/nuw022
- [52]. Marinangeli, C. P. F., & House, J. D. Potential impact of the digestible indispensable amino acid score as a measure of protein quality on dietary regulations and health. *Nutrition reviews*. 2017;75(8), 658–667. doi.org/10.1093/nutrit/nux025
- [53]. Herreman, L., Nommensen, P., Pennings, B., & Laus, M. C. Comprehensive overview of the quality of plant- And animal-sourced proteins based on the digestible indispensable amino acid score. *Food science & nutrition*. 2020;8(10), 5379–5391. doi.org/10.1002/fsn3.1809
- [54]. Burd, N. A., Beals, J. W., Martinez, I. G., Salvador, A. F., & Skinner, S. K. Food-First approach to enhance the regulation of post-exercise skeletal muscle protein synthesis and remodeling. *Sports Medicine*. 2019;49(S1), 59–68. doi.org/10.1007/s40279-018-1009-y
- [55]. Craddock, J. C., Genoni, A., Strutt, E. F., & Goldman, D. M. Limitations with the Digestible Indispensable Amino Acid Score (DIAAS) with Special Attention to Plant-Based Diets: a Review. *Current nutrition reports*. 2021;10(1), 93–98. doi.org/10.1007/s13668-020-00348-8
- [56]. World Health Organization, Food And Agriculture Organization Of The United Nations. Protein and amino acid requirements in human nutrition: report of a joint WHO/FAO/UNU expert consultation. Geneva: World Health Organ Tech Rep Ser. 2007;935:1-265.
- [57]. Popova, A., & Mihaylova, D. Antinutrients in plant-based foods: a review. *The Open Biotechnology Journal*. 2019;13(1), 68–76. doi.org/10.2174/1874070701913010068
- [58]. Grosshagauer, S., Kraemer, K., & Somoza, V. The true value of spirulina. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2020;68(14), 4109–4115. doi.org/10.1021/acs.jafc.9b08251
- [59]. Gutiérrez-Salmeán, G., Fabila-Castillo, L., & Chamorro-Cevallos, G. NUTRITIONAL AND

TOXICOLOGICAL ASPECTS OF SPIRULINA (ARTHROSPIRA). *Nutricion hospitalaria*. 2015;32(1), 34–40. doi.org/10.3305/nh.2015.32.1.9001

[60]. Kalkman, H. O., Hersberger, M., Walitza, S., & Berger, G. E. Disentangling the Molecular Mechanisms of the Antidepressant Activity of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid: A Comprehensive Review of the Literature. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(9), 4393. doi.org/10.3390/ijms22094393

[61]. Plourde M, Cunnane SC. Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplements. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007;32(4):619-634.

[62]. Saunders, A., Davis, B., & Garg, M. L. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and vegetarian diets. *The Medical Journal of Australia*. 2013;199(S4). doi.org/10.5694/mja11.11507

[63]. Chang JPC, Tseng PT, Zeng BS, Chang CH, Su H, Chou PH, et al. Safety of supplementation of omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Advances in Nutrition*. 2023 Aug 1; ISSN 2161-8313. doi.org/10.1016/j.advnut.2023.08.003

[64]. Van Den Oever, S. P., & Mayer, H. Biologically active or just “pseudo”-vitamin B12 as predominant form in algae-based nutritional supplements? *Journal of Food Composition and Analysis*. 2022;109, 104464. doi.org/10.1016/j.jfca.2022.104464

[65]. Watanabe, F., Yabuta, Y., & Tanioka, Y. Biologically Active Vitamin B12 Compounds in Foods for Preventing Deficiency among Vegetarians and Elderly Subjects. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2013;61(28), 6769–6775. doi.org/10.1021/jf401545z

[66]. Herrmann W., Schorr H., Obeid R., Geisel J. Vitamin B-12 status, particularly holotranscobalamin II and methylmalonic acid concentrations, and hyperhomocysteinemia in vegetarians. *Am J Clin Nutr*. 2003;78 (1): 131–136.

[67]. P&G Health Germany GmbH. Neurobion 0,2 mg + 200 mg + 100 mg comprimidos revestidos: resumo das características do medicamento (aprovado em 26-06-2023 pelo INFARMED). Schwalbach am Taunus, Alemanha: P&G Health Germany GmbH; 2023.

[68]. Generic Specialty Pharma Ltd. Genovita 1 mg comprimidos revestidos por película: resumo das características do medicamento (aprovado em 14-12-2017 pelo INFARMED). Balbriggan, Co Dublin, Irlanda: Generic Specialty Pharma Ltd; 2017.

[69]. Generis Farmacêutica, S.A. Permadoze Oral, 1 mg comprimido revestido por película: resumo das características do medicamento (aprovado em 11-03-2022 pelo INFARMED). Amadora Portugal: Generis Farmacêutica, S.A.; 2022.

[70]. García-Maldonado E., Gallego-Narbón A., Vaquero M.P. ¿Son las dietas vegetarianas nutricionalmente adecuadas? Una revisión de la evidencia científica. *Nutr Hosp* 2019;36(4): 950-

- [71]. Outila T. A., Kärkkäinen M. U., Seppänen R. H., Lamberg-Allardt C. J. Dietary intake of vitamin D in premenopausal, healthy vegans was insufficient to maintain concentrations of serum 25-hydroxyvitamin D and intact parathyroid hormone within normal ranges during the winter in Finland. *J Am Diet Assoc.* 2000; 100(4): 434–441.
- [72]. Wilson L. R., Tripkovic L., Hart K. H., Lanham-New S. A. Vitamin D deficiency as a public health issue: using vitamin D2 or vitamin D3 in future fortification strategies. *Proc Nutr Soc.* 2017; 76(3): 392–399.
- [73]. National AIDS Advocacy Project. Vitamin D - baseline status and effective dose - editorial [Internet]. National AIDS Advocacy Project; 2023. Disponível em: https://www.natap.org/2012/HIV/070912_10.htm
- [74]. Neogen N.V. Colecalciferol Neogen 1000 UI cápsulas moles: resumo das características do medicamento (aprovado em 22-12-2020 pelo INFARMED). Anderlecht, Bélgica: LABORATOIRE Neogen N.V., 2020.
- [75]. LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL. IDEOS, 500 mg /400 UI Comprimido para mastigar: resumo das características do medicamento (aprovado em 13-01-2022 pelo INFARMED). Arcueil, França: LABORATOIRE INNOTECH INTERNATIONAL.; 2022.
- [76]. Nutrición Médica, S.L. Vitamina D3 Deticare 800 U.I. cápsulas moles: resumo das características do medicamento (aprovado em 12-03-2021 pelo INFARMED). Madrid, Espanha: Nutrición Médica, S.L.; 2021.
- [77]. Maxfield L. Zinc deficiency [Internet]. StatPearls - NCBI Bookshelf. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493231/>
- [78]. Hunt J. Bioavailability of iron, zinc, and other trace minerals from vegetarian diets. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2003 Sep 1;78(3):633S-639S. doi.org/10.1093/ajcn/78.3.633s
- [79]. Norgine Portugal Farmacêutica Unipessoal, Lda. Feracru 30 mg cápsulas: resumo das características do medicamento (aprovado em 18-02-2006 pela EMA). Lisboa, Portugal: Norgine Portugal Farmacêutica Unipessoal, Lda.; 2006.
- [80]. UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda. Ferbisol 100 mg cápsulas gastrorresistentes: resumo das características do medicamento (aprovado em 04-06-2023 pelo INFARMED). Oeiras, Portugal: UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda.; 2023.
- [81]. Pierre Fabre Médicament Portugal, Lda. Ferro-Tardyferon 80 mg comprimidos de libertação prolongada: resumo das características do medicamento (aprovado em 04-02-2023 pelo INFARMED). Lisboa, Portugal: Pierre Fabre Médicament Portugal, Lda.; 2023.
- [82]. Hussain A, Jiang W, Wang X, Shahid S, Saba N, Ahmad M, et al. Mechanistic impact of zinc

- deficiency in human development. *Frontiers in Nutrition*. 2022 Mar 9;9.
doi.org/10.3389/fnut.2022.717064
- [83]. World Health Organization. Trace elements in human nutrition and health. Geneva: WHO, 1996.
- [84]. Khan ST, Khan MA. Strategies to Counter zinc deficiency, current status and future directions. In: Springer eBooks. 2021. p. 431–56. doi.org/10.1007/978-3-030-76609-2_18
- [85]. Eveleigh E, Coneyworth L, Welham S. Systematic review and meta-analysis of iodine nutrition in modern vegan and vegetarian diets. *British Journal of Nutrition*. 2023 Mar 13;1–44. doi.org/10.1017/s000711452300051x
- [86]. López-Moreno ML, Garcés-Rimón M, Miguel MC. Antinutrients: Lectins, goitrogens, phytates and oxalates, friends or foe? *Journal of Functional Foods*. 2022 Feb 1;89:104938. doi.org/10.1016/j.jff.2022.104938
- [87]. ITF Medical, Produtos Farmacêuticos, Lda. Suplefol 0.4 mg + 0.002 mg + 0.2 mg comprimidos: resumo das características do medicamento (aprovado em 29-06-2018 pelo INFARMED). Algés, Portugal: ITF Medical, Produtos Farmacêuticos, Lda.; 2018.
- [88]. GUERBET. Lipiodol Ultra Fluído 480 mg I/ ml solução injetável: resumo das características do medicamento (aprovado em 14-05-2019 pelo INFARMED). Roissy CdG Cedex, França: GUERBET; 2019.
- [89]. Italfarmaco, Produtos Farmacêuticos, Lda. Folyoben 0.4 mg + 0.002 mg + 0.2 mg comprimidos: resumo das características do medicamento (aprovado em 15-06-2018 pelo INFARMED). Algés, Portugal: Italfarmaco, Produtos Farmacêuticos, Lda.; 2018.
- [90]. Cormick G, Betran AP, Romero I, Cormick MS, Belizán JM, Bardach A, et al. Effect of calcium fortified Foods on Health Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021 Jan 22;13(2):316. doi.org/10.3390/nu13020316
- [91]. Craig W.J., Mangels A.R., Position of the American Dietetic Association: Vegetarian Diets. *J Am Diet Assoc*. 2009; 109: 1266-1282
- [92]. Baldwin H, Webster GF, Gold LFS, Callender VD, Cook-Bolden F, Guenin E. 50 years of topical retinoids for acne: Evolution of Treatment. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2021 Apr 19;22(3):315–27. doi.org/10.1007/s40257-021-00594-8
- [93]. Sutaria AH, Masood S, Saleh HM, et al. Acne Vulgaris. [Updated 2023 Aug 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459173/>
- [94]. Motamedi M, Chehade A, Sanghera R, Grewal P. A clinician's guide to topical retinoids. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2021 Jul 22;26(1):71–8. doi.org/10.1177/12034754211035091

- [95]. Dapkevicius, I., Romualdo, V., Marques, A. C., Lopes, C. M., & Amaral, M. H. Acne vulgaris topical therapies: Application of Probiotics as a new Prevention Strategy. *Cosmetics*. 2023;10(3), 77. doi.org/10.3390/cosmetics10030077
- [96]. Medicinal Plants and their Constituents in the Treatment of Acne vulgaris. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2022;13(2), 189. doi.org/10.33263/briac132.189
- [97]. Hauk L. Acne Vulgaris: Treatment Guidelines from the AAD. *Am Fam Physician*. 2017 Jun 1;95(11):740-741. PMID: 28671431.
- [98]. Dréno B, Bettoli V, Araviiskaia E, Viera MS, Bouloc A. The influence of exposome on acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018 Feb 15;32(5):812–9. doi.org/10.1111/jdv.14820
- [99]. National Institute for Health and Care Excellence. Acne vulgaris: management NICE guideline. National Institute for Health and Care Excellence; 2023. Disponible em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng198/resources/acne-vulgaris-management-pdf-66142088866501>
- [100]. Arora M, Yadav A, Saini V. Role of hormones in acne vulgaris. *Clinical Biochemistry*. 2011 Sep 1;44(13):1035–40. doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.06.984
- [101]. Kurokawa I, Nakase K. Recent advances in understanding and managing acne. *F1000Research*. 2020 Jul 29;9:792. doi.org/10.12688/f1000research.25588.1
- [102]. Khalil S, Bardawil T, Stephan C, Darwiche N, Abbas O, Kibbi AG, et al. Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. *Journal of Dermatological Treatment*. 2017 Apr 2;28(8):684–96. doi.org/10.1080/09546634.2017.1309349
- [103]. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin H, Berson D, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016 May 1;74(5):945-973.e33. doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.037
- [104]. Napoli JL. Cellular retinoid binding-proteins, CRBP, CRABP, FABP5: Effects on retinoid metabolism, function and related diseases. *Pharmacol Ther*. 2017 May;173:19-33. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.01.004. Epub 2017 Jan 27. PMID: 28132904; PMCID: PMC5408321
- [105]. Petkovich M, Chambon P. Retinoic acid receptors at 35 years. *J Mol Endocrinol*. 2022 Oct 11;69(4):T13-T24. doi:10.1530/JME-22-0097. PMID: 36149754.
- [106]. Baldwin HE, Nighland M, Kendall C, Mays DA, Grossman R, Newburger J. 40 years of topical tretinoin use in review. *J Drugs Dermatol*. 2013 Jun 1;12(6):638-42. PMID: 23839179.
- [107]. Czernielewski J, Michel S, Bouclier M, Baker M, Hensby JC. Adapalene biochemistry and the evolution of a new topical retinoid for treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15 Suppl 3:5-12. doi:10.1046/j.0926-9959.2001.00006.x. PMID: 11843234.

- [108]. Talpur R, Cox K, Duvic M. Efficacy and safety of topical tazarotene: a review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009 Feb;5(2):195-210. doi: 10.1517/17425250902721250. PMID: 20213916.
- [109]. van de Kerkhof PC. Update on retinoid therapy of psoriasis in: an update on the use of retinoids in dermatology. *Dermatol Ther*. 2006 Sep-Oct;19(5):252-63. doi: 10.1111/j.1529-8019.2006.00082.x. PMID: 17014480.
- [110]. Drake L, Reyes-Hadsall S, Barbieri JS, Mostaghimi A. New Developments in Topical Acne Therapy. *Am J Clin Dermatol*. 2022 Mar;23(2):125-136. doi: 10.1007/s40257-021-00666-9. Epub 2022 Jan 18. PMID: 35041198.
- [111]. Laboratorios Galderma SA – Sucursal em Portugal. Aklief 50 microgramas/g creme: resumo das características do medicamento (aprovado em 13-02-2020 pelo INFARMED). Algés, Portugal: Laboratorios Galderma SA – Sucursal em Portugal; 2020.
- [112]. Laboratorios Galderma, S.A. Aklief 50 microgramas/g crema: ficha técnica (aprovado em 04-2020 pela CIMA). Madrid, Espanha: Laboratorios Galderma, S.A.; 2020.
- [113]. Zasada M, Budzisz E. Retinoids: active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2019;36(4):392-397. doi:10.5114/ada.2019.87443.
- [114]. Farris PK. SUPPLEMENT ARTICLE: Retinol: the ideal retinoid for cosmetic solutions. 2022 Jul 1;21(7):s4–10. doi:10.36849/JDD.S0722

Anexos

ANEXO I

Certificados de presença nas sessões de formação de algumas marcas de produtos de farmácia (A-DERMA, DUCRAY, ELGYDIUM, Klorane) e em dois webinars formativos (“Curso Creditado de Aconselhamento Breve de Atividade Física para Farmacêuticos” e “Educação Terapêutica na Pessoa Insulinotratada”).



CERTIFICADO DE PARTICIPAÇÃO

Certifica-se que

Inês Cristina Ferreira Grácio Queirós das Mercês

participou na Masterclass da **A-DERMA**, no dia **14-02-2023** com a duração de **8 Horas**.

LOCAL 15/02/2023

A formadora:
Daniela Leal

Pierre Fabre Dermo Cosmétique Portugal, Lda - Rua Rodrigo da Fonseca nº 178 3º 1070-243 Lisboa Portugal Telef. 21 3815320



CERTIFICADO DE PARTICIPAÇÃO

Certifica-se que Inês Cristina Ferreira Grácio Queirós das Mercês

natural de Sintra, nascido(a) a 07/02/2000,

com nacionalidade portuguesa, portador(a) do cartão de Cidadão Nº 15767365 0 ZW6

válido até, 10/04/2028, que assistiu a 16/03/2023, à Masterclass DUCRAY com duração de 8 horas.

Porto, 23/03/2023

Certificado F700325/2020

A formadora:
Mariana Gomes

Pierre Fabre Dermo Cosmétique Portugal, Lda - Rua Rodrigo da Fonseca nº 178 3º 1070-243 Lisboa Portugal Telef. 21 3815320





Declaração de Presença

Declara-se, para os devidos efeitos, que INÊS CRISTINA FERREIRA GRÁCIO QUEIRÓS DAS MERCÊS participou no evento organizado pela Roche "Roche Care 4 You - Educação Terapêutica na Pessoa Insulinotratada", realizado no dia 20 de abril de 2023, com a duração de 1 hora.

Amadora, 28 de abril de 2023

Roche Sistemas de Diagnósticos, Lda.
Estrada Nacional 249-1
2720-413 Amadora

Informação destinada a profissionais de saúde

ANEXO II

Infográfico relativo à ação de sensibilização sobre a tensão arterial



DIETA MEDITERRÂNEA



10 ESCOLHAS ALIMENTARES SAUDÁVEIS

1 GORDURAS SATURADAS → AZEITE

Além de trocar substancialmente as gorduras saturadas (manteiga, gordura animal) por gorduras poliinsaturadas (azeite), deve igualmente consumir frutos secos ao longo do dia.



REFRIGERANTES → ÁGUA 2

3 PREFERIR MASSAS E CEREAIS INTEGRAIS



SOBREMESA → FRUTA! 4

Além desta troca, deve consumir bolos e produtos de pastelaria apenas em ocasiões especiais.

5 SOPA OU SALADA NO INÍCIO DA REFEIÇÃO



CARNES VERMELHAS → CARNES BRANCAS 6



7 DUAS PORÇÕES DE VEGETAIS AO ALMOÇO E AO JANTAR



PEIXE 3X/ SEMANA 8

9 LEGUMINOSAS 3X/SEMANA



BEBIDA ALCOÓLICA DE ELEIÇÃO: VINHO TINTO 10

Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosel EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Journal of Hypertension [Internet]. 2018 Oct 1;36(10):1953-2041. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001940>

ANEXO III

Cartaz alusivo à ação de sensibilização sobre a tensão arterial



Maio
Mês do Coração

Rastreio GRATUITO

**DIA 18 E 19
DE MAIO DE 2023**
9h00 - 13h00
14h00 - 16h30

☒ Medição de tensão arterial

Farmácia Barbosa
Paço de Sousa

Cuide do seu coração, vale a pena prevenir!
Marque o seu rastreio GRATUITO

The poster features a blurred background of a doctor in a white coat with a stethoscope. In the center, a pair of hands holds a red heart. To the right, a blood pressure monitor is shown within a dotted circular frame. The text is arranged in a clean, modern layout with a mix of red and black colors.

ANEXO IV

Diapositivos utilizados na apresentação realizada na ação de sensibilização sobre conhecimento em saúde dos utentes

- QUIZ INTERATIVO -

TEMA: **SAÚDE COMUNITÁRIA**

Verdade ou **Mentira**

Terá 15 a 20 segundos para responder a cada questão.
Objetivo: Acertar as 10 questões!

Farmácia Barbosa
Paço de Sousa

começar

Questão 1/10

O colesterol é uma gordura que obtemos da dieta e faz mal à saúde.

Verdade **Mentira**

Questão 1/10

O colesterol é necessário ao organismo (produção de hormonas e estrutura das células), circulando pelo corpo com a ajuda das lipoproteínas, existindo dois tipos: LDL (denominação frequente: "mau colesterol"), e HDL ("bom colesterol").
O colesterol LDL pode acumular-se nos vasos sanguíneos e formar placas de gordura, o que vai tornando o vaso sanguíneo cada vez mais estreito, e levar a vários problemas de saúde (angina, ataque cardíaco).
Já o colesterol HDL é transportado para o fígado e é posteriormente eliminado. O colesterol HDL ajuda na prevenção da doença cardiovascular.

Próxima Questão

Mentira

Questão 2/10

A amamentação deve ser encorajada pois diminui o risco da mãe e do bebé desenvolverem diversos problemas de saúde no futuro, comparativamente à utilização de fórmulas de substituição.

Verdade Mentira

Questão 2/10

Além de reduzir o risco da mãe para diabetes tipo 2 e hipertensão arterial, a amamentação também pode diminuir o risco da mãe de, no futuro, desenvolver cancro de mama e de ovário. Assim, amamentar ajuda não só a saúde do bebé, mas também a saúde da mãe!

É recomendado que as crianças sejam amamentadas exclusivamente nos primeiros **6 meses de vida**, com amamentação concomitante após a introdução de alimentos sólidos por 1 ano ou mais.

As crianças que são amamentadas têm um risco menor de desenvolverem asma, obesidade, infeções de ouvido, respiratórias e infeções gastrointestinais, relativamente às crianças que utilizam fórmulas de substituição.

Próxima Questão

Verdade

Questão 3/10

Quando está nevoeiro, não preciso de aplicar protetor solar, porque neste tempo a exposição à radiação solar não faz tão mal.

Verdade Mentira

Questão 3/10

A radiação solar é invisível e alcança a nossa pele, em qualquer condição atmosférica, podendo causar queimadura solar. Além de utilizar protetor solar quando se encontra no exterior, opte por utilizar uma combinação de medidas que aumentam a sua proteção: utilizar o protetor solar, vestuário adequado, que inclua um chapéu de abas largas, optar pela sombra e evitar a exposição solar das 10h às 16h.

Próxima Questão

Mentira

Questão 4/10

Não há nada que eu possa fazer para prevenir a doença cardiovascular (ex.: hipertensão arterial, enfarte agudo do miocárdio, ...), especialmente se a minha família tiver historial destas doenças.

Verdade

Mentira

Questão 4/10

Existem fatores não modificáveis (história familiar, idade, género, raça e etnia). No entanto, pode reduzir o risco se realizar escolhas e tomar medidas saudáveis! Alguns exemplos de medidas saudáveis são: o controlo regular da tensão arterial, do perfil lipídico e da glicose sanguínea, ter uma alimentação saudável (menor consumo de alimentos ricos em gorduras saturadas ou trans, sódio e colesterol, e um maior consumo de frutas e vegetais) e um estilo de vida ativo, evitando igualmente o álcool e o tabaco.

Próxima Questão

Mentira

Questão 5/10

Segundo o Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes 03/2023 da Sociedade Portuguesa de Diabetologia, 42,7% da população portuguesa (entre os 20 e os 79 anos) tem Diabetes ou Hiperglicemia Intermédia.

Verdade

Mentira

Questão 5/10

Atualmente estima-se a existência de **537 milhões de pessoas adultas com diabetes (1 em cada 10 adultos)**, uma em cada cinco pessoas com **mais de 65 anos têm diabetes** e **um em cada 6 nascimentos foram afetados**, durante o período de gravidez, por hiperglicemia materna em 2021. A diabetes representou perto de **oito anos de vida perdida** por cada óbito por diabetes na população com idade inferior a 70 anos, em 2020.

A persistência de um nível elevado de glicose no sangue, mesmo quando não estão presentes os sintomas para alertar o indivíduo para a presença de diabetes ou para a sua descompensação, resulta em lesões nos tecidos. Embora a evidência dessas lesões possa ser encontrada em diversos órgãos, é nos rins (nefropatia), olhos (retinopatia), nervos periféricos (neuropatia) e sistema vascular (doença cardiovascular, acidente vascular cerebral (AVC) e enfarte agudo do miocárdio (EAM)), que se manifestam as mais importantes, e frequentemente fatais, complicações da diabetes. - [Sociedade Portuguesa de Diabetologia](#)

Em praticamente todos os países desenvolvidos, a diabetes é a principal causa de **cegueira, insuficiência renal e amputação de membros inferiores**.

Próxima Questão

Verdade

Questão 6/10

A imunidade natural que desenvolvo ao estar doente com COVID-19 é melhor que a que desenvolvo através da vacinação.

Verdade

Mentira

Questão 6/10

A vacinação contra a COVID-19 é a forma mais segura, mais controlada e mais previsível de adquirir imunidade contra o vírus SARS-CoV-2, relativamente à imunidade gerada com a doença. Além disso, a vacina confere níveis mais elevados de proteção.

A vacinação gera uma resposta imunológica sem o desenvolvimento da doença, e ajuda a proteger as pessoas que o rodeiam, em particular pessoas em risco para formas mais severas de COVID-19.

Além disso, a COVID-19 pode causar doença severa ou até mesmo morte, sem previsibilidade, e as pessoas doentes podem posteriormente ter repercussões crónicas na sua saúde mesmo após resolução da doença.

Próxima Questão

Mentira

Questão 7/10

Quando me começo a sentir melhor de uma infeção bacteriana (amigdalite, cistite, ...), não preciso de continuar a tomar o antibiótico.

Verdade

Mentira

Questão 7/10

O acesso por vezes facilitado a antibióticos, o seu custo reduzido e a percepção generalizada errada de que tratam qualquer tipo de infeção podem levar à sua utilização excessiva.
Mais raramente, os antibióticos podem ser subutilizados.
A sua utilização desadequada resulta em **resistências** e, consequentemente, em custos acrescidos para o sistema de saúde, através de hospitalizações, com tratamentos mais dispendiosos, o que também é deletério para a saúde do doente!

Próxima Questão

Mentira

Questão 8/10

Se estiver com gripe, e começar a ter febre, poderei tomar um antibiótico.

Verdade

Mentira

Questão 8/10

Os antibióticos só são eficazes nas infeções bacterianas. A gripe é uma infeção vírica.
A febre alta é um sintoma comum da gripe, bem como: rinorreia, espirros, tosse, dores musculares, calafrios, dores de cabeça e de garganta, perda de apetite, cansaço e fraqueza.
Uma minoria de indivíduos (imunocomprometidos, idosos, entre outros) pode desenvolver uma infeção bacteriana como complicação de uma gripe. Por essa razão, deve consultar o seu médico se os sintomas persistirem por muito tempo ou piorarem.

Próxima Questão

Mentira

Questão 9/10

Os medicamentos genéricos apresentam uma menor eficácia e segurança comparativamente aos respetivos medicamentos originadores / "de marca".

Verdade

Mentira

🏠 **Questão 9/10**

Os medicamentos genéricos contêm a mesma substância activa que os medicamentos de referência e actuam da mesma forma no corpo humano. Relativamente ao medicamento de referência, os medicamentos genéricos podem conter excipientes diferentes (tais como corantes, amidos, açúcares, etc.) e podem diferir em termos de tamanho, cor ou forma farmacéutica e material de acondicionamento, mas nenhuma destas diferenças tem qualquer impacto no efeito terapêutico, ou seja, no modo como actua no corpo humano.

Os medicamentos genéricos são produzidos em fábricas controladas de acordo com as "Boas Práticas de Fabrico" (GMP) e cumprem exactamente as mesmas normas de qualidade, segurança e eficácia que todos os outros medicamentos. O INFARMED I.P. avalia, comprova a qualidade, monitoriza a segurança de todos os medicamentos que se encontram no mercado e inspeciona periodicamente todas as instalações fabris que produzem medicamentos. Em suma, os medicamentos genéricos têm a mesma qualidade, eficácia e segurança que um medicamento de referência, a um preço inferior.

Tal como acontece com todos os medicamentos, a segurança dos medicamentos genéricos continua a ser monitorizada após a concessão da Autorização de Introdução no Mercado (AIM).

Ao utilizar medicamentos genéricos, os sistemas nacionais de saúde poupam quantias muito consideráveis (na ordem dos milhares de milhões de euros), o que permite direccionar esse capital para tratamentos e serviços mais caros essenciais aos doentes.

🔍 Apogem

Próxima Questão

Mentira

🏠 **Questão 10/10**

Os medicamentos fora de prazo ou de uso, bem como as suas respetivas embalagens, devem ser entregues nas farmácias e colocados no contentor VALORMED, de modo a se fazer a sua correta reciclagem.

Verdade **Mentira**

🏠 **Questão 10/10**

A Valormed é a Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos, e dá o tratamento mais adequado aos medicamentos fora de uso e às embalagens vazias. Nunca os deite no lixo doméstico ou no esgoto!

Saiba o que depositar no contentor VALORMED:

✅ Embalagens e Medicamentos (incluindo os folhetos e as caixas, mesmo que contenham ampolas, frascos, blisters, bisnagas, entre outros, com restos ou vazios)

❌ Agulhas e Seringas, termómetros de mercúrio, pilhas, aparelhos eléctricos, material de penso e cirúrgico, radiografias, produtos químicos, etc.

Começar de novo!

Farmácia Barbosa
Paço de Sousa

Obrigada pela sua participação!
Até breve!

Verdade

ANEXO V

Diapositivos da sessão clínica “Insuficiência Renal Aguda: novos biomarcadores de função renal”

NUEVOS BIOMARCADORES ASOCIADOS A LA IRA

Biomarcadores: sustancias de nuestro cuerpo que nos dan una medida objetiva y cuantificable de un proceso fisiológico, patológico o de respuesta a un tratamiento

Se están llevando a cabo investigaciones relacionadas con biomarcadores para compensar las debilidades y fracaso actual de la precocidad en el diagnóstico y evaluación pronóstica de la IRA, ya que pueden ayudar a alcanzar un diagnóstico más preciso, diferenciar las vías fisiopatológicas, demostrar la etiología y clasificar su gravedad.

Otros biomarcadores:

→ N-acetyl-β-D-glucosaminidase; Hepcidin;
Alanine aminopeptidase; alkaline phosphatase;
γ-glutamyl transpeptidase

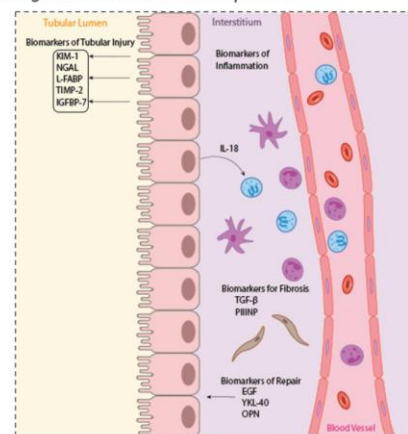


Figure 1. Representación de biomarcadores de lesión tubular aguda (ATI) por mecanismos.

Kellum, J.A., Romagnani, P., Akhavanfar, G. et al. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers* 7, 52 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00284-x>
Bellomo, R., & Sin, E. J. (2021). Novel renal biomarkers of acute kidney injury and their implications. *Internal medicine journal*, 51(5), 576-578. <https://doi.org/10.1111/imj.15221>
Wu, H., & Huang, J. (2018). Drug-Induced Nephrotoxicity: Pathogenic Mechanisms, Biomarkers and Prevention Strategies. *Current drug metabolism*, 19(7), 551-561. <https://doi.org/10.2174/15723002186661711087594150407>
Albert, C., Haux, M., Albert, A., Zopf, A., Braun-Dullaeus, R. C., & Haase-Potter, A. (2021). Biomarker-Guided Risk Assessment for Acute Kidney Injury: Time for Clinical Implementation? *Annals of laboratory medicine*, 41(1), 1-15. <https://doi.org/10.3393/alm.2021.41.1.1>
Wu, Y., & Parikh, C. R. (2021). Current concepts and advances in biomarkers of acute kidney injury: Critical review in clinical laboratory sciences. *SB(S)*, 359-368. <https://doi.org/10.1093/sbs.2021.1971000>
Yoon, S. Y., Kim, J. S., Jung, K. H., & Kim, S. K. (2022). Acute Kidney Injury Biomarker-Guided Diagnosis and Management. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 58(3), 540. <https://doi.org/10.3390/med58030540>

NUEVOS BIOMARCADORES ASOCIADOS A LA IRA: NGAL Y TIMP-2*IGFBP7

NGAL

Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (25 kDa)

Función biológica: bacteriostático por impedimento de utilización de hierro por las bacterias

Los neutrófilos expresan y secretan NGAL después del contacto con bacterias invasoras

↑↑ su expresión en el riñón en situaciones de isquemia renal

Los niveles de NGAL en orina/suero ↑↑ dentro de las 2 horas posteriores a la lesión renal

Limitaciones: los niveles de NGAL también se elevan en algunas condiciones inflamatorias e infecciosas;

NGAL tiene un buen valor predictivo solo en pacientes con función renal previamente normal

Cuando el riñón experimenta estrés, las células epiteliales tubulares se detienen en la fase G1 para evitar y recuperarse del daño

nota: los índices estadísticos y las concentraciones de corte específicas para NGAL no se han notificado de manera normalizada

TIMP-2*IGFBP7

Inhibidor tisular de metaloproteinasa-2 y factor de crecimiento similar a la insulina de unión a la proteína-7

Función biológica: se expresan en las células epiteliales tubulares y actúan de manera a detener el ciclo celular, de manera precoz, 4h, pero típicamente dentro de las 12h - orina

Limitaciones: elevado en diabetes

Valores de corte de [TIMP-2]*[IGFBP7]	0.3 ng/mL/2,000	Alta sensibilidad
	2.0 ng/mL/2,000	Alta especificidad

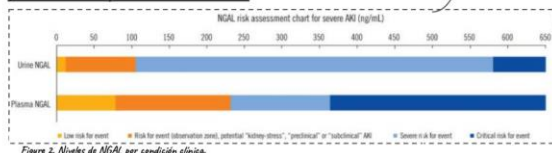


Figure 2. Niveles de NGAL por condición clínica.

Kellum, J.A., Romagnani, P., Akhavanfar, G. et al. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers* 7, 52 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00284-x>
Bellomo, R., & Sin, E. J. (2021). Novel renal biomarkers of acute kidney injury and their implications. *Internal medicine journal*, 51(5), 576-578. <https://doi.org/10.1111/imj.15221>
Wu, H., & Huang, J. (2018). Drug-Induced Nephrotoxicity: Pathogenic Mechanisms, Biomarkers and Prevention Strategies. *Current drug metabolism*, 19(7), 551-561. <https://doi.org/10.2174/15723002186661711087594150407>
Albert, C., Haux, M., Albert, A., Zopf, A., Braun-Dullaeus, R. C., & Haase-Potter, A. (2021). Biomarker-Guided Risk Assessment for Acute Kidney Injury: Time for Clinical Implementation? *Annals of laboratory medicine*, 41(1), 1-15. <https://doi.org/10.3393/alm.2021.41.1.1>
Wu, Y., & Parikh, C. R. (2021). Current concepts and advances in biomarkers of acute kidney injury: Critical review in clinical laboratory sciences. *SB(S)*, 359-368. <https://doi.org/10.1093/sbs.2021.1971000>
Yoon, S. Y., Kim, J. S., Jung, K. H., & Kim, S. K. (2022). Acute Kidney Injury Biomarker-Guided Diagnosis and Management. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 58(3), 540. <https://doi.org/10.3390/med58030540>

ANEXO VI

Documento de registro da consulta de atenção farmacêutica realizada a doente pediátrico com terapêutica metronômica baseada no protocolo MEMMAT

Detalles de Anotación		Page 1 of 1	
Detalles de la Anotación nº [REDACTED] de Centro Farmacia			
Paciente:	[REDACTED]	Estado:	 Firmado por latencia
Autor:	Redondo Galan, Carmen	F.Creación:	03/08/2023
Transcriptor:	Carmen Redondo Galan	F.Modif:	03/08/2023
Tipo:	Comentario de Evolución	Versión:	
Especialidad:	FARMACIA	Clase:	Médico
Episodio:	[REDACTED]	Problema:	
M.Entrada:	[REDACTED]	Acto:	
Antecedente:		IQ Programada:	
Procesos Asistenciales:			
CONSULTA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA INFANTIL:			
Motivo de consulta: visita de inicio de tratamiento con talidomida, etopósido y ciclofosfamida.			
Antecedentes: Varón de [REDACTED] años y [REDACTED] meses con diagnóstico de Síndrome de Li Fraumeni y Meduloblastoma anaplásico grado 4 cerebeloso el [REDACTED] Recaída diseminada detectada en RM de evaluación el [REDACTED] Actualmente, situación terapéutica no curativa con terapia metronómica (protocolo MEMMAT).			
Datos analíticos de interés ([REDACTED]) Hemograma: Bioquímica: Inmunología celular: Inmunoquímica:			
Tratamiento (según esquema MEMMAT): - Talidomida 3mg/kg: 150 mg (3 comprimidos de 50 mg) una vez al día a la hora de dormir - Fenofibrato 90 mg/m2: redondeado a comprimidos de 145 mg, 1 comprimido vía oral una vez al día con comida - Celecoxib 200 mg vía oral cada 12 horas. Si buena tolerancia escalar a 300 mg cada 12 horas - Etoposido oral 35 mg/m2: ajustado a capsulas de 50-->50 mg una vez al día durante 21 días. Si buena tolerancia y no citopenias subir a 50 mg/m2 Bevacizumab 10 m/kg iv cada 2 semanas, primera dosis hoy 3/8/23 en 90 minutos, si buena tolerancia segunda dosis en 60 minutos, si buena tolerancia tercera dosis en 30 minutos. Si buena tolerancia resto de dosis en 30 minutos			
Anotación:	Etopósido intraventricular, se iniciará el [REDACTED]. Extraer liquido para analisis (citologia y citoquimica, dejo pedido)		
Tratamiento concomitante: -Septrin (cotrimoxazol) comp. 400/80 mg: 1.5 comp. cada 12 horas vía oral los sábados -Si dolor, paracetamol comprimidos 500mg: 1 comprimido cada 6-8 horas, vía oral -Si nauseas o vómitos ondansetrón comprimidos 8 mg: 1 comprimido cada 8 horas via oral			
Interacciones farmacológicas: No se detectan interacciones clínicamente significativas			
Tolerancia: evaluar en siguientes visitas.			
Adherencia: buena al resto de tratamientos.			
Comentario: Acuden los padres de [REDACTED]. Les explico de nuevo el esquema con las pautas y los tiempos de cada medicamento y entrego hoja informativa. Tomará talidomida por la noche teniendo especial precaución al manipular las cápsulas y usando guantes. Con respecto a etopósido, es importante que se lo tome en ayunas (1 hora antes o 2 después de tomar alimentos). Lo va a tomar sobre las 19-20h previo a la cena y espaciado al menos dos horas de la merienda (suele merendar sobre las 17h los días que merienda). Han encargado en su oficina de farmacia celecoxib y fenofibrato y los recogerán esta tarde. Dispense 2 envases de talidomida (aproximadamente 18 días de tratamiento) y 21 cápsulas de etopósido. Vuelvo a citar el [REDACTED] para dispensar el resto de tratamiento con talidomida e iniciar ciclofosfamida oral. Doy número de teléfono de la consulta para cualquier duda relacionada con el tratamiento.			
Próxima cita: [REDACTED], coincidiendo con la administración de etopósido intraventricular.			
Fdo: Carmen Redondo Servicio de Farmacia			

ANEXO VII

Documento orientativo do processo de revisão de terapêutica antifúngica relativo ao PROA

ORIENTACIÓN ANTIFÚNGICOS HGUGM

ANF. B LIPOSSOMAL	3mg/kg/d, pac. 70kg	344€
CANDINAS	Micafungina 100mg/d	69€
	Anidulafungina 100mg/d	36€ (generificación)
	Caspofungina 50mg/d	36€ (generificación)
ISAVUCONAZOL	200mg/24h IV	291€ IV / 76€ OR
POSACONAZOL	300mg/24h IV/OR	190€ IV / 11,7€ OR
VORICONAZOL IV	4mg/kg/12h, pac. 70kg	31€ (generificación)
VORICONAZOL OR	200mg/12h	3,1€ (generificación)
FLUCONAZOL	400mg/d IV/OR	2,3€ IV / 2,0€ OR

PUNTOS CLAVE A REVISAR:

- Caspofungina/micafungina: revisar cuidadosamente la indicación pues NO están incluidas en la GFT.
- Isavuconazol: revisar la adecuación de la dosis de carga (200 mg/8h por 2 días, seguido de 200 mg/d), y poner la alerta: "Nota de Farmacia (fecha): Recuerde valorar diariamente la necesidad de tratamiento con isavuconazol, o la posibilidad de pautar otra alternativa terapéutica más eficiente (voriconazol o posaconazol oral/iv). Muchas gracias".
- Voriconazol: revisar función renal (FG) y hepática (ALT y AST). Revisar que se solicitan niveles de voriconazol y se ha determinado el polimorfismo CYP2C19. En caso contrario, poner nota en Prescripción: "Farmacia (fecha): Se recomienda extraer nivel valle semanalmente a partir del tercer día de tratamiento (rango recomendado 2-5 mcg/mL), y solicitar determinación genotipo CYP2C19 para valorar capacidad metabólica (Farmacia 415026). Un saludo".



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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