

U. PORTO



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Sara Alexandra Parente Gonçalves

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Sara Alexandra Parente Gonçalves

Farmácia Central

janeiro de 2023 a julho de 2023

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

Orientador: Professor Doutor Carlos Manuel Magalhães Afonso

Monitor Farmácia Comunitária: Dr.^a Anabela Bartilotti de Almeida

Setembro de 2023

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 23 de setembro de 2023

Sara Alexandra Parente Gonçalves

Resumo

Correspondente à última unidade curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, o Estágio Curricular permite o primeiro contacto com a prática profissional, onde, não só é aplicado e consolidado o conhecimento que adquirimos ao longo do curso, como também adquirimos novas competências e conhecimentos essenciais ao exercício futuro da profissão farmacêutica.

No período dos seis meses de estágio, na Farmácia Central, em Viana do Castelo, elaborei o presente relatório que se encontra dividido em duas partes.

Na Parte 1, é feita uma contextualização da farmácia, dos utentes que a frequentam, dos serviços prestados e se descrevem as experiências mais relevantes que resultaram da minha participação como estagiária. Estão, também, descritas as atividades mais relevantes em que participei e prestei maior contributo intelectual enquanto estagiária, designadamente:

1. Advertência de utilização de Antigrippine® Trieffect (Paracetamol + Cloridrato de Fenilefrina) no doente com glaucoma;
2. Recolha de lotes de suplementos alimentares contendo (-)-epigallocatequina-3-galato;
3. Advertência de utilização de ácido salicílico no doente diabético;
4. Aconselhamento farmacêutico na Doença Venosa Crónica.

Na Parte 2, estão incluídos dois temas, relevantes para a profissão farmacêutica, desenvolvidos aquando do meu estágio na Farmácia Central. O primeiro tema versa o *Herpes zoster*, nomeadamente, a epidemiologia do vírus, a fisiopatologia da infeção, a intervenção em farmácia comunitária, as complicações que podem advir da infeção e as formas de prevenção e de tratamento. O segundo tema trata o uso terapêutico da levedura de arroz vermelho, abordando os principais componentes com ação biológica e a respetiva aplicabilidade na prevenção das doenças cardiovasculares e na síndrome metabólica, contraindicações, efeitos adversos e interações e a segurança dos suplementos de levedura de arroz vermelho.

Agradecimentos

Terminado o meu percurso na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, é momento de agradecer a quem tornou possível que este dia chegasse.

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, por ter sido a “casa” que me proporcionou a formação que me permite exercer a profissão que sempre desejei. À Comissão de Estágios, em particular, ao meu orientador, Professor Doutor Carlos Afonso, pelo acompanhamento e disponibilidade sempre demonstrados.

A toda a equipa da Farmácia Central, obrigada pela forma como me receberam, pela disponibilidade demonstrada e pelos ensinamentos que levo para a vida. À Dr^a Anabela Almeida, à Dr^a Tânia Timóteo e à Dr^a Beatriz Cerqueira, por todo o carinho e paciência demonstrada ao longo destes seis meses, pelo amor imenso que tenho por farmácia comunitária e que a vocês devo... São uma inspiração!

Às amigas que aqui fiz e que levo para a vida. Em particular, à Leonor, à Inês e à Gui, que comigo viveram esta aventura de altos e baixos. Obrigada por todo o apoio e bons momentos! Obrigada por terem feito melhores estes cinco anos da minha vida!

Aos meus pais, à Bea e ao Tomás, nunca conseguirei agradecer todo o apoio e amor que me dão. Nunca conseguirei retribuir tudo que fizeram e fazem por mim. Obrigada por serem o meu abraço mais apertado. Obrigada por serem força. Obrigada por, onde quer que esteja, serem o significado de casa. Obrigada por me ensinarem a nunca desistir e que o melhor está sempre por vir! Tudo o que consegui devo a vocês.

À minha família, avós, tios e primos, obrigada por todo o apoio e compreensão aquando das ausências, obrigada pelo meu sucesso ser também vosso. Nada seria possível sem o vosso apoio. Onde quer que estejam, eu vou lá estar. Aos meus bisavós que não me veem terminar esta etapa, mas sei que estão muito orgulhosos... As minhas conquistas são vossas. Obrigada.

À minha amiga de infância, Inês, pela paciência nas ausências, pelo constante apoio e compreensão. Obrigada por acreditares sempre em mim. Obrigada por tudo o que vivemos, também, durante estes cinco anos.

A todos os que me acompanharam e, por isso, tornaram possível chegar ao fim esta desafiante etapa, ser-vos-ei eternamente grata.

Índice geral

Declaração de Integridade	3
Resumo	4
Agradecimentos	5
Índice geral.....	6
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária	10
1- Contextualização do estágio curricular.....	10
2-Cronograma de atividades e respetiva explicação.....	11
3- Atividades desenvolvidas	13
Atividade 1- Advertência de utilização de Antigrippine® Trieffect no doente com glaucoma.	13
Atividade 2 – Recolha de lotes de suplementos alimentares contendo (-)-epigallocatequina-3-galato.....	14
Atividade 3 - Advertência de utilização de ácido salicílico no doente diabético.	16
Atividade 4 – Aconselhamento farmacêutico na Doença Venosa Crónica	18
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento	21
Tema 1 – <i>Herpes zoster</i>: infeção, manifestações, tratamento e vacinação	21
Tema 2 – Levedura de arroz vermelho: transversalidade nas aplicações clínicas?	33
Conclusão global	46
Bibliografia.....	47
Anexos	61

Índice de Figuras

Figura 1: Estrutura química do (-)-epigallocatequina-3-galato.....	15
Figura 2: Funcionamento das válvulas.	18
Figura 3: Sequência ilustrativa da evolução das lesões decorrentes da infecção por VVZ.	23
Figura 4: Patogenia da infecção por HZ.	24
Figura 5: Sequência ilustrativa da evolução das lesões decorrentes da infecção por HZ. .	26
Figura 6: Mecanismo de ação aciclovir.....	29
Figura 7: Mecanismo de ação valaciclovir.	29
Figura 8: Mecanismo de ação das estatinas	34
Figura 9: Estrutura química da monacolina K sob a forma de lactona inativa e de o β - hidroxiácido.	37
Figura 10: Estrutura química monascina e da ankaflavina.....	40
Figura 11: Efeito inibitório dos pigmentos monascus sobre a enzima conversora de angiotensina I (ECA).....	41

Índice de Tabelas

Tabela 1: Cronograma das atividades em farmácia comunitária	11
---	----

Índice de Anexos

Anexo 1: Folheto informativo Doença Venosa Crônica.....	61
Anexo 2: Apresentação <i>Herpes zoster</i>	62

Lista de abreviaturas

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AESA	Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos
CEAP	Clínica; Etiológica; Anatômica; Fisiopatológica
c-HDL	Colesterol de lipoproteína de alta densidade
c-LDL	Colesterol de lipoproteína de baixa densidade
CK	Creatina fosfoquinase
DC	Doenças cardiovasculares
DVC	Doença Venosa Crónica
ECA	Enzima conversora de angiotensina I
EFSA	Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos
EGCG	(-)-epigallocatequina-3-galato
EMA	Agência europeia do medicamento
ET-1	Endotelina 1
FC	Farmácia Central
FIFO	<i>First in, first out</i>
FPP	Farnesil pirofosfato
GGPP	Geranilgernil pirofosfato
hPEPT1	Transportador de peptídeo intestinal humano
HMG-CoA	3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A
HZ	<i>Herpes zoster</i>
HZO	<i>Herpes zoster</i> oftálmico
IARC	Agência Internacional de Investigação sobre o Cancro
IDL	Lipoproteínas de densidade intermédia
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
LES	Lúpus eritematoso sistémico
MNSRM	Medicamentos não sujeitos a receita médica
MPs	Pigmentos monascus
MSRM	Medicamentos sujeitos a receita médica
NPH	Nevralgia pós-herpética
PPARγ	Receptores ativados por proliferadores de peroxissoma tipo gama
RCM	Resumo das Características do Medicamento
ROS	Espécies reativas de oxigénio
SAMS	Serviço de Assistência Médico-Social do Sindicato Nacional dos Quadros e Técnicos Bancários

SIDA	Síndrome da imunodeficiência adquirada
SM	Síndrome Metabólica
SSCGD	Serviços Sociais da Caixa Geral de Depósitos
VIH	Vírus da imunodeficiência humana
VLDL	Lipoproteínas de muito baixa densidade
VVZ	Vírus <i>varicela zoster</i>

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1- Contextualização do estágio curricular

A Farmácia Central (FC), localizada no centro de Viana de Castelo, encontra-se sob direção técnica da Dr.^a Anabela Bartilotti de Almeida. Fundada em 1890, a FC é um local de prestígio para os seus utentes. Decorrente da sua localização estratégica, a farmácia presta serviços não só a quem assiduamente a frequenta como também a um número considerável de turistas e pessoas que se encontram de passagem, sendo, desta forma, o perfil da população que frequenta a FC heterogéneo a nível de faixa etária e literacia em saúde. Ainda assim, a maioria dos utentes são doentes crónicos, com idade superior a 60 anos, geralmente, polimedicados e com pouco conhecimento dos seus regimes farmacoterapêuticos.

Na FC, o aconselhamento e dispensa de medicamentos constituem o serviço base, disponibilizando, no entanto, vários outros serviços, também muito procurados pelos utentes, nomeadamente, a determinação de parâmetros bioquímicos (glicémia capilar, pressão arterial, triglicerídeos, colesterol total, colesterol de lipoproteína de alta densidade (c-HDL), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (c-LDL), administração de injetáveis, consultoria na área de dermofarmácia e cosmética (periodicidade mensal) e consultas de nutrição (periodicidade semanal). Adicionalmente, realiza, também, preparação individualizada da medicação (PIM) para um lar de idosos, sendo este serviço assegurado pela Dr.^a Beatriz Cerqueira.

A equipa da farmácia é constituída pela Diretora Técnica, Dr.^a Anabela Bartilotti de Almeida, duas farmacêuticas adjuntas, Dr.^a Tânia Timóteo e Dr.^a Beatriz Cerqueira, três Técnicos Auxiliares de Farmácia, João Bartilotti de Almeida, Pedro Bartilotti de Almeida e Teresa Bartilotti de Almeida.

O meu estágio curricular foi concluído a julho de 2023, com a supervisão da Dr.^a Anabela Bartilotti de Almeida e da Dr.^a Tânia Timóteo, depois de 6 meses em que me foi, diariamente, dada a oportunidade de testemunhar e participar nas mais diversas funções exercidas por um farmacêutico no contexto de farmácia comunitária.

2-Cronograma de atividades e respetiva explicação

Tabela 1- Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária

	Período						
	janeiro	fevereiro	março	abril	maio	junho	julho
Receção, verificação e armazenamento de encomendas	X	X	X	X	X	X	X
Verificação dos prazos de validade, stocks e devoluções		X	X	X	X	X	X
Medição de parâmetros bioquímicos		X	X	X	X	X	X
Formações	X	X	X	X	X	X	X
Aconselhamento e dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde		X	X	X	X	X	X
Preparação Individualizada da Medicação		X	X	X	X	X	X
Formação interna: <i>Herpes zoster</i>						X	
Acompanhamento da conferência do receituário e faturação							X
Aconselhamento farmacêutico na Doença Venosa Crónica							X

O estágio teve início com uma apresentação feita pela Dr.^a Anabela Almeida sobre o funcionamento e a organização da farmácia.

No mês de janeiro, encontrei-me, sobretudo, no *backoffice*, a efetuar a verificação e receção de encomendas, o que me permitiu entender, de forma pormenorizada, o circuito de distribuição do medicamento. Participei no armazenamento dos medicamentos e produtos de saúde, segundo o método FIFO (*“first in, first out”*), assegurando que os produtos com prazo de validade mais curto eram dispensados primeiro. Assim, o desempenho destas funções proporcionou-me um conhecimento mais alargado dos vários produtos disponíveis em farmácia comunitária, das substâncias ativas presentes nos diferentes medicamentos, das respetivas indicações terapêuticas e nomes comerciais, o que facilitou a conversa com o doente.

Em fevereiro, a partir de uma lista emitida pelo sistema informático da FC (Sifarma2000®), verifiquei e corriji prazos de validade de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e outros produtos de saúde com validade a terminar no período de dois meses, de forma a que, caso se verificasse, estes fossem retirados para posterior devolução, garantindo, desta forma, que todos os medicamentos e outros produtos de saúde se encontravam em condições seguras e estáveis para serem dispensados. Ainda durante este período, realizei determinações de parâmetros bioquímicos, tais como a

glicémia capilar, pressão arterial e colesterol, o que me permitiu interagir, desde logo, com os doentes e avaliar o seu estado de saúde e adesão à terapêutica. Neste mês, iniciei, com a supervisão da Dr.^a Beatriz Cerqueira, a preparação individualizada da medicação para o lar de idosos. Pude, também, ao longo do mês, acompanhar e observar atendimentos realizados pela Dr.^a Anabela Almeida, o que me permitiu desenvolver competências relativas ao funcionamento do sistema informático, neste caso, o Sifarma Modulo de Atendimento®, e ao modo de atuação do farmacêutico comunitário ao balcão. Na última semana de fevereiro, iniciei o atendimento ao público com supervisão da equipa.

Março foi o mês mais desafiante, uma vez que foi o mês em que iniciei o atendimento ao público de forma autónoma, interagindo com diversos doentes, na sua maioria polimedicados, o que me fez procurar ajudá-los a maximizar o benefício e minimizar o risco das suas terapêuticas. Ao longo deste mês, desempenhei funções como a dispensação clínica de MSRM, acompanhados de prescrição médica, principalmente eletrónica, mas também receitas manuais que requerem uma maior atenção pela probabilidade acrescida de erros aquando da dispensa. Contactei, neste contexto, com os diferentes regimes de partilhação e com subsistemas de partilhação complementar, tais como SAMS, SSCGD. Paralelamente, dispensei medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), suplementos alimentares e outros produtos de saúde, a pedido do doente ou por recomendação médica. Em cada atendimento, procurei exercer a profissão farmacêutica, tendo como foco a pessoa do doente e o uso responsável e racional do medicamento.

No mês de junho, dinamizei a formação interna com base no tema 1 da parte 2, onde abordei o *Herpes Zoster*, tendo elaborado um *PowerPoint* com os pontos-chave que pretendia transmitir à equipa da FC.

No início do mês de julho, aprendi a fazer conferência do receituário e faturação, que, por norma, é feita no início de cada mês e corresponde ao mês anterior. Neste mês, elaborei, ainda, na atividade “Aconselhamento farmacêutico na Doença Venosa Crónica”, um folheto informativo sobre a doença, o qual esteve exposto nos balcões da farmácia.

No decurso do estágio na FC, tive a oportunidade de assistir a diversas formações, nomeadamente, nas áreas dos produtos dermofarmacêuticos e cosméticos, dos suplementos alimentares e de MNSRM, que me permitiram adquirir competências sobre novos produtos e saber em que situação é que os mesmos podem ser aconselhados.

3- Atividades desenvolvidas

Atividade 1- **Advertência de utilização de Antigrippine® Trieffect (Paracetamol + Cloridrato de fenilefrina) no doente com glaucoma .**

Contextualização: Esta atividade surgiu no contexto do atendimento ao público, após uma doente ter pedido aconselhamento de um antigripal, tendo, no entanto, preferência pelo Antigrippine® Trieffect. Já durante o ato de indicação farmacêutica, quando questionada sobre outros problemas de saúde manifestados, a doente afirmou ter glaucoma e não ter sido previamente informada de possíveis interações.

Como é imperativo manter não só a visão que o doente possui a longo prazo, mas também assegurar qualidade de vida, cabe ao farmacêutico, enquanto profissional de saúde diferenciado, identificar e alertar possíveis “ameaças” ao sucesso da gestão da visão do doente com glaucoma, contribuindo assim para prolongar o seu tempo de vida com qualidade de visão.

Desenvolvimento/intervenção: O Antigrippine® Trieffect é um MNSRM, constituído por paracetamol (500 mg) e cloridrato de fenilefrina (5 mg). O paracetamol tem ação analgésica e antipirética por inibir a síntese de prostaglandinas e produzir vasodilatação periférica, aumentando a sudorese e o fluxo sanguíneo através da pele, levando à perda de calor [1,2]. O cloridrato de fenilefrina é um agonista α -adrenérgico, cuja ação descongestionante é mediada pela ativação de α_1 -adrenoreceptores nas arteríolas da mucosa nasal, o que provoca vasoconstrição, levando à diminuição do edema e aumento da drenagem das cavidades sinusais [3]. Esta combinação proporciona, assim, o alívio dos sintomas da síndrome gripal, incluindo dores de cabeça, de garganta, corporais, congestão nasal e febre [4].

O glaucoma é uma doença caracterizada por alterações no campo visual e na pupila, frequentemente acompanhadas por hipertensão ocular e que pode conduzir à cegueira. Esta doença oftalmológica ocorre quando há um desequilíbrio na produção e drenagem do humor aquoso, aumentando a pressão intra-ocular. O humor aquoso é, normalmente, produzido pelo corpo ciliar, flui pela pupila, saindo pelos canais de drenagem [5, 6, 7]. No doente glaucomatoso, por norma, os canais de drenagem estão obstruídos, não havendo, desta forma, o equilíbrio entre a produção e drenagem do humor aquoso. Como consequência do aumento da pressão intra-ocular, as células e fibras nervosas morrem gradativamente [5, 6]. Desta forma, a transmissão da informação, que habitualmente acontece através do estímulo da luz a entrar no olho e que é posteriormente transformado pela retina num sinal elétrico e conduzido para o cérebro sob a forma de impulso nervoso, está interrompida [5, 7].

O cloridrato de fenilefrina provoca o aumento da pressão intra-ocular, devido ao seu efeito α -adrenérgico, que, por originar midríase por estimulação do músculo dilatador da pupila, impede a passagem do humor aquoso e, assim, desencadeia uma crise de glaucoma agudo [8].

Neste sentido, o medicamento não deve ser utilizado em doentes com glaucoma, estando absolutamente contraindicado, como consta no Resumo das Características do Medicamento, em doentes com glaucoma de ângulo fechado [4]. Por forma a consciencializar a doente quanto à contraindicação deste antigripal, foi feita uma breve e simples explicação da ação vasoconstritora e consequente aumento da pressão intra-ocular provocado pelo cloridrato de fenilefrina.

Como a doente ainda não havia administrado medicação e apresentava um quadro de congestão nasal, espirros e dor de cabeça, em vez de ter sido indicado um antigripal, foi aconselhada a utilização simultânea de cetirizina a 10 mg e paracetamol a 500 mg. Desta forma, a cetirizina, como antagonista potente e seletivo dos recetores-H1 periféricos, vai impedir a ação da histamina e, desta forma, diminuir o inchaço e congestão das vias nasais e o paracetamol, através da inibição da síntese de prostaglandinas, exercerá efeito analgésico [1, 9]. Esta combinação não compromete a gestão da visão da doente e não desencadeará uma crise de glaucoma agudo.

Adicionalmente, a doente foi aconselhada a ingerir muitos líquidos (água, sumo de frutas e infusões), e, como era fumadora, pelo menos até se verificar melhorias, não fumar [10].

Conclusão: O atendimento anteriormente mencionado realçou a importância do papel do farmacêutico comunitário na dispensação clínica dos medicamentos, tendo assegurado uma farmacoterapia necessária, efetiva e segura, que não produza ou agrave outros problemas de saúde.

Atividade 2 – Recolha de lotes de suplementos alimentares contendo (-)-epigallocatequina-3-galato

Contextualização: Após ter-se recebido um comunicado por parte da ISDIN, procedeu-se à remoção dos produtos que continham (-)-epigallocatequina-3-galato, nomeadamente, o Sunisdin oral® e o Sunisdin oral duo® que estavam nas vitrines da Farmácia. Como não conhecia este composto, decidi pesquisar sobre o mesmo e o motivo pelo qual os produtos que o possuíam tinham de ser retirados do mercado.

Desenvolvimento/intervenção: O chá verde é uma bebida com diferentes compostos bioativos, tais como as catequinas, na sua constituição, estando frequentemente em estudo [11]. O (-)-epigallocatequina-3-galato (EGCG) é o éster da epigallocatequina e do ácido gálico e é uma das catequinas presentes neste chá, sendo a que existe em maior percentagem (50-80%) [11, 12].

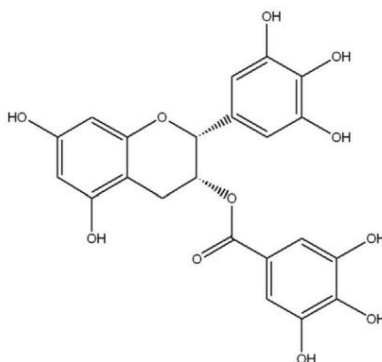


Figura 1: Estrutura química do (-)-epigallocatequina-3-galato. Retirada de [14]

Estudos demonstram as diferentes propriedades e aplicações terapêuticas do EGCG, entre as quais, antioxidante. Esta propriedade confere ao chá verde diferentes benefícios, nomeadamente, ação antienvelhecimento [13].

Sabe-se que o stress oxidativo surge do desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) e as defesas antioxidantes do organismo [14]. O EGCG pela sua estrutura química tem capacidade de eliminar os radicais livres que provêm de ROS, já que os anéis aromáticos possuem a capacidade de captar os radicais livres e eletrões, impossibilitando, desta forma, a formação de ROS e, como consequência, os danos associados ao stress oxidativo são limitados [14,15,16]. Os radicais livres estão associados a um envelhecimento precoce, o que justifica, igualmente, a ação antienvelhecimento associada a este composto [16].

Surgiu, no entanto, em 2015, um pedido por parte de alguns estados-membros à Comissão Europeia que averiguasse a segurança da utilização de catequinas do chá verde no fabrico de medicamentos, já que havia sido associado um risco à ingestão de catequinas, particularmente de EGCG. A Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (AESA), a pedido da Comissão Europeia, avaliou a segurança das catequinas do chá verde e emitiu um parecer científico, onde concluiu que a ingestão diária de EGCG em doses iguais ou superiores a 800 mg na forma de suplemento alimentar provoca um aumento significativo de transaminases séricas, o que é indicativo de lesão hepática. Não é, no entanto, possível estabelecer, dada a falta de dados sobre a relação entre as doses

de EGCG e o aumento das transaminases séricas, o teor deste composto que não afete os valores deste parâmetro hepático [17]. Como não existe uma relação evidente entre a dose e a duração da administração da substância e não é conhecido o mecanismo que leva à hepatotoxicidade deste composto, a AESA assumiu as lesões hepáticas ocorridas como consequência de uma reação idiossincrática [16, 17].

Surge, neste sentido, o artigo 6., n. 3, da Diretiva 2002/46/CE do Parlamento Europeu e do Conselho que obriga a requisitos adicionais na rotulagem de suplementos alimentares que contenham o EGCG. Assim, o rótulo deve mencionar o número máximo de doses diárias do alimento, uma advertência para a quantidade diária consumida não ser igual ou superior a 800 mg de EGCG e o teor deste composto por porção do alimento. Deve, ainda, advertir para o consumo no mesmo dia de outros produtos que possuam chá verde, por parte de grávidas, lactantes ou crianças com menos de 18 anos e em jejum, isto porque o jejum aumentou a toxicidade do EGCG em animais de laboratório, uma vez que foi mais extensamente absorvido [17].

A ISDIN procedeu não só às alterações de rotulagem necessárias para adequação dos produtos ao Regulamento, como já disponibilizou os produtos em total conformidade. Assim, aquando do comunicado, procedeu-se apenas à recolha dos lotes mais antigos.

Conclusão: Com esta atividade, procurei inteirar-me de forma aprofundada sobre a causa da retirada de mercado dos produtos acima descritos, não me limitando apenas à recolha dos mesmos, o que me permitiu não só saber mais sobre o assunto como conhecer diferentes organismos envolvidos neste tipo de procedimentos.

Atividade 3 - **Advertência de utilização de ácido salicílico no doente diabético**

Contextualização: Esta atividade surgiu no contexto do atendimento ao público, após uma doente trazer diversas prescrições médicas, entre as quais uma com metformina e ter solicitado a dispensa de uma pomada de ácido salicílico para “queimar” uma verruga. Sabendo a mais frequente indicação terapêutica da metformina, perguntei se tinha sido anteriormente diagnosticada com diabetes *mellitus* tipo 2, tendo respondido afirmativamente.

Tendo conhecimento do efeito do ácido salicílico na pele e da dificuldade de cicatrização do doente diabético, alertei a doente para o facto de o ácido salicílico ser utilizado no doente diabético apenas sob avaliação e recomendação médica.

Desenvolvimento/intervenção: O ácido salicílico é amplamente usado na dermatologia devido à sua ação queratolítica, cuja potência está dependente da percentagem (concentração) em uso [18]. É, vulgarmente, de uso externo e manifesta as suas propriedades queratolíticas em concentrações superiores a 2% [19].

Sabe-se que a coesão das células epidérmicas na pele depende dos desmossomas que possuem desmogleínas [20, 21]. O ácido salicílico extrai as desmogleínas, o que faz com que a coesão das mesmas seja afetada e, conseqüentemente, que estas sejam eliminadas, daí a ação queratolítica deste ácido e, por este motivo, é vulgarmente utilizado para a remoção de verrugas [19, 20, 21].

Já os doentes diabéticos possuem uma deficiência na cicatrização de feridas agudas. Há vários estudos que demonstram que, na diabetes *mellitus* tipo 2, existe uma inflamação crónica sistémica, baseada nos valores elevados do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), de interleucina 1 (IL-1) e de interleucina 6 (IL-6), que influencia não só os tecidos como a sua regeneração [22]. A cicatrização e a remoção bacteriana em pessoas diabéticas são, também, ineficientes, uma vez que se verifica não só disfunção dos fibroblastos, das células epidérmicas e das células T, mas também redução na quimiotaxia, na capacidade bactericida dos leucócitos e na fagocitose [23, 24]. No doente diabético é, ainda, frequente ocorrer hipoxia, justificada por uma deficiente irrigação sanguínea e diminuída angiogénese, prejudicando igualmente a cicatrização de feridas [25].

Assim, se a doente fosse utilizar a pomada à base de ácido salicílico, esta iria proporcionar descamação e dissolução das células epidérmicas, havendo, por um lado, diminuição da espessura da camada córnea e, por outro, teoricamente, estimulação da regeneração epidermal [21]. No entanto, esta estimulação não teria sucesso, uma vez que os mecanismos que permitiriam a regeneração, no doente diabético, estão diminuídos devido à inflamação crónica sistémica característica [22].

Posto isto, tendo consciência do risco a que estaria a expor a doente ao dispensar a pomada com ácido salicílico, expliquei-lhe o motivo pelo qual não o faria e salientei a importância de ser vista por um médico dermatologista.

Conclusão: No doente diabético, este tipo de afeções exige consulta médica. No entanto, por ser mais cómodo para os doentes, estes recorrem à farmácia, onde confiam nos serviços farmacêuticos, como primeira opção. Cabe ao farmacêutico comunitário analisar as diferentes situações e auxiliar os doentes nas suas escolhas para que, pelo menos, seja

assegurada a manutenção do estado de saúde e, quando necessário, encaminhar para consulta médica.

Atividade 4 – Aconselhamento farmacêutico na Doença Venosa Crônica

Contextualização: Com a chegada dos dias mais quentes, tem sido cada vez mais frequente o aumento de queixas de mal-estar nos membros inferiores. Para prestar um aconselhamento farmacêutico com impacto na melhoria da qualidade de vida dos doentes, decidi aprofundar os meus conhecimentos sobre a Doença Venosa Crônica (DVC), que é muitas vezes a principal responsável pelas queixas atrás referidas.

Desenvolvimento/intervenção: A DVC surge como consequência de alterações morfológicas e funcionais nas válvulas das veias das pernas, que auxiliam o sangue a fluir em direção ao coração. Se uma válvula for danificada, não garante o fluxo venoso no sentido contrário à gravidade, como tal força o sangue a fluir para trás, ou seja, provoca refluxo venoso que, por sua vez, leva a uma hipertensão venosa [26]. A hipertensão venosa pode com o tempo desencadear uma reação inflamatória com ativação, adesão e migração dos leucócitos através do endotélio venoso, produção de citocinas e mediadores inflamatórios, provocando alterações na matriz extracelular responsáveis pelo enfraquecimento e dilatação das paredes venosas e destruição das válvulas. Consequentemente, há um novo aumento da pressão venosa que provoca, uma vez mais, uma resposta inflamatória, havendo um círculo vicioso hipertensão-inflamação responsável pela progressão da doença [27].

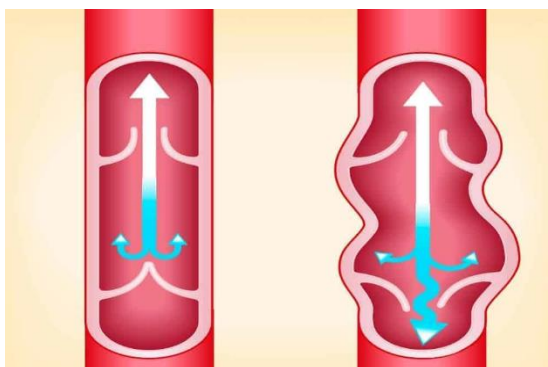


Figura 2: Funcionamento das válvulas. Do lado esquerdo, válvulas venosas capazes de transportar o sangue no sentido ascendente. Do lado direito, devido à distensão e dilatação da parede venosa não há uma correta circulação venosa. Adaptada de [28].

São considerados fatores de risco para a DVC: a idade, o sexo feminino (a permeabilidade venosa é aumentada por ação dos estrogénios e a progesterona possui efeito vasodilatador), a obesidade, a gravidez (aumento significativo do volume de sangue),

a permanência prolongada na mesma posição, seja de pé ou sentado (propicia a estagnação do sangue nas veias) [26,27].

Os sintomas e sinais clínicos mais comumente associados à DVC são dor nas pernas, desconforto e sensação de peso, presença de edema, descoloração da pele, varizes e, em casos graves, ulceração venosa [27].

Segundo a classificação CEAP ("C" – Clínica; "E" – Etiológica; "A" – Anatômica; "P" – Fisiopatológica), método internacionalmente aceite para classificar a DVC e que serve de guia sistemático para um melhor diagnóstico clínico e caracterização dos doentes, permitindo individualizar o tratamento, as formas de apresentação clínica da DVC estão divididas por sete categorias que variam consoante a gravidade, sendo a C0 a ausência de sintomas e sinais clínicos, C1 telangiectasias e/ou varizes reticulares, que, por sua vez, se vão dilatando e, quando atingem mais de 3 mm de diâmetro, designam-se de varizes tronculares C2, C3 edema, C4 alterações da pele (C4a pigmentação e/ou eczema dos membros, C4b lipodermatosclerose e/ou atrofia branca), C5 úlcera venosa cicatrizada e C6 úlcera venosa ativa. A presença ou ausência de sintomatologia é tida em consideração nesta classificação [29,30].

O principal objetivo do tratamento, em doentes com DVC, consiste em reverter os sintomas, reduzir a cascata inflamatória, melhorar as alterações cutâneas, facilitar a cicatrização de úlceras, melhorar a qualidade de vida do doente, evitando não só a progressão da doença como também possíveis complicações [31].

A compressão elástica e o uso de fármacos venotrópicos constituem as mais frequentes formas de tratamento da DVC em farmácia comunitária [32]. A compressão elástica permite que o calibre das veias seja diminuído, o que faz com que a velocidade do fluxo de sangue seja aumentada, o refluxo diminuído, a contratilidade muscular melhorada e a formação de edema seja prevenida, reabsorvendo, igualmente, o edema previamente formado [29, 32]. Esta forma de tratamento recorre a meias elásticas de diferentes capacidades de compressão (grau 1- ligeira, grau 2- média, grau 3- forte, grau 4- muito forte) e é frequentemente utilizada em casos de varizes tronculares (classificação CEAP- C2), edema (classificação CEAP- C3), alterações dermatológicas (classificação CEAP- C4) e úlcera venosa (classificação CEAP- C5, C6), constituindo o tratamento de primeira linha da DVC [32].

Os fármacos venotrópicos estão indicados em todas as classes da DVC, uma vez que possuem efeitos benéficos no edema, dor e sensação de peso. Os mecanismos pelos quais atuam ainda não são claros, no entanto, de uma maneira geral, diminuem a

permeabilidade capilar e a libertação de mediadores inflamatórios e melhoram o tónus venoso. Estes fármacos podem ser divididos em agentes naturais e de origem sintética. Dentro dos agentes naturais, tem-se a escina, a fração flavonoide purificada micronizada (FFPM), constituída por 90% de diosmina e 10% de flavonoides expressos em hesperidina, a diosmina e hidrosmina, os rutósidos, a cumarina e a troxerrutina e o extrato de ruscus. Como fármaco venotrópico sintético tem-se o dobesilato de cálcio [33,34]. Existem, ainda, fármacos não venotrópicos como a sulodexida e a pentoxifilina que estão a ser utilizados na DVC e nas suas complicações [33, 35]. A sulodexida, a pentoxifilina e a FFPM têm sido utilizadas como adjuvantes no tratamento de úlceras venosas, uma vez que promovem e aceleram o processo de cicatrização. A utilização destes diferentes fármacos em simultâneo é desaconselhada. Por norma, possuem boa tolerabilidade, sendo os efeitos adversos mais frequentemente observados os gastrointestinais, tais como cólicas, dor abdominal, náuseas e vômitos [33, 34, 35].

Medidas higieno-dietéticas como a elevação das pernas (melhora a estase venosa e os sintomas, reduz o edema e promove a cicatrização das úlceras), a realização de exercícios (movimentos circulares com os pés, caminhar durante 2 minutos, quando se permanece de forma prolongada de pé ou sentado), uma nutrição adequada, execução de banhos de água fria nos membros inferiores (ativa a circulação venosa, proporcionando o alívio da dor e da sensação de pernas pesadas), realização de massagens nas pernas com movimentos de baixo para cima (auxilia a que o sangue circule no sentido do coração), utilização de roupa larga e confortável, entre outras, são recomendadas, de forma complementar ao tratamento da DVC ou até mesmo como prevenção da mesma [36].

Conclusão: Os farmacêuticos comunitários podem fazer a diferença na melhoria da qualidade de vida de doentes com DVC, através da contribuição para um diagnóstico, da transmissão de medidas higieno-dietéticas e do aconselhamento de fármacos venoativos. Quando as medidas não farmacológicas e farmacológicas não bastam ou em situações que assim o exijam, os farmacêuticos comunitários podem, ainda, referenciar o doente com DVC para consulta médica, onde será avaliada a necessidade de proceder a um método cirúrgico, como por exemplo a escleroterapia, radiofrequência, laserterapia ou, ainda, flebectomia minimamente invasiva e stripping clássico [29]. A pesquisa para esta atividade permitiu-me adquirir conhecimentos e informações úteis sobre a DVC, proporcionando-me um melhor aconselhamento, sobretudo, ao nível das medidas não farmacológicas. De forma a informar os doentes, elaborei, também, um folheto informativo sobre a doença, que se encontra em anexo (anexo 1).

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – *Herpes zoster: infeção, manifestações, tratamento e vacinação*

O *herpes zoster* (HZ), vulgarmente conhecido por zona, é uma doença transmissível provocada pela reativação do vírus da varicela, o vírus *varicela zoster* (VVZ) da família *Herpesviridae* [37, 38].

O VVZ é o agente causador tanto da varicela quanto do *herpes zoster* (HZ) [39]. Este surge como uma reativação do VVZ que, após infeção primária em idades infanto-juvenis, permanece latente nos gânglios dos nervos dorsais ou cranianos [39, 40, 41].

A doença manifesta-se através de uma erupção vesicular dolorosa e unilateral que segue a distribuição de um dermatomo [42].

O HZ ocorre em todo o mundo sem variações sazonais de incidência, constituindo uma doença relativamente comum, cuja gravidade, incidência e probabilidade de complicações aumenta com a idade [39, 42].

Estima-se que uma em cada três pessoas verá a sua qualidade de vida diminuída por uma síndrome dolorosa associada ao HZ que interferirá com o seu quotidiano [42].

Assim, pretendo com este trabalho mostrar não só aos leitores, como à equipa da FC, a grande importância do papel do farmacêutico comunitário na identificação e referenciação de casos de HZ para consulta médica, no aconselhamento de medidas não farmacológicas e de alívio sintomático e no acompanhamento do doente após o seu diagnóstico. Este tema foi aproveitado para uma formação interna da equipa da FC, onde foi utilizado como suporte de apresentação um PowerPoint que se encontra presente nos anexos (anexo 2).

Metodologia

Primeiramente, a literatura científica foi pesquisada, com base nas seguintes palavras-chave, “*herpes zoster*”, “*herpesvirus*”, “*herpes zoster AND diagnosis*”, “*herpes zoster AND complications*”, “*herpes zoster AND therapy*”, “*herpes zoster vaccine AND therapeutic use*”, em diferentes bases de dados como PubMed, Medscape, Elsevier, Springer, UpToDate, MDPI, de forma a recolher artigos científicos pertinentes sobre esta temática. Foram, ainda, consultados estudos não incluídos na pesquisa inicial, contudo

citados nos artigos da mesma. A informação relativamente aos fármacos e às vacinas disponíveis foi obtida nas autoridades reguladoras do medicamento, Infarmed e EMA.

Epidemiologia do HZ:

Cerca de 25% da população está em risco de desenvolver HZ e, no continente europeu, estima-se que a incidência anual de HZ esteja entre 2,0 e 4,6 casos por 1.000 pessoas, este valor aumenta para mais de 11,0 por 1.000 pessoas/ano em pessoas com idade igual ou superior a 80 anos [43].

A taxa de mortalidade por HZ é baixa, sobretudo nos jovens [43, 44]. Esta aumenta, no entanto, com a idade, incidindo, principalmente, a partir dos 75 anos [44]. Como o potencial imunitário contra o VVZ depende da imunidade celular específica a este vírus, não é de estranhar que a taxa de mortalidade seja superior para indivíduos com declínio da imunidade celular específica inerente não só ao envelhecimento, mas também a um estado de imunodepressão [45, 46].

Dentro dos fatores de risco, o envelhecimento é o mais importante na reativação do VVZ. Para além da idade, os indivíduos com imunidade celular comprometida, como é o caso dos doentes transplantados ou que se encontram sob terapia imunossupressora, com VIH/SIDA, portadores de lúpus eritematoso sistémico (LES), doença inflamatória intestinal, doentes com diabetes *mellitus* ou com doenças psiquiátricas ou stress psicológico e as mulheres possuem maior risco de desenvolver a doença [47]. A infeção por VVZ *in útero*, como resultado de varicela materna durante a gestação, e a varicela adquirida no primeiro ano de vida são fatores predisponentes para HZ na infância [44].

Como o HZ resulta da reativação do vírus latente, não apresenta um padrão sazonal e não ocorre por epidemia, dependendo apenas de fatores do hospedeiro que predispõem à reativação do vírus, ao contrário do VVZ [44].

Por norma, o HZ aparece uma vez na vida, no entanto, podem surgir segundos ou mais episódios. Apesar de a taxa de recorrência em indivíduos imunocompetentes estimada ser baixa, a recorrência do HZ em imunocomprometidos é frequente [48].

Infeção:

- Infeção primária

A primoinfeção pelo VVZ acontece frequentemente em criança e designa-se varicela. Possui um padrão sazonal, ocorrendo por epidemia principalmente na primavera e no inverno [48]. Este período é caracterizado pela disseminação das partículas víricas da pele infetada para as terminações nervosas sensoriais até atingirem os gânglios nervosos [48,49].

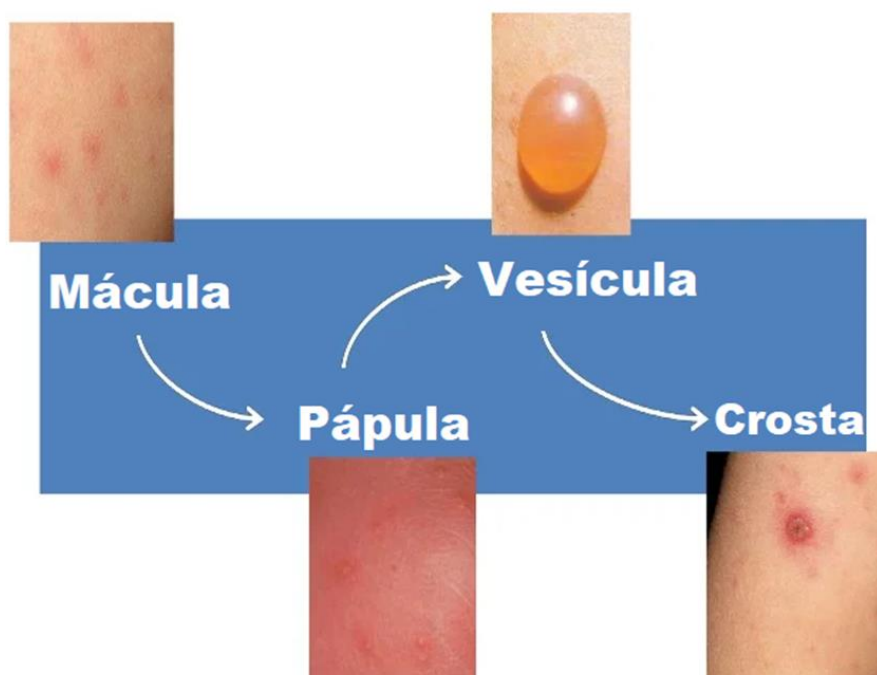


Figura 3: Sequência ilustrativa da evolução das lesões decorrentes da infecção por VVZ.
Adaptada de [50]

Apresenta-se, após um período de incubação que pode ir de 10 a 21 dias, como máculas que evoluem para lesões sólidas seguidas pela formação de vesículas que progridem para a formação de crostas. Inicia-se no tronco e vai alastrando até às extremidades. A varicela é altamente contagiosa, podendo a transmissão ocorrer através de secreções respiratórias ou por contacto direto com o conteúdo vesicular. O período de contágio inicia-se 1 a 2 dias antes do aparecimento das lesões e dura até 6 dias depois do aparecimento das mesmas, que corresponde ao período em que estas começam a cicatrizar e deixam de libertar conteúdo viral [48, 51]. Após resolução dos sintomas, o VVZ migra, então, para os gânglios da raiz dorsal ou do nervo craniano onde se mantém latente até a imunidade celular decrescer [52].

- **Recorrência**

Surge, normalmente, anos após a exposição inicial ao VVZ, como resultado da reativação deste vírus [39].

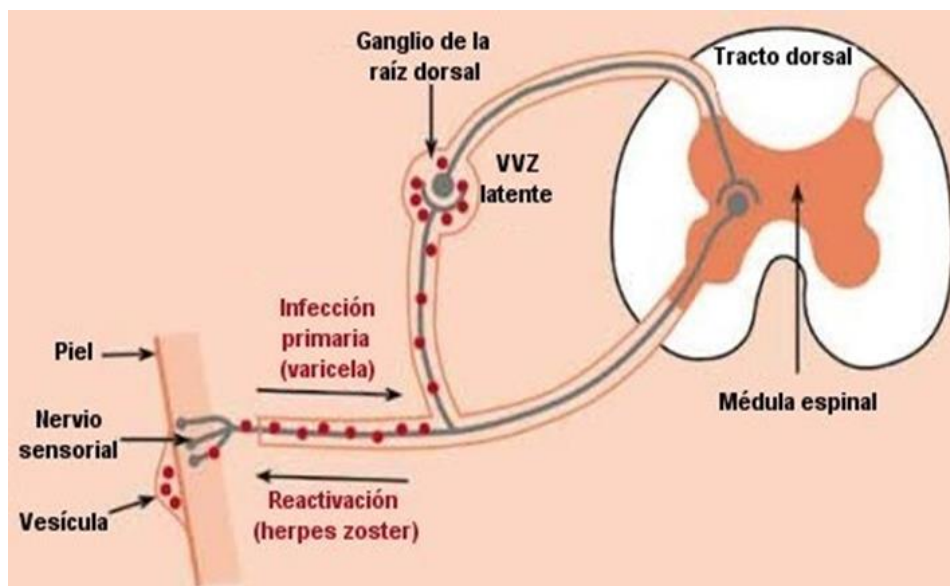


Figura 4: Patogenia da infecção por HZ. Retirada de [53]

Isto porque, apesar de, após infecção primária, haver supressão da replicação viral por parte do sistema imunitário, as partículas víricas permanecem latentes, durante anos, nos gânglios da raiz dorsal ou do nervo craniano e, mediante falha do sistema imunitário na supressão do vírus, surge a reativação do mesmo, responsável pelo rash nos dermatômos correspondentes e pela dor neuropática na distribuição dos mesmos [54].

O HZ apresenta diferentes fases clínicas: o pródromo, a erupção cutânea, a cicatrização e o estágio crônico [39, 41, 44].

O pródromo antecede a erupção cutânea em três a cinco dias e é caracterizado por uma dor aguda e persistente que é frequentemente descrita como uma pontada latejante ou parestesia (prurido, ardor). Em 5% dos pacientes, há queixas de mal-estar, febre, cefaleias, fotofobia [39, 44].

A erupção cutânea dura três a cinco dias, mantendo-se a sintomatologia do estágio anterior, aparecendo, inicialmente, pápulas que evoluem para vesículas e, posteriormente, são cobertas por crostas durante alguns dias a 2 ou 3 semanas [39]. As cicatrizes e alterações na pigmentação da pele podem perdurar [52].

No estágio crónico, tem-se uma das frequentes complicações do HZ, a nevralgia pós herpética (NPH), que se caracteriza por uma dor que persiste por semanas, meses ou anos, depois da regressão das lesões cutâneas [39, 44].

O HZ é, então, frequentemente caracterizado pela presença de erupção cutânea eritematosa, maculopapular, seguida pelo desenvolvimento de vesículas. Existem, contudo, casos em que o HZ não atinge a pele de alguns doentes, o que resulta numa nevralgia sem erupção cutânea designada *zoster sine herpette* [55].

Todos os doentes com HZ podem desenvolver a doença na forma disseminada, isto é, as lesões ultrapassarem a linha média e haver o envolvimento simultâneo de mais do que um dermatomo. No entanto, isto só é verificado regularmente em doentes imunocomprometidos. Em doentes imunocompetentes, a erupção cutânea não ultrapassa a linha média, sendo unilateral e afetando mais comumente a região torácica (50%), trigeminal (10 a 20%), lombossagrada e cervical (10 a 20%) [44, 55].

Intervenção em Farmácia Comunitária:

A intervenção ao nível do HZ é feita com base nas informações transmitidas pelo doente, tendo também em consideração as características da erupção cutânea - erupção vesicular dolorosa e unilateral que segue a distribuição de um dermatomo [56, 46]. Contudo, a intervenção, sobretudo se feita no estágio prodrómico, pode não ser clara, uma vez que a dor no dermatomo afetado pode induzir diagnósticos incorretos, tais como glaucoma agudo, embolia pulmonar, enfarte do miocárdio, úlcera duodenal ou apendicite [56].

Aquando da intervenção, é importante ter em consideração o conjunto de sintomas iniciais, a distribuição cutânea das lesões e a dor associada à área da erupção, dados que permitem a distinção entre esta doença e outras que se manifestam de forma similar, nomeadamente, dermatite de contacto, dermatite herpetiforme, infeção aguda pelo vírus *herpes simplex* e impetigo não bolhoso [56].

É então importante, aquando da intervenção, ter-se em conta as características das doenças que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial do HZ [56, 57]:

- A dermatite de contacto consiste numa erupção localizada, que não segue a distribuição de um dermatomo. Pode surgir de uma reação alérgica ou irritativa [57].

- A dermatite herpetiforme manifesta-se por pápulas e vesículas eritematosas, intensamente pruriginosas, atingindo, sobretudo, as superfícies extensoras, nomeadamente, dos cotovelos e joelhos, de forma simétrica. É uma manifestação cutânea da doença celíaca [57].
- O *herpes simplex* caracteriza-se pela presença de vesículas dolorosas que estão aglomeradas em formato de “cachos de uva”. As lesões são mais frequentes na região genital ou oral, podendo, em alguns casos, assumir uma distribuição mais extensa, contudo, nunca segue a distribuição de um dermatomo [57].
- O impetigo não bulhoso apresenta, numa fase inicial, máculas, seguidas por pústulas, que, quando rebentam, dão origem a crostas cor de mel. Não há, normalmente, dor associada e, quando presente, não é intensa. As regiões mais comumente afetadas são a cara e as extremidades e não segue a distribuição de um dermatomo [57, 58].



Figura 5: Sequência ilustrativa da evolução das lesões decorrentes da infeção por HZ.
Adaptada de [44]

Numa fase inicial, este vírus manifesta-se na pele, através de manchas planas e superficiais rosadas que, posteriormente, se transformam em bolhas com líquido e que aparecem de forma mais frequente na zona do tronco. Quando estas bolhas rompem, deixam lesões na pele que tendem a formar crosta [44, 59].

Na literatura, são também descritos como sintomas que acompanham a doença: febre, dor no dermatomo correspondente ao nervo atingido, falta de apetite e mal-estar [44, 55, 59].

Em casos atípicos, nomeadamente em doentes com envolvimento de órgão visceral ou do SNC ou ainda em caso de *zoster sine herpete*, existem vários métodos de confirmação necessários [56]. Os testes de diagnóstico incluem: ensaios de imunofluorescência direta, cultura viral em linhagens de células diplóides humanas ou PCR para deteção de DNA do HZ em lesões de pele/órgãos e tecidos afetados, sendo este

último o que possui maior sensibilidade e especificidade e, por isso, é o teste preferencial [60].

Complicações:

- **A Nevralgia Pós-Herpética**

A NPH é uma complicação crónica debilitante que afeta, pelo menos, 40% da população com HZ de idade superior a 60 anos e 75% dos que se possuem mais de 70 anos [61]. Para o desenvolvimento de NPH são considerados fatores de risco: dor severa durante a fase aguda, idade avançada, grau de imunossupressão e, ainda, lesões cutâneas graves [39, 52].

Caracteriza-se por uma dor neuropática que pode persistir durante meses ou anos após a resolução da fase viral aguda do HZ, devido à lesão do nervo [39].

A dor manifesta-se, habitualmente, como uma sensação de choque elétrico, queimadura, formigueiro, alodinia tátil, podendo ser constante, inconstante ou fomentada por estímulos. A alodinia encontra-se presente em cerca de 70% dos doentes com NPH. É retratada como uma dor intensa na zona afetada, podendo ser provocada por estímulos, como por exemplo o contacto com uma peça de roupa ou o vento [52, 62].

Neste sentido, sendo o farmacêutico comunitário o profissional de saúde que possui maior proximidade com os doentes, o mesmo deve encarar a NPH como uma doença debilitante merecedora de especial atenção e intervenção farmacêutica, uma vez que está, a longo prazo, associada a distúrbios físicos e psicológicos.

- ***Herpes zoster oftálmico***

O HZ que afeta a divisão oftálmica do nervo trigémeo é definido como *Herpes zoster oftálmico* (HZO). Este está presente em cerca de 10 a 20 % dos casos de HZ e pode ser subclassificado como HZO com ou sem envolvimento ocular [63].

Vulgarmente associado ao HZO estão sequelas debilitantes crónicas, nomeadamente, necrose retiniana aguda e inflamação e opacificação da córnea, que podem levar à cegueira [63, 64].

A dor, astenia e fotofobia são os principais sintomas relatados aquando do diagnóstico clínico de HZO [63, 64].

Um fator que alerta para o envolvimento ocular, nomeadamente da divisão oftálmica do nervo trigémeo, é a presença de vesículas na ponta do nariz - *Sinal de Hutchinson* [63, 64].

As manifestações oftalmológicas mais frequentes no HZO são a queratite (inflamação da córnea), a conjuntivite e a uveíte que pode originar glaucoma e cataratas [64].

A inflamação crónica está presente em 30% dos casos de HZO, podendo atingir os 80% se o doente for idoso [65].

O tratamento antiviral no HZ diminuiu a frequência de envolvimento ocular, sendo que, no período anterior à introdução desta terapêutica, cerca de 50% dos doentes com HZO apresentava envolvimento ocular [63].

Assim, o farmacêutico comunitário deve reconhecer os principais sintomas do HZO, para que possa alertar o doente para a necessidade de ser avaliado, o mais breve possível, por um oftalmologista, iniciando o quanto antes a terapêutica antiviral e, desta forma, prevenir o envolvimento ocular e potencial perda de visão.

Tratamento

Os doentes com HZ são, frequentemente, tratados com recurso a antivirais e medicamentos que auxiliam na gestão da dor [56].

Sabe-se que o tratamento de uma infeção por HZ tem como principais objetivos acelerar a cicatrização das lesões, proteger a pele lesada, reduzir o risco de complicações, minimizar a duração e severidade da dor e melhorar a qualidade de vida dos doentes [56].

Assim, é essencial que o farmacêutico comunitário encaminhe o doente para ser consultado por um médico que decidirá se este deve ser tratado em ambulatório ou hospitalizado.

No entanto, há sempre medidas gerais que podem ser recomendadas pelo farmacêutico comunitário, como por exemplo, a utilização de roupas largas de algodão, de pensos não aderentes minimizando a dor causada pela fricção da roupa com a erupção, tomar um banho frio, aplicar pensos húmidos ou gelo para aliviar a dor [56, 66].

Como fármacos de primeira linha no tratamento do HZ agudo temos o aciclovir e o valaciclovir, que atuam impedindo a multiplicação deste vírus, e estão recomendados para

peessoas com 50 anos ou mais anos, com dor moderada a grave, imunocomprometidas, com elevada predisposição para doenças de pele ou com lesões localizadas na área da cabeça ou do pescoço [56, 67].

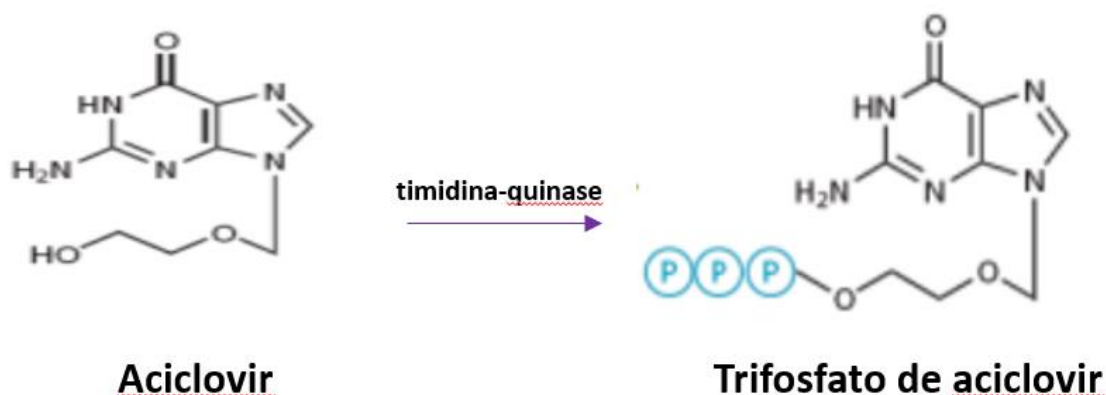


Figura 6: Mecanismo de ação aciclovir. Ação do HZ no aciclovir, através da timidina-quinase, transformando-o no trifosfato de aciclovir. Adaptada de [68, 69]

Ao entrar nas células infectadas com HZ, o aciclovir, composto farmacologicamente inativo, é, por biotransformações metabólicas mediadas pela timidina-quinase, fosforilado no composto ativo trifosfato de aciclovir, constituindo o aciclovir o pró-fármaco do trifosfato de aciclovir. Este atua como um inibidor e substrato da DNA polimerase específica do vírus, inibindo a síntese e replicação do DNA viral, sendo o processo altamente seletivo para as células infectadas [70].

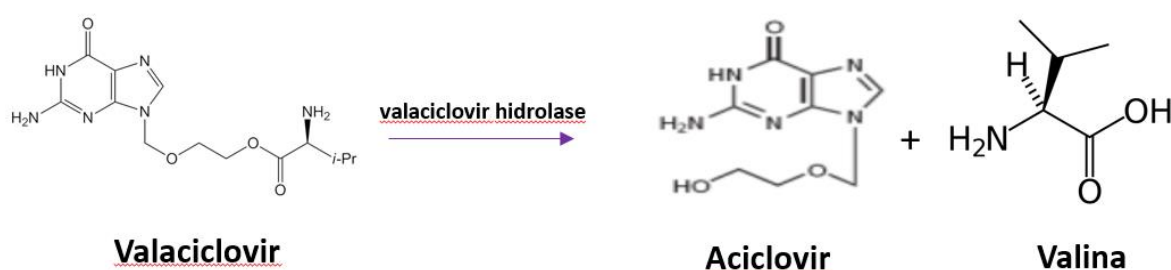


Figura 7: Mecanismo de ação valaciclovir. Ação da valaciclovir hidrolase sobre o valaciclovir originando aciclovir e valina. Adaptada de [68, 71, 72]

O valaciclovir é o éster L-valina de aciclovir, sendo, no homem, convertido, pela enzima valaciclovir hidrolase, rápida e quase completamente em aciclovir e valina [73].

A terapêutica oral é, normalmente, suficiente no tratamento, numa fase inicial, do HZ não complicado. Quando iniciada nas primeiras 72h após o início da erupção cutânea, permite acelerar o processo de cicatrização das lesões cutâneas, minimizar a duração e gravidade da dor aguda e a incidência da NPH. Os antivíricos continuam, ainda assim, a ser prescritos, mesmo após as 72h do surgimento dos sintomas, quando existe dor intensa

e extenso envolvimento da pele, imunodeficiência, afetação oftálmica, no HZ grave em idosos e na produção contínua de novas vesículas [56, 74].

O tratamento antiviral oral no HZ agudo engloba uma das seguintes opções: 800 mg de aciclovir 5 vezes/dia, 1000 mg de valaciclovir 3 vezes/dia [56, 74, 75]. A duração recomendada da terapêutica é de 7 dias para o valaciclovir e de 5 a 10 dias para o aciclovir, sendo que pode ser prolongada até à resolução clínica dos sintomas [74]. O valaciclovir requer menor frequência de administração, uma vez que possui melhores características farmacocinéticas, devido à introdução do grupo L-valina que aumenta a afinidade para o transportador de peptídeo intestinal humano (hPEPT1) e, consequentemente, a absorção a nível intestinal deste fármaco. Alguns estudos defendem, ainda, uma redução superior da dor face ao aciclovir [56]. Aquando do tratamento, é essencial que os doentes assegurem uma ingestão suficiente de líquidos, uma vez que qualquer uma das terapêuticas antivirais pode aumentar os níveis séricos de creatinina [70, 73, 75].

Em casos de HZO grave, HZ disseminado ou quando existe envolvimento do SNC, são usados 10–15 mg/kg de aciclovir intravenoso a cada 8 horas [56].

Sabe-se, também, que o tratamento da dor na fase aguda pode diminuir a incidência e a gravidade da NPH [75]. Desta forma, o paracetamol e anti-inflamatórios não esteróides devem ser considerados como terapêutica adjuvante para o alívio da dor. Em casos de dor moderada a intensa e em casos de dor crónica associada à NPH são, frequentemente, utilizados opióides, adesivos de lidocaína ou capsaïcina, antidepressivos tricíclicos ou, ainda, anticonvulsivantes [56, 75].

Vacinação

É estimado que 10 a 30% da população portuguesa seja visada pela reativação do HZ [43, 76]. É, assim, importante que se adotem estratégias preventivas e a vacinação para HZ embora não conste no plano nacional de vacinação, constitui um método seguro e eficaz em doentes imunocompetentes, já no que diz respeito a indivíduos imunocomprometidos estão a ser feitos estudos para avaliar a eficácia e segurança desta estratégia de prevenção [37, 43, 76].

A vacinação contra o HZ tem como público alvo pessoas que foram previamente infectadas com VVZ e que possam sofrer reativação deste vírus e desenvolver HZ [37, 43, 44]. Pretende-se, então, com esta estratégia de prevenção induzir uma resposta imune potente e, desta forma, evitar a reativação do VVZ latente numa pessoa previamente infectada [37, 43, 44, 77].

Em Portugal, existem duas vacinas aprovadas para prevenir o risco de desenvolver HZ e NPH em pessoas que já estiveram em contacto com o VVZ e, portanto, possuem anticorpos contra este vírus - Zostavax® e a Shingrix® [43, 59].

A Zostavax® está indicada para indivíduos com 50 ou mais anos de idade. Esta vacina é uma vacina viva, atenuada, de toma única, que reforça a imunidade específica contra o VVZ, protegendo contra o HZ e as suas complicações até 10 anos pós-vacinação, estando, no entanto, a sua eficácia diminuída com o tempo [37, 43, 79].

A Shingrix® é a vacina mais recentemente aprovada e tem como intuito ser utilizada para proteger adultos com 50 ou mais anos de idade e em casos de risco acrescido de HZ a partir dos 18 anos de idade [79, 80]. Esta vacina combina a glicoproteína E, um antigénio específico do vírus, com um sistema adjuvante (AS01B), o que faz com que induza respostas imunitárias humorais e celulares específicas ao antigénio em indivíduos que já possuam imunidade contra o VVZ. Por norma, o ciclo de vacinação consiste em 2 injeções com 2 meses de intervalo. No entanto, a administração da segunda dose pode ser antecipada, como acontece em doentes imunodeficientes, para um a dois meses após a primeira dose e, se for necessário, pode ser, ainda, administrada num período de 6 meses após a primeira dose. Confere proteção até, pelo menos, 10 anos pós-vacinação, mantendo-se a sua eficácia elevada [43, 44, 79].

A vacinação não assegura, assim, a imunidade contra a doença, contudo possibilita que esta se manifeste de forma mais ligeira. Posto isto, como nenhuma das vacinas contra o HZ faz parte do plano nacional de vacinação, cabe ao farmacêutico comunitário, enquanto profissional de saúde de proximidade e diferenciado, analisar os diferentes casos e identificar as pessoas que constituam grupos de risco, tais como trabalhadores de creches, infantários, professores e profissionais de saúde não imunes, e alertá-los para a existência e possibilidade de administração de uma das vacinas contra o HZ [59, 81].

Conclusão

Estima-se que uma em cada três pessoas possa vir a manifestar um episódio de HZ ao longo da vida e, por isso, verá a sua qualidade de vida diminuída por uma síndrome dolorosa associada ao HZ e que irá afetar o seu quotidiano [40, 42, 44].

O conhecimento sobre esta doença por parte do farmacêutico comunitário, nomeadamente a nível dos sinais, sintomas, formas de transmissão e de prevenção da doença, contribui para a promoção da literacia e educação para a saúde. No entanto, como visto, o contributo do farmacêutico comunitário vai para além do mencionado

anteriormente, assumindo, igualmente, um papel importante na identificação de pessoas elegíveis para vacinação, no diagnóstico precoce e no acompanhamento dos doentes, proporcionando melhor qualidade de vida para estes.

O farmacêutico comunitário pode, então, através da identificação e promoção da vacinação, em pessoas que constituam grupos de risco, contribuir para o aumento da cobertura vacinal da população para o HZ.

Ao reconhecer os principais sintomas e manifestações associadas ao HZ, o farmacêutico comunitário tem, também, um papel importante não só no diagnóstico precoce, através da identificação, podendo, desde logo, indicar terapêutica paliativa e recomendar medidas não farmacológicas e de alívio sintomático, como também na referenciação do doente para consulta médica, proporcionando um rápido início da terapêutica antivírica que proporcionará, desta forma, uma rápida resolução da infeção e uma diminuição da incidência da NPH.

O acompanhamento pelo farmacêutico comunitário é, ainda, essencial à qualidade de vida dos doentes com HZ, uma vez que são os profissionais de saúde de maior proximidade e, também por isso, os que têm maior facilidade na perceção da gestão da doença pelo doente, conseguindo, deste modo: aconselhar, caso necessário, medidas não farmacológicas e de alívio sintomático; assegurar a efetividade e segurança da terapêutica; reduzir o risco de efeitos secundários associados; perceber a NPH como uma doença debilitante associada ao desenvolvimento de distúrbios físicos e psicológicos e, por isso, merecedora de especial atenção.

Deste modo, o farmacêutico comunitário contribui significativamente para a prevenção da doença, tendo, igualmente, um papel ativo na melhoria dos sinais e sintomas e na qualidade de vida dos doentes.

Tema 2 – Levedura de arroz vermelho: transversalidade nas aplicações clínicas?

Introdução

As doenças cardiovasculares (DC) e a síndrome metabólica (SM) constituem, a nível mundial, problemas de saúde pública atuais pela mortalidade e morbilidade associadas [82, 83].

A nível mundial, as DC são a principal causa de morte, matando mais pessoas do que os diferentes tipos de cancro e doenças respiratórias associados [84].

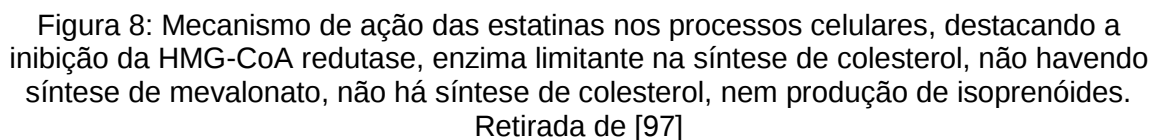
Portugal, não é exceção, e as DC representam uma das maiores causas de morte, afetando todos os géneros, estratos socioeconómicos e nacionalidades, sobretudo, em idades ativas [85]. As DC têm, na maior parte das vezes, origem num processo aterosclerótico complexo e associado a diferentes fatores de risco, podendo estes ser divididos em: modificáveis (sedentarismo, dieta desequilibrada, consumo de tabaco e excessivo de álcool, obesidade, dislipidemia, entre outros) e os não modificáveis (património genético, género, idade) [82, 84,85].

A prevalência da SM, em Portugal, também tem vindo a aumentar, o que se relaciona, maioritariamente, com estilos de vida sedentários e com o aumento da obesidade. A SM é definida pela presença em simultâneo de, pelo menos, três das seguintes condições: hipertensão arterial, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, níveis baixos de c-HDL e perímetro da cintura aumentado. Sabe-se que esta síndrome aumenta em cinco vezes o risco de desenvolver, ao longo da vida, diabetes tipo 2 e está associada a um aumento de duas vezes do risco de desenvolver doenças cardiovasculares nos dez anos consecutivos [83].

A saúde cardiovascular depende da adoção de um estilo de vida equilibrado e dos seguintes valores nos diferentes parâmetros, colesterol total <190 mg/dL, pressão arterial <140/90 mm Hg, glucose em jejum <100 mg/dL [82,88]. Está demonstrado que, em indivíduos com dislipidemia, a redução do colesterol total sérico e, sobretudo, do c-LDL, diminui a incidência das DC e o número de mortes relacionadas com as mesmas e que a prevenção e o tratamento da aterosclerose, também, constitui uma das estratégias mais importantes no controlo da SM [89, 90, 91]. Assim, como primeira abordagem das dislipidemias, as guidelines recomendam alterações no estilo de vida, nomeadamente, o consumo de uma dieta mediterrânica, estruturada num maior consumo de vegetais, frutas, óleos vegetais, peixe, cereais integrais, reduzindo, simultaneamente, a ingestão de carnes

Estatinas: a primeira opção farmacológica das dislipidemias

Através da inibição da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, as estatinas inibem, de forma competitiva, a síntese hepática de colesterol [92, 96]. A HMG-CoA redutase converte a HMGC_oA em mevalonato. Assim, a produção de isoprenóides é, também, afetada pelas estatinas, uma vez que inibem a síntese de mevalonato. A produção do farnesil pirofosfato (FPP) e de geranilgeranil pirofosfato (GGPP) é, assim, afetada pelas estatinas, o que reduz a atividade das proteínas RAS E RHO, que necessitam da isoprenilação para funcionarem correctamente e que desempenham funções no crescimento e migração celular. É possível que a inibição da síntese destes intermediários isoprenóides seja responsável pelas ações antioxidantes e anti-inflamatórias associadas às estatinas, uma vez que, respectivamente, não tornam possível a ativação da proteína RAC, proteína responsável pelo aumento da atividade da NADPH oxidase e, consequentemente, da formação de ROS, nem da proteína RHO, o que reduz a migração de neutrófilos, uma das principais células efectoras da resposta inflamatória, e a produção da citocina pró-inflamatória, TNF- α . [97, 98]



A redução do colesterol intracelular culmina no aumento de recetores LDL na superfície dos hepatócitos e numa maior internalização de lipoproteínas ricas em triglicerídeos, nomeadamente, lipoproteínas de densidade intermédia (IDL) e lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), o que diminui a concentração plasmática destas lipoproteínas. As estatinas diminuem, ainda, a secreção hepática de lipoproteínas para a circulação [92, 96, 99].

As estatinas são a classe de fármacos que maior impacto possui na redução da concentração de colesterol LDL. Esta redução, dependendo da estatina utilizada e da dose administrada, pode variar entre 21% e 63% [100]. Os valores do colesterol HDL podem ser aumentados de 5 a 10%, podendo, em indivíduos com concentração baixas de colesterol HDL e elevadas de triglicerídeos, sofrer aumentos superiores. Em doentes com triglicerídeos elevados, observam-se reduções de 22 a 45% [99].

Estudos demonstram que a redução de 1 mmol do colesterol LDL pelas estatinas reduz em 22% os eventos vasculares, em 23% os eventos coronários major, em 20% a morte por doença coronária e em 10% a mortalidade total [101].

Apesar dos benefícios mencionados, esta classe terapêutica possui alguns efeitos secundários a nível do metabolismo da glucose e do músculo [92].

Múltiplos estudos demonstram um risco dose-dependente de diabetes associado à utilização deste grupo terapêutico [102]. As estatinas parecem ter, assim, efeitos no metabolismo da glucose, podendo influenciar o desenvolvimento de diabetes *mellitus tipo 2* ou afetar, ainda, o controlo glicémico em pessoas diabéticas [103]. Não há um consenso relativamente aos mecanismos que o justificam, no entanto, sabe-se que estão relacionados com o declínio da secreção de insulina pelas células pancreáticas ou pelo aumento da resistência à insulina [104]. Assim, os mecanismos fisiopatológicos que, até ao momento, reúnem maior concordância são a inibição dos transportadores das células pancreáticas, particularmente do ABCA1, pelas estatinas, responsável pelas alterações no metabolismo da glucose, e a inibição do canal de Ca^{2+} nas células pancreáticas, o que faz com que haja redução na exocitose de insulina [92, 104]. No entanto, até ao momento, o uso de estatinas em doentes com risco cardiovascular moderado ou elevado é encorajado, uma vez que o risco de diabetes *mellitus* é baixo, quando comparado com a redução do risco cardiovascular [105].

A nível muscular, as mialgias, relatadas pelos doentes como sensação de peso, fraqueza ou câibra, são o efeito adverso mais frequente das estatinas, sem que seja

detetado, a nível laboratorial, o aumento da creatina fosfoquinase (CK). Já o aumento da CK em 10x o valor normal (≥ 2.000 UI/L), com ou sem sintomas musculares, designado de miopatia, e o aumento da CK superior 15.000 UI/L, normalmente com compromisso renal e mioglobínúria, definido como rabdomiólise, são menos frequentes [106, 107, 108, 109].

Levedura de arroz vermelho: Considerações gerais

A levedura de arroz vermelho é obtida, sob condições controladas e monitorizadas, da fermentação do arroz branco (*Oryza sativa*) pelo fungo *Monascus purpureus* pertencente à família *Aspergillaceae*. A coloração deste nutracêutico deve-se à presença de pigmentos vermelhos produzidos durante o processo de fermentação. Deste processo resultam, ainda, diversos metabolitos secundários, nomeadamente, pigmentos monascus (MPs), esteróis vegetais (beta-sitosterol, campesterol, estigmasterol, saponinas) e monacolinhas (M, L, J, K, X), tendo influência para a monacolina produzida a cepa de levedura utilizada e as condições de fermentação [110, 111].

Dentro dos metabolitos obtidos pela fermentação com *Monascus*, a monacolina K, principal metabolito obtido, e os esteróis vegetais possuem capacidade hipolipemiante. A monacolina K é, vulgarmente, utilizada como um inibidor da biossíntese do colesterol [111, 112]. Os esteróis vegetais são substâncias cuja estrutura se assemelha à do colesterol, o que faz com que se liguem aos transportadores do mesmo, inibindo a sua absorção intestinal, sendo o colesterol, posteriormente, eliminado [112].

Têm vindo a ser atribuídas outras propriedades à levedura de arroz vermelho, particularmente, aos MPs, no tratamento de doenças metabólicas [113].

Levedura de arroz vermelho e Monacolina K: no colesterol

O principal metabolito ativo da levedura de arroz vermelho é a monacolina K. Este composto encontra-se presente no extrato de arroz vermelho sob duas formas distintas: como lactona, forma inativa, e como β -hidroxiácido, forma ativa, numa proporção dependente, sobretudo, do valor de pH [114].

Quando a monacolina K que se encontra sob a forma de lactona é absorvida, é hidrolisada dependendo do pH do meio, para a forma de β -hidroxiácido. Posto isto, a abertura da lactona, forma na qual a monacolina K se encontra a pH ácido, só ocorre a pH neutro ou básico e de forma independente da microbiota intestinal, dando, então, origem ao β -hidroxiácido, que constitui um inibidor natural da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, uma enzima limitante na produção endógena de colesterol [111,115].

Este processo, como mencionado anteriormente, pode ser resumido em 5 etapas fundamentais: primeiramente, ocorre a conversão de acetil-CoenzimaA em 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoenzimaA (HMGCoA), em seguida, a de HMG-CoA em mevalonato, posteriormente, a de mevalonato em pirofosfato de isopentenilo, seguidamente, a de isopentenilo em esqualeno e, por fim, a de esqualeno em colesterol [116]. Sendo a monacolina K um inibidor da HMG-CoA redutase, os extratos de arroz vermelho atuarão impedindo a ação desta enzima e, conseqüentemente, a conversão da HMG-CoA em mevalonato, limitando, por conseguinte, a biossíntese do colesterol no fígado [110].

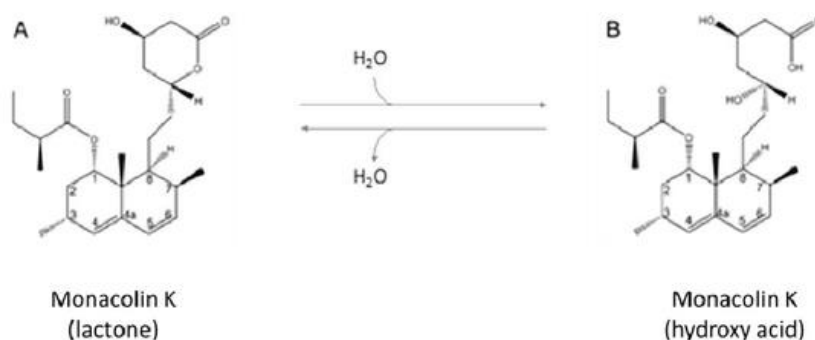


Figura 9: Representada, do lado esquerdo, a monacolina K sob a forma de lactona inativa. O seu metabolito ativo, do lado direito, o β -hidroxiácido. Retirada de [117]

A monacolina K, na sua forma de lactona, e a lovastatina são estruturalmente semelhantes e, por isso, ambas, na sua forma ativa, inibem a HMG-CoA redutase, contudo, esta inibição é mais acentuada para a estatina [118].

No entanto, apesar da semelhança estrutural entre a lovastatina e monacolina K, estas apresentam perfis farmacocinéticos e biodisponibilidades diferentes. A lovastatina corresponde a um pró-fármaco, uma gama-lactona inativa, que, após administração *in vivo*, é hidrolisada na forma de anel aberto β -hidroxiácido, forma mais ativa e biodisponível. Enquanto a monacolina K é apenas um componente do arroz vermelho fermentado, a lovastatina é administrada como uma única substância ativa, o que justifica que possua melhor biodisponibilidade. Para além disto, a estrutura química da monacolina K, isto é, a relação sob a forma de lactona e a forma de β -hidroxiácido desta, aumenta as diferenças farmacocinéticas existentes entre este composto e a lovastatina, uma vez que a forma de β -hidroxiácido corresponde à forma mais bem absorvida e, neste caso, conseqüentemente, ativa. A concentração da forma de β -hidroxiácido de monacolina K pode variar entre 5 a 100%, o que, também, justifica a grande diferença relativamente à biodisponibilidade e eficácia encontradas em diferentes extratos de arroz vermelho [115,118].

Ao contrário do que se pensava, a microbiota intestinal pode diminuir os efeitos hipolipemiantes da monacolina K. Estudos recentes demonstram que, apesar de, a microbiota intestinal não interferir na conversão da monacolina K sob a forma de lactona para a forma de β -hidroxiácido, cataboliza o seu metabolito ativo [111].

Vários estudos demonstram que a monacolina K reduz o colesterol total, o c-LDL, e aumenta c-HDL [119,120, 121, 122, 123]. A título de exemplo, uma meta-análise publicada em 2015, onde foram estudados 6653 doentes por um período entre os 2 meses e os 3,5 anos, comparou a eficácia da levedura de arroz vermelho, administrada diariamente numa dose entre 4,8 e 24mg, na alteração do perfil lipídico face ao placebo e às estatinas, nomeadamente, pravastatina 40 mg, sinvastatina 10 mg e lovastatina 20 mg. Verificaram-se as seguintes alterações nos doentes que tomaram o suplemento de arroz vermelho: diminuição do c-LDL (variou de 0,5-1,59 mmol/L), -1,03 mmol/L face ao placebo, redução de colesterol total, -1,00 mmol/L relativamente ao placebo, aumento do c-HDL em 0,07 mmol/L face ao placebo. Quando comparada a terapia de levedura de arroz vermelho com as diferentes estatinas mencionadas, não existiram diferenças significativas na alteração do perfil lipídico [124, 125].

Além disso, há, cada vez mais, estudos que abordam o impacto da levedura de arroz vermelho não só no perfil lipídico, como também na redução de metaloproteinases da matriz tipo 2, marcadores plasmáticos de remodelação vascular, associados a uma maior mortalidade e morbilidade cardiovascular e na diminuição da concentração plasmática da proteína C reativa, um marcador de inflamação vascular e fator de risco para doenças cardiovasculares, do fibrinogénio, da interleucina-6, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), biomarcadores inflamatórios [118, 119, 121, 122, 123].

Este composto, possui, então, capacidade de melhorar a função endotelial, devido à redução do colesterol LDL, da proteína C reativa de alta sensibilidade e de metaloproteinases da matriz tipo 2, e a rigidez arterial, por aumentar os níveis de óxido nítrico e diminuir os de endotelina, responsáveis, respetivamente, pela vasodilatação e a inibição da agregação e adesão plaquetária e pela vasoconstrição, o que é sugestivo de múltiplos efeitos benéficos nas doenças cardiovasculares, para além do seu reconhecido efeito antiaterosclerótico [119, 121, 122, 123].

Uma meta-análise publicada em 2022, onde foram estudados 5440 doentes, por um período que variou de 1 mês a 4,5 anos, com idades compreendidas entre os 41 e os 76 anos, avaliou a eficácia de suplementos de levedura de arroz vermelho na redução da mortalidade e da incidência de eventos adversos coronários *major*. Assim, quando

comparados ao grupo de controlo, os suplementos de arroz vermelho fermentado demonstraram uma redução significativa na mortalidade e no desenvolvimento de eventos coronários *major* [125].

Para a eficácia do extrato de arroz vermelho é importante a dosagem de monacolina K. Múltiplos estudos asseguram que preparações de arroz vermelho que forneçam uma dose diária entre 2,5 e 10 mg de monacolina K, possuem um efeito clinicamente relevante, diminuindo, após 4 ou 8 semanas de tratamento, 15% o nível médio de LDL [126]. No entanto, a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos considera que, para que o efeito benéfico seja obtido, a dose diária necessária de monacolina K, corresponderá a 10 mg [127]. Para esta dose são reportados efeitos a nível muscular semelhantes aos das estatinas, nomeadamente a sensibilidade e rigidez muscular [128].

Com base nas evidências clínicas associadas à monacolina K, é pertinente o farmacêutico comunitário aconselhar a toma de suplementos com o extrato de levedura de arroz vermelho a doentes que, apesar das intervenções no estilo de vida e na dieta, possuem um perfil lipídico abaixo do ideal, a doentes que não queiram fazer qualquer um dos medicamentos hipolipemiantes e, por fim, a doentes que experimentam efeitos secundários às estatinas devido à expectativa de que estes ocorram ou aos que atribuem erroneamente um efeito à terapia com estatina, salientando que o recurso a estes suplementos não substitui uma alimentação e um conjunto de hábitos de vida saudáveis [127, 129].

Levedura de arroz vermelho e pigmentos monascus: na síndrome metabólica

A obesidade, a hiperlipidemia, a hipercolesterolemia e a hipertensão arterial são importantes fatores de risco para a SM [130].

Nos últimos anos, um número crescente de estudos estabeleceu os benefícios da utilização, na síndrome metabólica, de pigmentos monascus, sendo os mais estudados a monacolina K, a monascina e ankaflavina [91, 130].

O impacto do extrato de arroz vermelho, concretamente da monacolina K, na dislipidemia foi anteriormente abordado e facilmente se percebe o seu contributo na síndrome metabólica.

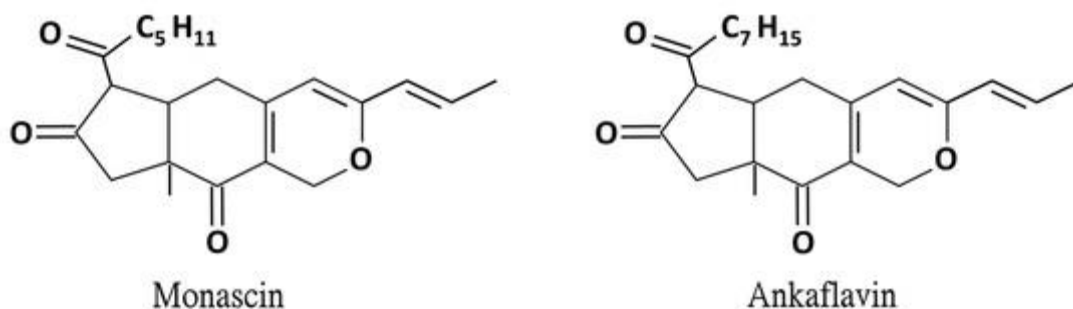


Figura 10: Representada, do lado esquerdo, a estrutura química monascina e, do lado direito, a da ankaflavina Retirada de [131]

No entanto, têm vindo a ser descritos outros efeitos benéficos do arroz vermelho na SM, atribuídos aos pigmentos monascina e ankaflavina, tais como: promoção da captação de glicose e da secreção de insulina, estimulação da libertação de óxido nítrico e redução da endotelina 1, inibição da enzima conversora de angiotensina I e da adipogénese [91].

Há estudos que demonstram que os pigmentos monascus promovem a libertação de acetilcolina que, por sua vez, estimula os receptores muscarínicos M3 das células pancreáticas e, desta forma, aumenta a secreção de insulina, promovendo a captação de glicose. Há um outro mecanismo em estudo associado à diminuição da glicose plasmática pelos pigmentos monascus, estes parecem regular positivamente o transportador de glicose (GLUT4), presente nas membranas celulares de vários tecidos, que regula a internalização da glicose no sangue. Assim, os pigmentos monascus interferem no metabolismo da glicose no sangue [91, 113].

Foram, também, demonstrados efeitos redutores da tensão arterial para os extratos de arroz vermelho [91, 113].

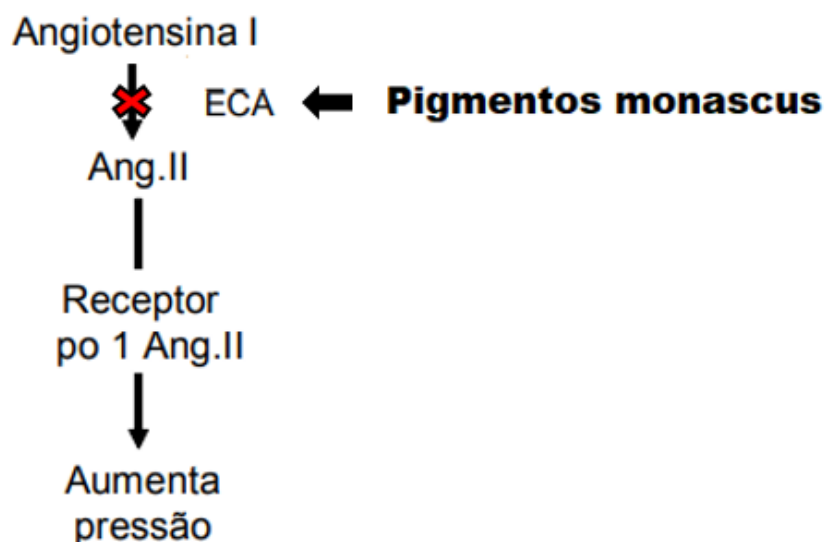


Figura 11: Efeito inibitório dos pigmentos monascus sobre a enzima conversora de angiotensina I (ECA), condicionando o aumento da pressão arterial. Adaptada de [132]

Os pigmentos monascus exercem um efeito inibitório sobre a enzima conversora de angiotensina I (ECA) e, portanto, bloqueiam a conversão da angiotensina I em angiotensina II [91, 113]. Assim, não se verificam os efeitos vasoconstritores da angiotensina II, uma vez que esta não se forma e, por isso, não se liga aos recetores de angiotensina II tipo 1, estando inibidos os efeitos mediados por estes recetores, nomeadamente, vasoconstrição e, conseqüentemente, o aumento da pressão arterial, inflamação, stress oxidativo [133, 134].

Os pigmentos monascus parecem ter, ainda, uma ação reguladora ao nível da secreção de substâncias que controlam o tónus e a estrutura vascular, uma vez que promovem a libertação do factor relaxante NO e diminuem a do principal fator constritor, a endotelina 1 (ET-1). Deste modo, os extratos de arroz vermelho podem regular a patogénese da disfunção endotelial, ao diminuir a resistência vascular, vulgarmente, associada a doentes, por exemplo, com SM [91].

Para a monascina e a ankaflavina estão ainda descritos efeitos inibidores da adipogénese [91]. Este processo de diferenciação celular fortemente regulado requer a ativação sequencial de inúmeros fatores de transcrição, entre os quais, a família dos C/EBP (CCAAT/enhancer-binding protein) e os receptores ativados por proliferadores de peroxissoma tipo gama (PPAR γ), para que os pré-adipócitos se transformem em adipócitos maduros. Embora tenham sido identificados outros fatores que estimulam a adipogénese, o PPAR γ é essencial para o processo e é precisamente através da regulação negativa da

expressão deste fator de transcrição, apesar de também regular negativamente os C/EBP, que os pigmentos monascus impedem a proliferação a diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos maduros [91, 135, 136].

Não estão ainda definidas as doses diárias necessárias de pigmentos monascus que, *in vivo*, exercem os efeitos clinicamente relevantes acima mencionados, uma vez que os estudos sobre os efeitos destes pigmentos na SM são limitados [91]. Assim, mais estudos são necessários para que os extratos de arroz vermelho sejam aplicados a esta prática clínica.

Contraindicações, efeitos adversos e interações

Os suplementos de levedura de arroz vermelho fermentado são, na generalidade, bem tolerados, sendo os efeitos adversos mais relatados, inibição do apetite, tonturas, gastralgia, distensão abdominal, diarreia e náusea e menos frequentemente observados efeitos secundários semelhantes às estatinas, como por exemplo, dores musculares, rabdomiólise e hepatotoxicidade. No entanto, a incidência de problemas musculares, danos renais e irregularidades hepáticas não é significativa, sem um risco considerável a nível muscular, renal ou hepático associado ao consumo dos suplementos que contêm este extrato [127, 137].

A Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA), no que diz respeito às restrições da utilização de suplementos de extrato de arroz vermelho fermentado, remete para o resumo das características de medicamentos (RCM) de lovastatina comercializados na Europa [117, 138]. Assim sendo, as contraindicações para o uso de estatinas são provavelmente prudentes também para estes suplementos, incluindo insuficiência renal e/ou hepática, amamentação e gravidez [138, 139].

É, também, esperado que estes suplementos, tal como os fármacos que possuem lovastatina, interajam com medicamentos que sejam metabolizados pelo Citocromo P450 3A4 (CYP3A4), enzima crucial na oxidação de diversos medicamentos, como é o caso do cetozonazol, do itraconazol, da claritromicina, da telitromicina, da eritromicina, dos inibidores da protease do VIH, da nefazodona, do danazol, da amiodarona e do verapamil, que são inibidores da CYP3A4 e, por isso, aumentam os valores destes suplementos na corrente sanguínea, por não serem metabolizados, aumentando, assim, o risco de ocorrência de efeitos adversos, nomeadamente, a miopatia, e danos hepáticos. Podem, também, ocorrer interações com outros fármacos hipolipemiantes, nomeadamente, com os fibratos e a niacina (em doses iguais ou superiores a 1g/dia), que podem provocar, mesmo quando administrados isoladamente, miopatia [117, 138, 140]. A

ciclosporina, inibidora da CYP3A4 e do transportador OATP1B1, vai interferir não só com o metabolismo do extrato de arroz vermelho como também com a captação hepática do mesmo, mediada pelo referido transportador, traduzindo-se num aumento da biodisponibilidade destes suplementos e, consequentemente, num maior risco de efeitos secundários associados, nomeadamente, miopatia e rabdomiólise [141]. A administração concomitante de anticoagulantes cumarínicos e do extrato de arroz vermelho pode provocar, no doente, um aumento do tempo de protrombina [138, 140].

Segurança dos suplementos de levedura de arroz vermelho

Os suplementos de levedura de arroz vermelho são, como visto anteriormente, seguros e bem tolerados em doses de monacolina K até 10 mg/dia [129]. No entanto, como os suplementos alimentares não são, em Portugal, regulados pelo INFARMED, há um menor controlo inerente [142]. Assim, pode haver discrepância na quantidade de monacolina K presente de lote para lote nestes suplementos [129].

Além disso, a levedura de arroz vermelho, como mencionado anteriormente, é tradicionalmente obtida pela fermentação do grão de arroz normal com um fungo *Monascus purpureus* e, durante este processo, pode dar-se a formação de citrinina e de aflatoxina B1, micotoxinas responsáveis por efeitos tóxicos agudos e crónicos, tais como carcinogenicidade, neurotoxicidade, toxicidade reprodutiva e atrasos no desenvolvimento [91, 117, 124].

A citrinina, metabolito secundário de fungos filamentosos, é uma micotoxina que possui propriedades antibióticas, mas, como também apresenta toxicidade hepática e renal, não é utilizada como fármaco. O principal órgão-alvo de toxicidade, após exposição prolongada a esta micotoxina, é o rim [143, 144]. É classificada pela Agência Internacional de Investigação sobre o Cancro (IARC) no Grupo 3, por falta de evidência da sua carcinogenicidade em humanos e animais [144]. No entanto, com base em dados que demonstravam a presença desta micotoxina em suplementos de arroz vermelho, devido à nefrotoxicidade e incerteza quanto à carcinogenicidade e genotoxicidade da mesma, o Regulamento da Comissão Europeia 1901/2019 alterou o Regulamento nº 1831 /2006 relativamente aos níveis máximos de contaminação de citrinina em suplementos alimentares à base de arroz vermelho fermentado [117, 144]. Assim sendo, a partir de 2019, o teor máximo permitido desta micotoxina em suplementos de arroz vermelho fermentado foi determinado em 100 µg/kg [145]. Desde então, a presença de citrinina nestes suplementos não tem sido motivo de preocupação [117].

A aflatoxina B1 classificada pela IARC no Grupo 1 de carcinogénicos, isto é, carcinogénico em humanos, é a micotoxina com maior carcinogenicidade conhecida, vulgarmente associada à ocorrência de carcinoma hepatocelular em humanos [146, 147]. Ao contrário do que acontece para a citrinina, a aflatoxina B1 ainda não possui estabelecidos, na União Europeia, níveis máximos de contaminação em suplementos de arroz vermelho. Apenas a China determinou o teor máximo desta micotoxina nos extratos de arroz vermelho limitado a 5 µg/kg [117].

Assim sendo, mais estudos devem ser feitos, no contexto da qualidade e segurança destes suplementos, para avaliar a conformidade do teor de monacolina K e de citrinina e a presença de aflatoxina B1 nos diversos lotes do arroz vermelho fermentado. No entanto, se durante a produção forem cumpridas as “Boas Práticas de Fabrico”, assegura-se que o conteúdo de monacolina K de lote para lote é consistente e evita-se a presença dos compostos tóxicos referidos [129].

Conclusão

As DC e a SM estão identificadas como problemas de saúde pública pela mortalidade e morbilidade associadas [82,83].

Tanto as DC como a SM beneficiam da melhoria do perfil lipídico obtido através de suplementos de levedura de arroz vermelho [89, 90, 91].

Em determinados doentes, o arroz vermelho fermentado é, então, considerado uma alternativa não só pela sua atividade hipolipemiante, graças à inibição da HMG-CoA redutase, mas também pela capacidade de redução do risco de eventos cardiovasculares. É, ainda assim, importante ressaltar que estes suplementos não devem substituir a terapêutica de primeira linha na prevenção de eventos cardiovasculares, isto é, as estatinas, uma vez que não há estudos que demonstrem a eficácia destes suplementos a longo prazo.

No que diz respeito à SM, diferentes estudos demonstram que a levedura de arroz vermelho reduz diversos fatores de risco para esta síndrome, para além do perfil lipídico, sendo-lhe, também, atribuídas propriedades anti-hipertensivas, anti-diabéticas e anti-obesidade. No entanto, não há um consenso relativamente a estas alegações, devido à heterogeneidade nos estudos. Assim, para que os suplementos de levedura de arroz vermelho sejam utilizados na prática clínica, são necessários estudos que forneçam mais evidências sobre a potencial eficácia *in vivo* e farmacocinética destes na SM.

Para que os suplementos de arroz vermelho fermentado sejam considerados na prática clínica, quer para a prevenção da DC, quer para a SM, seria, também, importante, a monitorização, a longo prazo, de reações adversas, não só em estudos futuros, também na pós-comercialização, uma vez que permitiria não só uma maior probabilidade de detetar efeitos secundários, como também uma maior confiança nestes suplementos, na medida em que estes só serão considerados como uma opção de tratamento segura e eficaz quando for demonstrada a tolerabilidade a longo prazo.

É, também, imperativo que o farmacêutico comunitário, quando estiver a aconselhar um suplemento de extrato de arroz vermelho, por enquanto, apenas como agente hipolipemiante, garanta que este foi produzido de acordo com as “Boas Práticas de Fabrico”, uma vez que estas garantem consistência na dose de monacolina K e na ausência de compostos tóxicos. Ainda assim, o farmacêutico deve monitorizar cuidadosamente, aquando da dispensa de suplementos de levedura de arroz vermelho, a eficácia, segurança e tolerância do doente aos mesmos.

Conclusão global

Nestes últimos 6 meses, na Farmácia Central, pude compreender o papel imperativo do farmacêutico comunitário na promoção da saúde pública, na prevenção da doença e no apoio à população. O farmacêutico comunitário é o profissional de saúde de maior proximidade com a população, assim, graças à confiança que a mesma deposita no farmacêutico, é possível otimizar a terapêutica e alcançar resultados positivos em saúde. No entanto, para serem alcançados cuidados farmacêuticos de excelência, é importante ser concedido o acesso às farmácias comunitárias, designadas como braço longo do serviço nacional de saúde, aos dados clínicos e terapêuticos dos doentes.

O exercício da atividade farmacêutica tem como principal objetivo o doente. Neste sentido, as competências humanas, científicas e tecnológicas do farmacêutico comunitário traduzem-se de forma positiva na população, nomeadamente, a nível da prevenção da doença, da promoção da literacia em saúde e no uso responsável do medicamento.

Ao longo do Estágio Curricular, tive a oportunidade de viver diversas situações que me permitiram adquirir competências profissionais, expandindo os meus conhecimentos e a minha capacidade de comunicar em saúde, e pessoais relevantes para o exercício futuro da profissão. Tive, ainda, durante este período, a oportunidade de presenciar que, sempre que o medicamento estiver presente, o farmacêutico tem de estar, obrigatoriamente, envolvido para que se obtenham melhores resultados em saúde.

Termino o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas com a sensação de dever cumprido, com a certeza de que o Estágio Curricular foi, para mim, a etapa mais importante, onde me foi, diariamente, dada a oportunidade de aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo do curso e ter contacto com a profissão farmacêutica, que tanto me orgulha.

Bibliografia

- [1] RCM Paracetamol [Internet]. Extranet.infarmed.pt. 2023 [acedido a 15 de fevereiro de 2023]. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [2] Paracetamol | Ligand page | IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY. (n.d.). [Www.guidetopharmacology.org](http://www.guidetopharmacology.org). [acedido a 15 de fevereiro de 2023] <https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/LigandDisplayForward?tab=clinical&ligandId=5239>
- [3] Fenilefrina | Ligand page | IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY. (n.d.). [Www.guidetopharmacology.org](http://www.guidetopharmacology.org). [acedido a 15 de fevereiro de 2023] <https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/LigandDisplayForward?tab=clinical&ligandId=485>
- [4] RCM Antigrippine Trieffec [Internet]. Extranet.infarmed.pt. 2023 [acedido a 15 de fevereiro de 2023]. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [5] Van Koolwijk, L. M., Despret, D. D., van Duijn, C. M., Pardo Cortes, L. M., Vingerling, J. R., Aulchenko, Y. S., Oostra, B. A., Klaver, C. C., & Lemij, H. G. (2007). Genetic contributions to glaucoma: heritability of intraocular pressure, retinal nerve fiber layer thickness, and optic disc morphology. *Investigative ophthalmology & visual science*, 48(8), 3669–3676. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-1519>
- [6] Rosenberg, E. A., & Sperazza, L. C. (2008). The visually impaired patient. *American family physician*, 77(10), 1431–1436.
- [7] Mansouri, K., & Weinreb, R. (2012). Continuous 24-hour intraocular pressure monitoring for glaucoma--time for a paradigm change. *Swiss medical weekly*, 142, w13545. <https://doi.org/10.4414/smw.2012.13545>
- [8] Bezerra Gouveia, E., Bezerra Gouveia, G., Augusto De Azevedo, C., Martinez, B., & De Revisão, A. (n.d.). *Fármacos que induzem glaucoma agudo** *Drugs induced acute glaucoma*. <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2010/v8n3/a010>
- [9] RCM Cetirizina Aurobindo [Internet]. [Extranet.infarmed.pt](http://extranet.infarmed.pt). [acedido a 18 de fevereiro de 2023]. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [10] Gripe. (n.d.). SNS24. [acedido a 18 de fevereiro de 2023] <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/gripe/#o-que-e-a-sindrome-gripal>
- [11] Pervin, M., Unno, K., Takagaki, A., Isemura, M., & Nakamura, Y. (2019). Function of Green Tea Catechins in the Brain: Epigallocatechin Gallate and its Metabolites. *International journal of molecular sciences*, 20(15), 3630. <https://doi.org/10.3390/ijms20153630>

- [12] Singh, N. A., Mandal, A. K., & Khan, Z. A. (2016). Potential neuroprotective properties of epigallocatechin-3-gallate (EGCG). *Nutrition journal*, 15(1), 60. <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0179-4>
- [13] Chakrawarti, L., Agrawal, R., Dang, S., Gupta, S., & Gabrani, R. (2016). Therapeutic effects of EGCG: a patent review. *Expert opinion on therapeutic patents*, 26(8), 907–916. <https://doi.org/10.1080/13543776.2016.1203419>
- [14] *Antioxidant Effects of Epigallocatechin Gallate in Cerulein-Induced Pancreatitis*. (n.d.). www.acarindex.com. [acedido em 23 de março de 2023] <https://www.acarindex.com/european-journal-of-biology/antioxidant-effects-of-epigallocatechin-gallate-in-cerulein-induced-pancreatitis-650382>
- [15] Chu, C., Deng, J., Man, Y., & Qu, Y. (2017). Green Tea Extracts Epigallocatechin-3-gallate for Different Treatments. *BioMed research international*, 2017, 5615647. <https://doi.org/10.1155/2017/5615647>
- [16] Almatroodi, S. A., Almatroudi, A., Khan, A. A., Alhumaydhi, F. A., Alsahli, M. A., & Rahmani, A. H. (2020). Potential Therapeutic Targets of Epigallocatechin Gallate (EGCG), the Most Abundant Catechin in Green Tea, and Its Role in the Therapy of Various Types of Cancer. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(14), 3146. <https://doi.org/10.3390/molecules25143146>
- [17] *REGULAMENTO (UE) 2022/2340 DA COMISSÃO*. (n.d.). [consultado em 20 de março] <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32022R2340&from=EN>
- [18] *MECANISMO DE AÇÃO / PROVAS DA EFICÁCIA*. (n.d.). [consultado em 20 de março] <https://etatpur.pt/media/produtos-pdf/acido-salicilico-2p-PT.pdf>
- [19] RCM Calicida Indiano [Internet]. Extranet.infarmed.pt. 2023 [acedido a 20 de março de 2023]: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [20] Brasileira De Dermatologia, S., Bagatin, B., Hassun, E., & Talarico, K. (2009). Surgical & Cosmetic Dermatology. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, 1(1), 37–46. <https://www.redalyc.org/pdf/2655/265520995010.pdf>
- [21] Masson, E. (n.d.). L'acide salicylique comme agent coricide. EM-Consulte. [acedido a 22 de março de 2023] <https://www.em-consulte.com/article/153938/l-acide-salicylique-comme-agent-coricide>
- [22] Tilg, H., & Moschen, A. R. (2008). Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)*, 14(3-4), 222–231. <https://doi.org/10.2119/2007-00119.Tilg>
- [23] Gary Sibbald, R., & Woo, K. Y. (2008). The biology of chronic foot ulcers in persons with diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 24 Suppl 1, S25–S30. <https://doi.org/10.1002/dmrr.847>

- [24] Loots, M. A., Lamme, E. N., Zeegelaar, J., Mekkes, J. R., Bos, J. D., & Middelkoop, E. (1998). Differences in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers versus acute wounds. *The Journal of investigative dermatology*, 111(5), 850–857. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.1998.00381.x>
- [25] Tandara, A. A., & Mustoe, T. A. (2004). Oxygen in wound healing--more than a nutrient. *World journal of surgery*, 28(3), 294–300. <https://doi.org/10.1007/s00268-003-7400-2>
- [26] Raju, S., & Neglén, P. (2009). Clinical practice. Chronic venous insufficiency and varicose veins. *The New England journal of medicine*, 360(22), 2319–2327. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0802444>
- [27] Davies A. H. (2019). The Seriousness of Chronic Venous Disease: A Review of Real-World Evidence. *Advances in therapy*, 36(Suppl 1), 5–12. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-0881-7>
- [28] *Arquivos venoso - Página 11 de 13 - Vascular.pro*. [acedido a 1 de julho de 2023] Vascular.pro. <https://vascular.pro/tag/venoso/page/11/>.
- [29] De Maeseneer, M. G., Kakkos, S. K., Aherne, T., Baekgaard, N., Black, S., Blomgren, L., Giannoukas, A., Gohel, M., de Graaf, R., Hamel-Desnos, C., Jawien, A., Jaworucka-Kaczorowska, A., Lattimer, C. R., Mosti, G., Noppeney, T., van Rijn, M. J., Stansby, G., Esvs Guidelines Committee, Kolh, P., Bastos Goncalves, F., ... Vuylsteke, M. E. (2022). Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*, 63(2), 184–267. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.12.024>
- [30] Eklöf, B., Rutherford, R. B., Bergan, J. J., Carpentier, P. H., Gloviczki, P., Kistner, R. L., Meissner, M. H., Moneta, G. L., Myers, K., Padberg, F. T., Perrin, M., Ruckley, C. V., Smith, P. C., Wakefield, T. W., & American Venous Forum International Ad Hoc Committee for Revision of the CEAP Classification (2004). Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *Journal of vascular surgery*, 40(6), 1248–1252. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2004.09.027>
- [31] Das, A., Sil, A., Kumar, P., & Neema, S. (2022). Chronic venous disease. Part 2: diagnosis and treatment. *Clinical and experimental dermatology*, 47(7), 1240–1255. <https://doi.org/10.1111/ced.15152>
- [32] Stücker, M., Debus, E. S., Hoffmann, J., Jünger, M., Kröger, K., Mumme, A., Ramelet, A. A., & Rabe, E. (2016). Consensus statement on the symptom-based treatment of chronic venous diseases. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 14(6), 575–583. <https://doi.org/10.1111/ddg.13006>

- [33] Costa, D., Andreucci, M., Ielapi, N., Serraino, G. F., Mastroberto, P., Bracale, U. M., & Serra, R. (2023). Molecular Determinants of Chronic Venous Disease: A Comprehensive Review. *International journal of molecular sciences*, 24(3), 1928. <https://doi.org/10.3390/ijms24031928>
- [34] Nicolaides, A., Kakkos, S., Baekgaard, N., Comerota, A., de Maeseneer, M., Eklof, B., Giannoukas, A. D., Lugli, M., Maleti, O., Myers, K., Nelzén, O., Partsch, H., & Perrin, M. (2018). Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. *International angiology : a journal of the International Union of Angiology*, 37(3), 181–254. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.18.03999-8>
- [35] Eberhardt, R. T., & Raffetto, J. D. (2014). Chronic venous insufficiency. *Circulation*, 130(4), 333–346. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006898>
- [36] Hamdan A. (2012). Management of varicose veins and venous insufficiency. *JAMA*, 308(24), 2612–2621. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.111352>
- [37] Freer, Pistello GM. Varicella-zoster virus infection: natural history, clinical manifestations, immunity and current and future vaccination strategies. *New Microbiologica*. 2018;41(2):95-105
- [38] Lenac Roviš T, Bailer S, Pothineni V, Ouwendijk W, Šimić H, Babić M et al. Comprehensive Analysis of Varicella-Zoster Virus Proteins Using a New Monoclonal Antibody Collection. *Journal of Virology*. 2013;87(12):6943-6954.
- [39] Patil, A., Goldust, M., & Wollina, U. (2022). *Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management*. *Viruses*, 14(2), 192. <https://doi.org/10.3390/v14020192>
- [40] Wehrhahn MC, Dwyer DE. Herpes zoster: epidemiology, clinical features, treatment and prevention. *Austr Prescr*. 2012 [acedido a 3 de maio de 2023]; 35: 143-7. <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/herpes-zoster-epidemiology-clinicalfeatures-treatment-and-prevention>
- [41] Cohen KR, Salbu RL, Frank J, Israel I. Presentation and management of herpes zoster (shingles) in the geriatric population. *P T*. 2013;38(4):217-227. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3684190&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- [42] Levin MJ. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of herpes zoster. *UpToDate®*, Wolters Kluwer. [acedido a 29 de maio de 2023] <http://www.uptodate.com>
- [43] Conde, M. G., & Ramos, R. C. (2020). Vacina contra o herpes zoster em Portugal. *Revista Portuguesa de Medicina Geral E Familiar*, 36(6), 520–523. <https://doi.org/10.32385/rpmgf.v36i6.12608>

- [44] Johnson, R. W., Alvarez-Pasquin, M. J., Bijl, M., Franco, E., Gaillat, J., Clara, J. G., Labetoulle, M., Michel, J. P., Naldi, L., Sanmarti, L. S., & Weinke, T. (2015). Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective. *Therapeutic advances in vaccines*, 3(4), 109–120. <https://doi.org/10.1177/2051013615599151>
- [45] Ghaznawi N, Virdi A, Dayan A, et al. Herpes zoster ophthalmicus: Comparison of disease in patients 60 years and older versus younger than 60 years. *Ophthalmology*. 2011;118(11):2242-2250. doi:10.1016/j.optha.2011.04.002
- [46] Levin MJ. Immune senescence and vaccines to prevent herpes zoster in older persons. *Curr Opin Immunol*. 2012;24(4):494-500. doi:10.1016/j.coi.2012.06.002.
- [47] Kim B, Maverakis E, Alexanian C, Wang J, Raychaudhuri S. Incidence, Clinical Features, Management, and Prevention of Herpes Zoster in Patients Receiving Antitumor Necrosis Factor Therapy: A Clinical Review. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2020;24(3):278-284. UpToDate. (2019). Uptodate.com. <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-herpes-zoster>
- [48] Gershon A a., Gershon MD, Breuer J, Levin MJ, Oaklander AL, Griffiths PD. Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of herpes zoster. *J Clin Virol*. 2010;48(SUPPL 1):S2-S7. doi:10.1016/S1386-6532(10)70002-0.
- [49] Vrcek I, Choudhury E, Durairaj V. Herpes zoster ophthalmicus: a review for the internist. *The American journal of medicine*. 2017;130(1):21-6
- [50] De, P., & Título, V. (n.d.). GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE SUBSECRETARIA DE VIGILÂNCIA E PROTEÇÃO À SAÚDE SUPERINTENDÊNCIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA AMBIENTAL E SAÚDE DO TRABALHADOR DIRETORIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA COORDENADORIA DE DOENÇAS E AGRAVOS TRANSMISSÍVEIS.,from http://epidemiologia.alfenas.mg.gov.br/news/arquivos/protocolo_varicela_2011.pdf
- [51] Kasper, Fauci, Hauser, Longo, Jameson L. Harrison's Principles of Internal Medicine. Vol 19th ed. Mc Graw Hill Education; 2015.
- [52] UpToDate. (2019). Uptodate.com. <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-herpes-zoster>
- [53] ¿El Herpes Zóster es Contagioso? Descúbrelo aquí. (2018, November 21). Conozcamos Todas Las Partes de Nuestro Cuerpo. <https://tucuerpohumano.com/c-sistema-tegumentario/herpes-zoster-es-contagioso/>

- [54] Starr CE, Pavan-Langston D. Varicella-zoster virus: mechanisms of pathogenicity and corneal disease. *Ophthalmology clinics of North America*. 2002;15(1):7-15, v.
- [55] Oliveira , D. R. de ., Pugliese, F. S. ., Silva, M. S. da ., & Andrade, L. G. de . (2021). HERPES ZOSTER E TRATAMENTO. *Revista Ibero-Americana De Humanidades, Ciências E Educação*, 7(9), 109–122. <https://doi.org/10.51891/rease.v7i9.2173>
- [56] Kelley, Angela PA-C. Herpes zoster: A primary care approach to diagnosis and treatment. *JAAPA* 35(12):p 13-18, December 2022. | DOI: 10.1097/01.JAA.0000892712.73041.ae
- [57] v. 9 n. 32 (2014): Julho-Setembro | Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade. (n.d.). Rbmfc.org.br. [acedido a 15 de maio de 2023] <https://rbmfc.org.br/rbmfc/issue/view/41/9>
- [58] Impetigo - METIS. (n.d.). [Www.metis.med.up.pt](http://www.metis.med.up.pt). [acedido a 20 de maio de 2023] <http://www.metis.med.up.pt/index.php/Impetigo>
- [59] GestorEditor. (2021, April 15). *Vacina Varicela*. EVacinas. <https://evacinas.pt/descricoes-das-doencas/varicela/varicela/>
- [60] Johnson RW, Wasner G, Saddier P, Baron R. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: optimizing management in the elderly patient. *Drugs Aging*. 2008;25(12):991-1006. doi:10.2165/0002512-200825120-00002.
- [61] Revista SPDV 70(4) 2012; Rute Teotónio, Ana Brinca, José Carlos Cardoso, Bruno Rodrigues; Tratamento da nevralgia pós-herpética.
- [62] Portella, A. V. T., Souza, L. C. de B. de, & Gomes, J. M. A. (2013). Herpes-zóster e neuralgia pós-herpética. *Revista Dor*, 14(3), 210–215. <https://doi.org/10.1590/S1806-00132013000300012>
- [63] Tran KD, Falcone MM, Choi DS, Goldhardt R, Karp CL, Davis JL, et al. Epidemiology of herpes zoster ophthalmicus: recurrence and chronicity. *Ophthalmology*. 2016;123(7):1469-75.
- [64] Yawn BP, Wollan PC, Sauver JLS, Butterfield LC, editors. Herpes zoster eyecomplications: rates and trends. *Mayo Clinic Proceedings*; 2013: Elsevier.
- [65] Disease in patients 60 years and older versus younger than 60 years. *Ophthalmology*. 2011;118(11):2242-2250. doi:10.1016/j.ophtha.2011.04.00

- [66] *Shingles (Herpes Zoster) | Symptoms, Causes and Treatments*. (n.d.). Patient.info. <https://patient.info/skin-conditions/shingles-herpes-zoster-leaflet>
- [67] Werner, R. N., Nikkels, A. F., Marinović, B., Schäfer, M., Czarnecka-Operacz, M., Agius, A. M., Bata-Csörgő, Z., Breuer, J., Girolomoni, G., Gross, G. E., Langan, S., Lapid-Gortzak, R., Lesser, T. H., Pleyer, U., Sellner, J., Verjans, G. M., Wutzler, P., Dressler, C., Erdmann, R., Rosumeck, S., ... Nast, A. (2017). European consensus-based (S2k) Guideline on the Management of Herpes Zoster - guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Part 2: Treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 31(1), 20–29. <https://doi.org/10.1111/jdv.13957>
- [68] PubChem. (2019). Acyclovir. Nih.gov; PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/acyclovir>
- [69] PubChem. (n.d.). Acyclovir triphosphate. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Acyclovir-triphosphate>
- [70] RCM Aciclovir Aurovitas [Internet]. Extranet.infarmed.pt. 2023 [acedido a 20 de maio de 2023]. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [71] PubChem. (n.d.). Valacyclovir. [Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Valacyclovir](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Valacyclovir)
- [72] PubChem. (n.d.). Valine. [Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Valine](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Valine)
- [73] RCM Valaciclovir Arpedex [Internet]. Extranet.infarmed.pt. 2023 [acedido a 20 de maio de 2023]. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [74] Sauerbrei, A. (2016). Diagnosis, antiviral therapy, and prophylaxis of varicella-zoster virus infections. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 35(5), 723–734. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2605-0>
- [75] *Traitement du zona : soins de premier choix*. (n.d.). [Www.prescrire.org](http://www.prescrire.org). [acedido a 19 de maio de 2023]. <https://www.prescrire.org/fr/3/31/51925/0/PositionDetails.aspx>
- [76] Bloch K., Johnson J. (2012) Transmissão do vírus varicela zoster na era da vacina: desmascarando o papel do herpes zoster . *J Infect Dis* 205 : 1331–1333
- [77] Harbecke, R., Cohen, J. I., & Oxman, M. N. (2021). Herpes Zoster Vaccines. *The Journal of infectious diseases*, 224(12 Suppl 2), S429–S442. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab387>

- [78] RCM Zostavax [Internet]. Extranet.infarmed.pt. 2023 [acedido a 23 de maio de 2023]. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [79] RCM Shingrix [Internet]. Extranet.infarmed.pt. 2023 [acedido a 23 de maio de 2023]. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [80] Shah, R. A., Limmer, A. L., Nwannunu, C. E., Patel, R. R., Mui, U. N., & Tying, S. K. (2019). Shingrix for Herpes Zoster: A Review. *Skin therapy letter*, 24(4), 5–7.
- [81] *The Role of the Pharmacist in Herpes Zoster Vaccination*. [acedido a 25 de maio de 2023] Pharmacy Times. <https://www.pharmacytimes.com/view/the-role-of-the-pharmacist-in-herpes-zoster-vaccination>
- [82] Reamy, Brian V.; Williams, Pamela M.; Kuckel, Daniel P. (2018). Prevention of Cardiovascular Disease. Primary Care: Clinics in Office Practice, 45(1), 25–44. doi:10.1016/j.pop.2017.11.003
- [83] Alves R, Santos AJ, Kislaya I, Nunes B, Freire AC. Metabolic Syndrome in Portugal: Prevalence and Associated Factors. *Acta Med Port* [Internet]. 2022 Sep. 1 35(9):633-4. <https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/15051>
- [84] Reamy, Brian V.; Williams, Pamela M.; Kuckel, Daniel P. (2018). Prevention of Cardiovascular Disease. Primary Care: Clinics in Office Practice, 45(1), 25–44. doi:10.1016/j.pop.2017.11.003
- [85] Ricardo, I. (n.d.). Prevalência de fatores de risco cardiovascular na população portuguesa. https://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2020/02/e_COR_relatorio.pdf
- [88] *O risco cardiovascular - METIS*. (n.d.). Metis.med.up.pt. http://metis.med.up.pt/index.php/O_risco_cardiovascular
- [89] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA
- [90] Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2): S1–45.
- [91] Hu, Ju; Wang, Jin; Gan, Qingxia; Ran, Qian; Lou, Guanhua; Xiong, Haijun; Peng, Chengyi; Yao, Renchuan; Sun, Jilin; Huang, Qinwan (2020). Impact of Red Yeast Rice on Metabolic Diseases: A Review of Possible Mechanisms of Action. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, (), acs.jafc.0c01893–. doi:10.1021/acs.jafc.0c01893
- [92] Coordenação, J., Pereira De Moura, L., & Couto, A. (n.d.). *Abordagem das Dislipidemias à luz das Guidelines da ESC/EAS 2019*. https://spaterosclerose.org/images/pdf/AFSPA_ea31.PDF
- [93] Taylor F, Huffman MD, Macedo A, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(1):CD004816.

- [94] Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Executive summary. *Atherosclerosis* 2007;194:1–45.
<http://www.eas-society.org/upload/Files%20-%202009/2007%20Euro>
- [95] Skinner JS, Cooper A. Secondary prevention of ischaemic cardiac events. *ClinEvid* 2009;09:206.
- [96] Maron DJ, Fazio S, Linton MF, et al. Current Perspectives on Statins. *Circulation* 2000;101:207-213.
<http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/101/2/207>
- [97] Parihar, S. P., Guler, R., & Brombacher, F. (2019). Statins: a viable candidate for host-directed therapy against infectious diseases. *Nature reviews. Immunology*, 19(2), 104–117.
<https://doi.org/10.1038/s41577-018-0094-3>
- [98] Edwards, P. A., & Ericsson, J. (1999). Sterols and isoprenoids: signaling molecules derived from the cholesterol biosynthetic pathway. *Annual review of biochemistry*, 68, 157–185. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.68.1.157>
- [99] National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) (2002). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 106(25), 3143–3421.
- [100] Vaughan, C. J., & Gotto, A. M., Jr (2004). Update on statins: 2003. *Circulation*, 110(7), 886–892. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000139312.10076.BA>
- [101] Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–1681.
- [102] Mach F, Ray KK, Wiklund O, Corsini A, Catapano AL, Bruckert E, De Backer G, Hegele RA, Hovingh GK, Jacobson TA, Krauss RM, Laufs U, Leiter LA, Marz W, Nordestgaard BG, Raal FJ, Roden M, Santos RD, Stein EA, Stroes ES, Thompson PD, Tokgozoglu L, Vladutiu GD, Gencer B, Stock JK, Ginsberg HN, Chapman MJ; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J* 2018;39:2526–2539.
- [103] Seara.com. (n.d.). O tratamento com estatinas está associado a maior risco de desenvolver diabetes? Ordem Dos Farmacêuticos.
<https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/o-tratamento-com-estatinas-esta-associado-a-maior-risco-de-desenvolver-diabetes/>

- [104] Climent, Elisenda; Benaiges, David; Pedro-Botet, Juan (2019). Statin treatment and increased diabetes risk. Possible mechanisms. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, (), S0214916819300014–. doi:10.1016/j.arteri.2018.12.001
- [105] Sattar, N., Preiss, D., Murray, H. M., Welsh, P., Buckley, B. M., de Craen, A. J., Seshasai, S. R., McMurray, J. J., Freeman, D. J., Jukema, J. W., Macfarlane, P. W., Packard, C. J., Stott, D. J., Westendorp, R. G., Shepherd, J., Davis, B. R., Pressel, S. L., Marchioli, R., Marfisi, R. M., Maggioni, A. P., ... Ford, I. (2010). Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* (London, England), 375(9716), 735–742. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61965-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61965-6)
- [106] Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgozoglu L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, Marz W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ, Ginsberg HN; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015; 36:1012–1022.
- [107] Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006; 97:52C–60C
- [108] Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N, Collins R, Sever P; ASCOT Investigators. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase.
- [109] Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. (2005) Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine* (Baltimore). 84(6):377-385. doi: 10.1097/01.md.0000188565.48918.41
- [110] Cicero, A. F. G., Fogacci, F., & Banach, M. (2019). Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*, 15(3), 192–199. <https://doi.org/10.14797/mdcj-15-3-192>
- [111] Cicero, A. F. G., Fogacci, F., & Zambon, A. (2021). Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia: JACC Focus Seminar. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(5), 620–628. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.056>
- [112] Mantovani LM, Pugliese C. Phytosterol supplementation in the treatment of dyslipidemia in children and adolescents: a systematic review. *Rev Paul Pediatr*. 2020 Nov 11;39:e2019389. doi: 10.1590/1984-0462/2021/39/2019389. PMID: 33206867; PMCID: PMC7659030.

- [113] Zhu B, Qi F, Wu J, Yin G, Hua J, Zhang Q, Qin L. Red Yeast Rice: A Systematic Review of the Traditional Uses, Chemistry, Pharmacology, and Quality Control of an Important Chinese Folk Medicine. *Front Pharmacol.* 2019 Dec 2;10:1449. doi: 10.3389/fphar.2019.01449. PMID: 31849687; PMCID: PMC6901015.
- [114] D. Beltrán, M.D. Frutos-Lisón, J.C. Espín, R. García-Villalba (2019) Reexamining the role of the gut microbiota in the conversion of the lipid-lowering statin monacolin K (lovastatin) into its active β -hydroxy acid metabolite. *Food & Function*, 10, pp. 1787-1791 DOI: 10.1039/c8fo02594k
- [115] Maciej Banach, Alberico L. Catapano, Arrigo F.G. Cicero, Carlos Escobar, Bernhard Foger, Niki Katsiki, Gustavs Latkovskis, Michal Rakowski, Zeljko Reiner, Amirhossein Sahebkar, Geeta Sikand, Peter E. Penson, on behalf of the International Lipid Expert Panel (ILEP), Red yeast rice for dyslipidaemias and cardiovascular risk reduction: A position paper of the International Lipid Expert Panel, *Pharmacological Research*, Volume 183, 2022, 106370, ISSN 1043-6618, <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106370>
- [116] Quintas, A., Freire, A. P., e Halpern, M. J. (2008). *Bioquímica: organização molecular da vida*. Lisboa, Lidel, pp. 503-531
- [117] Younes, M., Aggett, P., Aguilar, F., Crebelli, R., Dusemund, B., Filipič, M., Frutos, M. J., Galtier, P., Gott, D., Gundert-Remy, U., Kuhnle, G. G., Lambré, C., Leblanc, J., Lillegaard, I. T., Moldeus, P., Mortensen, A., Oskarsson, A., Stankovic, I., Waalkens-Berendsen, I., & Woutersen, R. A. (2018). Scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice. *EFSA Journal*, 16(8). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5368>
- [118] Cicero A. F. G. (2018). Riso rosso fermentato, monacolina K ed effetti pleiotropici [Red yeast rice, monacolin K, and pleiotropic effects.]. *Recenti progressi in medicina*, 109(2), 154e–157e. <https://doi.org/10.1701/2865.28917>
- [119] Xu RX, Zhang Y, Guo YL, Ma CY, Yao YH, Li S, Li XL, Qing P, Gao Y, Wu NQ, Zhu CG, Liu G, Dong Q, Sun J, Li JJ. Novel findings in relation to multiple anti-atherosclerotic effects of XueZhiKang in humans. *Chronic Dis Transl Med.* 2017 Nov 14;4(2):117-126. doi: 10.1016/j.cdtm.2017.09.004. PMID: 29988855; PMCID: PMC6033954
- [120] Riccioni, G.; Gammone, M.A.; Currenti, W.; D'Orazio, N. Effectiveness and Safety of Dietetic Supplementation of a New Nutraceutical on Lipid Profile and Serum Inflammation Biomarkers in Hypercholesterolemic Patients. *Molecules* 2018, 23, 1168. <https://doi.org/10.3390/molecules23051168>
- [121] Lu L, Sun X, Qin Y, Guo X. The Signaling Pathways Involved in the Antiatherosclerotic Effects Produced by Chinese Herbal Medicines. *Biomed Res Int.* 2018 Jun 13;2018:5392375. doi: 10.1155/2018/5392375. PMID: 30009170; PMCID: PMC6020658.

- [122] Wu, M., Zhang, W. G., & Liu, L. T. (2017). Red yeast rice prevents atherosclerosis through regulating inflammatory signaling pathways. *Chinese journal of integrative medicine*, 23(9), 689–695. <https://doi.org/10.1007/s11655-017-2416-x>
- [123] Feng SJ, Tang ZH, Wang Y, Tang XY, Li TH, Tang W, Kuang ZM. Potential protective effects of red yeast rice in endothelial function against atherosclerotic cardiovascular disease. *Chin J Nat Med*. 2019 Jan;17(1):50-58. doi: 10.1016/S1875-5364(19)30009-3. PMID: 30704624.
- [124] Banach, M., Bruckert, E., Descamps, O. S., Ellegård, L., Ezhov, M., Föger, B., Fras, Z., Kovanen, P. T., Latkovskis, G., März, W., Panagiotakos, D. B., Paragh, G., Pella, D., Pirillo, A., Poli, A., Reiner, Ž., Silbernagel, G., Viigimaa, M., Vrablík, M., & Catapano, A. L. (2019). The role of red yeast rice (RYR) supplementation in plasma cholesterol control: A review and expert opinion. *Atherosclerosis. Supplements*, 39, e1–e8. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosissup.2019.08.023>
- [125] Gerards, M. C., Terlou, R. J., Yu, H., Koks, C. H., & Gerdes, V. E. (2015). Traditional Chinese lipid-lowering agent red yeast rice results in significant LDL reduction but safety is uncertain - a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*, 240(2), 415–423. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.004>
- [125] Yuan, R., Yuan, Y., Wang, L., Xin, Q., Wang, Y., Shi, W., Miao, Y., Leng, S. X., Chen, K., Cong, W., & and BPNMI Consortium (2022). Red Yeast Rice Preparations Reduce Mortality, Major Cardiovascular Adverse Events, and Risk Factors for Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Frontiers in pharmacology*, 13, 744928. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.744928>
- [126] Heinz T, Schuchardt JP, Möller K, Hadji P, Hahn A. (2016) Low daily dose of 3 mg monacolin K from RYR reduces the concentration of LDL-C in a randomized, placebo-controlled intervention. *Nutrition Research*. 36(10):1162-1170. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2016.07.005>
- [127] EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to monacolin K from red yeast rice and maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 1648, 1700) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2011; 9(7):2304 [16 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2011.2304.
- [128] Alberto Mazza, Laura Schiavon, Gianluca Rigatelli, Gioia Torin, Fabio Montanaro, Salvatore Lentif (2018) The short-term supplementation of monacolinK improves the lipid and metabolic patterns of hypertensive and hypercholesterolemic subjects at low cardiovascular risk. *Food & Function*, 9, 3845. <https://doi.org/10.1039/C8FO00415C>
- [129] Banach M, Catapano AL, Cicero AFG, Escobar C, Foger B, Katsiki N, Latkovskis G, Rakowski M, Reiner Z, Sahebkar A, Sikand G, Penson PE, On Behalf Of The International

- Lipid Expert Panel Ilep. Red yeast rice for dyslipidaemias and cardiovascular risk reduction: A position paper of the International Lipid Expert Panel. *Pharmacol Res.* 2022 Sep;183:106370. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106370. Epub 2022 Jul 25. PMID: 35901940.
- [130] Lin, C. H., Lin, T. H., & Pan, T. M. (2017). Alleviation of metabolic syndrome by monascin and ankaflavin: the perspective of *Monascus* functional foods. *Food & function*, 8(6), 2102–2109. <https://doi.org/10.1039/c7fo00406k>
- [131] Lai, J.-R., Hsu, Y.-W., Pan, T.-M., & Lee, C.-L. (2021). Monascin and Ankaflavin of *Monascus purpureus* Prevent Alcoholic Liver Disease through Regulating AMPK-Mediated Lipid Metabolism and Enhancing Both Anti-Inflammatory and Anti-Oxidative Systems. *Molecules*, 26(20), 6301. <https://doi.org/10.3390/molecules26206301>
- [132] Faria-Costa, G., Leite-Moreira, A., & Henriques-Coelho, T. (2014). Efeitos cardiovasculares do receptor tipo 2 da angiotensina. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 33(7-8), 439–449. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2014.02.011>
- [133] CAREY RM, SIRAGY HM: Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocr Rev* 2003;24:261-271
- [134] FERRARIO CM: Role of angiotensin II in cardiovascular disease: Therapeutic implications of more than a century of research. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006;7:3-14
- [135] Adipogenesis - an overview | ScienceDirect Topics. (n.d.). www.sciencedirect.com. <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/adipogenesis>
- [136] W. Hsu; T. Pan (2014). Treatment of metabolic syndrome with ankaflavin, a secondary metabolite isolated from the edible fungus *Monascus* spp., 98(11), 4853–4863. doi:10.1007/s00253-014-5716-5
- [137] Liu, J., Zhang, J., Shi, Y., Grimsgaard, S., Alraek, T., & Fønnebø, V. (2006). Chinese red yeast rice (*Monascus purpureus*) for primary hyperlipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chinese medicine*, 1, 4. <https://doi.org/10.1186/1749-8546-1-4>
- [138] Farkouh, A., & Baumgärtel, C. (2019). Mini-review: medication safety of red yeast rice products. *International Journal of General Medicine*, Volume 12, 167–171. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s202446>
- [139] Monograph. *Monascus purpureus* (red yeast rice). (2004). *Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic*, 9(2), 208–210.
- [140] RCM Lipdaune [Internet]. Extranet.infarmed.pt. 2023 [acedido a 26 de junho de 2023]. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

- [141] Maltz, H. C., Balog, D. L., & Cheigh, J. S. (1999). Rhabdomyolysis associated with concomitant use of atorvastatin and cyclosporine. *The Annals of pharmacotherapy*, 33(11), 1176–1179. <https://doi.org/10.1345/aph.19039>
- [142] Suplementos Alimentares – DGAV. (n.d.). <https://www.dgav.pt/alimentos/conteudo/generos-alimenticios/regras-especificas-por-tipo-de-alimentos/suplementos-alimentares/>
- [143] Liliana J. G. Silva; André M. P. T. Pereira; Angelina Pena; Celeste M. Lino; (2020). Citrinin in Foods and Supplements: A Review of Occurrence and Analytical Methodologies . *Foods*, (), –. doi:10.3390/foods10010014
- [144] Twarużek, M., Ałtyn, I., & Kosicki, R. (2021). Dietary Supplements Based on Red Yeast Rice—A Source of Citrinin? *Toxins*, 13(7), 497. doi:10.3390/toxins13070497
- [145] Betina. (n.d.). Regulamento (UE) 2019/1901 altera os teores máximos de citrinina em suplementos alimentares. [Www.qualfood.com](http://www.qualfood.com). [acedido a 26 de junho de 2023] www.qualfood.com/noticias/item/1532-regulamento-ue-2019-1901-altera-os-teores-maximos-de-citrinina-em-suplementos-alimentares
- [146] Milićević, D. R., Skrinjar, M., & Baltić, T. (2010). Real and perceived risks for mycotoxin contamination in foods and feeds: challenges for food safety control. *Toxins*, 2(4), 572–592. <https://doi.org/10.3390/toxins2040572>
- [147] Wild, C. P., & Gong, Y. Y. (2010). Mycotoxins and human disease: a largely ignored global health issue. *Carcinogenesis*, 31(1), 71–82. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgp264>

Anexos

Anexo 12: Folheto informativo Doença Venosa Crônica

DOENÇA VENOSA CRÔNICA



Farmácia CENTRAL
— Almeida & Almeida, Lda —

O que é a doença venosa crônica?

É uma doença que surge como consequência de **anomalias nas válvulas das veias da perna**, que comprometem o regresso do sangue ao coração.

Quais são os sintomas mais comuns?

- Dor nas pernas;
- Sensação de pernas pesadas, particularmente ao fim do dia;
- Pernas inchadas, especialmente na zona do tornozelo;
- Dormência nas pernas
- Comichão.

Qual é a origem da dor que sente nas pernas?

O mau funcionamento das válvulas existentes nas veias compromete a prevenção do refluxo do sangue, provocado pela gravidade, o que pode levar à **estagnação do sangue** nas veias das pernas, provocando **dor** e outros sintomas.

Quais são as consequências da evolução da doença?



Varizes

Edema e alterações da pigmentação da pele



Úlcera Venosa

Quais são os fatores de risco?

- Idade;
- Sexo feminino;
- Obesidade;
- Gravidez;
- Pessoas que permanecem muito tempo na mesma posição, seja de pé ou sentado.

Conselhos para pôr em prática

- Elevar as pernas, sempre que possível;
- Realizar exercícios, tais como **movimentos circulares com os pés, caminhar durante 2 minutos**, quando se permanece de forma prolongada de pé ou sentado;
- Nutrir-se de forma adequada;
- Fazer **banhos de água fria** nas pernas;
- **Massajar** as pernas com movimentos de baixo para cima;
- Utilizar **roupa larga e confortável**.

Como pode aliviar os seus sintomas?

Os conselhos anteriores não foram suficientes? Deverá aconselhar-se junto do seu médico ou farmacêutico sobre o tratamento mais adequado face aos seus sintomas.

Opções de tratamento em farmácia comunitária

- Meias de compressão
- Fármacos venotrópicos

Meias de compressão

Existem em quatro graus de compressão (grau 1- ligeira, grau 2- média, grau 3- forte, grau 4- muito forte) e são utilizadas, mediante prescrição médica, para **facilitar o retorno venoso** e, dessa forma, **aliviar os sintomas da doença venosa**.

Como calçar?

- Pegue na meia de compressão pelo calcanhar, virando, nessa mesma zona, do avesso;
- Calce a meia ajustando-a no calcanhar;
- Passe a meia pelo calcanhar e depois pelo tornozelo;
- Puxe o tecido que sobra com as duas mãos.
- Distribua, de forma uniforme, o tecido sobre a perna por etapas até chegar ao joelho e, posteriormente, à coxa;
- Confira se a meia ficou ajustada.

Fármacos Venotrópicos

Existem agentes naturais e sintéticos.

Diminuem a permeabilidade capilar, a libertação de mediadores inflamatórios e melhoram o tónus venoso.

Ajudam, por isso, a reverter os sintomas da doença, melhorando a sua qualidade de vida.

Aconselhe-se junto do seu farmacêutico.

DOENÇA VENOSA CRÔNICA

Aconselhe-se connosco!

Farmácia CENTRAL
— Almeida & Almeida, Lda —

Anexo 13: Apresentação PowerPoint- *Herpes zoster*

Herpes zoster

Sara Alexandra Parente Gonçalves

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Estágio Curricular

1

Índice

- 1- Introdução
- 2- Epidemiologia da “Zona”
- 3- Infecção
- 4- Diagnóstico
- 5- Complicações
- 6- Tratamento
- 7- Vacinação

2

Introdução

- O **vírus varicela zoster (VVZ)** é um **vírus de ácido desoxirribonucleico (ADN)** que pertence à família dos **Herpesviridae** e à subfamília dos **alfa herpes vírus**.
- O **VVZ** é o **agente causador** tanto da **varicela** quanto do **herpes-zoster (HZ)**.
- O **HZ ocorre em todo o mundo sem variações sazonais de incidência**, constituindo uma doença relativamente comum.

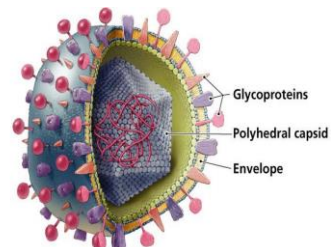


Figura 1: Estrutura do vírus VVZ

3

Epidemiologia da “Zona”

- **Não** ocorre por **epidemia**;
- A **taxa de recorrência** em indivíduos **imunocompetentes** é **baixa**, mas em **imunocomprometidos** é mais **elevada**;
- A **taxa de mortalidade** por HZ é **baixa**.

Fatores de risco

- Infecção prévia por Varicela-Vírus Zoster;
- Idade;
- Imunidade celular comprometida;
- Doenças psiquiátricas;
- Stress psicológico;
- Sexo feminino.

4

Infeção

Infeção primária (Varicela)

- Acontece frequentemente em **criança**;
- Possui um **padrão sazonal** (primavera e inverno);
- É caracterizada pela **disseminação das partículas víricas** da pele infetada **para as terminações nervosas sensoriais até** atingirem os **gânglios nervosos**;
- Apresenta um **período de incubação de 10 a 21 dias**.



Figura 2: Criança com lesões decorrentes da infeção pelo vírus VVZ

5

Infeção

Infeção primária (Varicela)

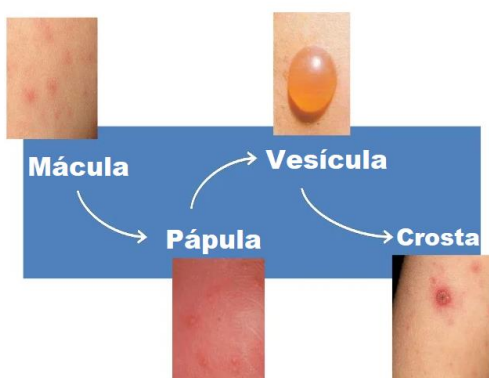


Figura 3: Sequência ilustrativa da evolução das lesões decorrentes da infeção por VVZ

- **Transmissão:** contacto direto com o conteúdo vesicular e por secreções respiratórias.
- O **período de contágio** inicia-se **1 a 2 dias antes do aparecimento das lesões** e dura até **6 dias depois do aparecimento das mesmas**, que corresponde ao período em que estas começam a cicatrizar e deixam de libertar conteúdo viral.
- **Após resolução dos sintomas**, o VVZ **migra**, então, **para os gânglios da raiz dorsal ou do nervo craniano onde se mantém latente até a imunidade celular decrescer**.

6

Infeção

Recorrência ("Zona")

- Surge, normalmente, **anos após a exposição inicial ao VVZ**, como **resultado da reativação deste vírus**;

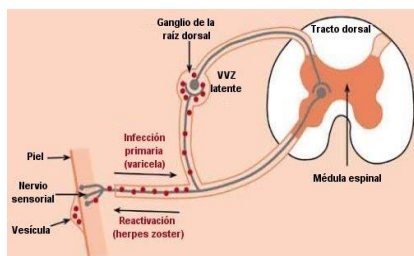


Figura 4: Patogenia da infeção por HZ



Figura 5: Rash no dermatomo correspondente ao gânglio onde as partículas víricas permaneceram latentes

- As **partículas víricas** permanecem **latentes**, durante anos após a infeção primária, nos gânglios da raiz dorsal ou do nervo craniano e, mediante **falha do sistema imunitário na supressão do vírus**, surge a **reativação do mesmo**, responsável pelo rash nos dermatómos correspondentes e pela dor neuropática na distribuição dos mesmos.

7

Infeção

Recorrência ("Zona")

HZ apresenta diferentes fases clínicas: o **pródromo**, a **erupção cutânea**, a **cicatrização** e o **estádio crónico**.

- O **pródromo** antecede a **erupção cutânea** em 3 a 5 dias e é caracterizado por uma **dor aguda e persistente**, frequentemente descrita como uma **pontada latejante** ou **parestesia** (prurido, ardor). Por vezes, são relatados sintomas tais como **mal-estar**, **febre**, **cefaleias**, **fotofobia**.
- No **estádio crónico** tem-se uma das frequentes complicações do HZ, a **nevralgia pós herpética (NPH)**, que se caracteriza por uma **dor que persiste por semanas, meses ou anos**, depois da regressão das lesões cutâneas.



Figura 6: Pápulas



Figura 7: Vesículas

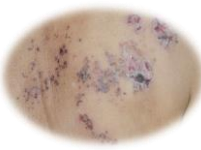


Figura 8: Crostas

- A **erupção cutânea** dura **3 a 5 dias**, mantendo-se a sintomatologia do estágio anterior, aparecendo, inicialmente, **pápulas** que evoluem para **vesículas** e, posteriormente, são recobertos por uma **crostas** durante alguns dias a 2 ou 3 semanas. As **cicatrices** e **alterações na pigmentação** da pele podem **perdurar**.

8

Infeção

Recorrência ("Zona")

- Caracterizada pela presença de **erupção cutânea eritematosa, maculopapular**, seguida pelo **desenvolvimento de vesículas**. Existem, contudo, casos em que o **VVZ não atinge a pele** de alguns doentes, o que resulta numa **neuralgia sem erupção cutânea** designada ***zoster sine herpette***.
- Todos os doentes com HZ podem desenvolver a **doença na forma disseminada**, isto é, **as lesões ultrapassarem a linha média** e haver o **envolvimento simultâneo de mais do que um dermatomo**. No entanto, isto só é verificado regularmente em **doentes imunocomprometidos**.
- Em doentes **imunocompetentes**, a erupção cutânea não ultrapassa a linha média, sendo **unilateral** e afetando mais comumente a **região torácica (50%), trigeminal, lombossagrada e cervical**.

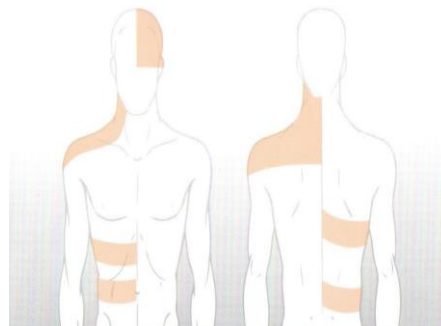
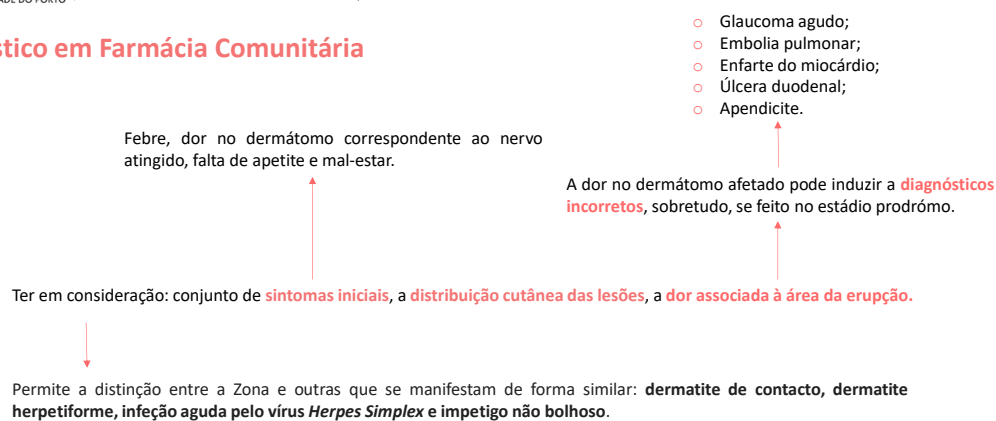


Figura 9: Regiões mais comumente afetadas pelo HZ

9

Diagnóstico em Farmácia Comunitária



10

Diagnóstico em Farmácia Comunitária

É importante aquando do diagnóstico ter-se em conta as **características das doenças que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial do HZ**

Impetigo não bulhoso: Apresenta, numa fase inicial, máculas, seguidas por pústulas, que quando rebentam e dão origem a crostas de cor de mel. Não há, normalmente, dor associada e, quando presente, não é intensa. As regiões mais comumente afetadas são a cara e extremidades e não segue a distribuição de um dermatomo.

Dermatite de contato: Trata-se de uma erupção localizada, que não segue a distribuição de um dermatomo. Pode surgir de uma reação alérgica ou irritativa.

Dermatite herpetiforme: Manifesta-se por pápulas e vesículas eritematosas, intensamente pruriginosas, atingindo, sobretudo, as superfícies extensoras, nomeadamente, dos cotovelos e joelhos, de forma simétrica. É uma manifestação cutânea da doença celiaca.

Herpes simplex: Caracteriza-se pela presença de vesículas dolorosas que estão aglomeradas em formato de “cachos de uva”. As lesões são mais frequentes na região genital ou oral, podendo, em alguns casos, assumir uma distribuição mais extensa, contudo, nunca segue a distribuição de um dermatomo.

11

Diagnóstico em Farmácia Comunitária

O HZ, numa fase inicial, manifesta-se através de **manchas planas e superficiais rosadas** que, posteriormente, se transformam em **bolhas com líquido** e que aparecem de forma mais frequente na zona do tronco. Quando estas bolhas rompem, deixam **lesões na pele** que tendem a formar **crosta**.



Figura 10: Sequência ilustrativa da evolução das lesões decorrentes da infeção por HZ

Em casos atípicos (doentes com envolvimento de órgão visceral ou do SNC, *zoster sine herpette*) são necessários métodos de confirmação, a nível hospitalar - PCR para deteção de DNA de HZ em lesões de pele/órgãos e tecidos afetados.

12

Complicações

Nevralgia pós-herpética

Complicação crónica debilitante

→ **dor neuropática** persiste durante meses ou anos, devido a lesão do nervo, **após a resolução da fase viral aguda do HZ.**

→ sensação de **choque elétrico, queimadura, formigueiro, alodinia tátil** podendo ser constante, inconstante ou fomentada por estímulos.

Vulgarmente associada a: **fadiga crónica, depressão, perda de peso, distúrbios do sono, dificuldade de concentração, anorexia e isolamento social.**

dor intensa na zona afetada, provocada por estímulos como, por exemplo, o contacto com uma peça de roupa ou o vento frio.

Fatores de risco:

- dor severa durante a fase aguda;
- idade avançada;
- grau de imunossupressão;
- lesões cutâneas graves.

13

Complicações

Herpes Zoster oftálmico

O HZ que **afeta a divisão oftálmica do nervo trigémeo** é definido como Herpes Zoster oftálmico (HZO).



Figura 11: Sinal de Hutchinson

- Necrose retiniana aguda;
- Inflamação e opacificação da córnea.

↑
Estão associadas sequelas debilitantes crónicas que podem levar a **cegueira**.

Principais sintomas relatados: **dor, astenia e fotofobia**. Manifestações oftálmicas mais frequentes: **queratite** (inflamação da córnea), a **conjuntivite**, a **uveíte**, a presença de vesículas na ponta do nariz - **sinal de Hutchinson**.

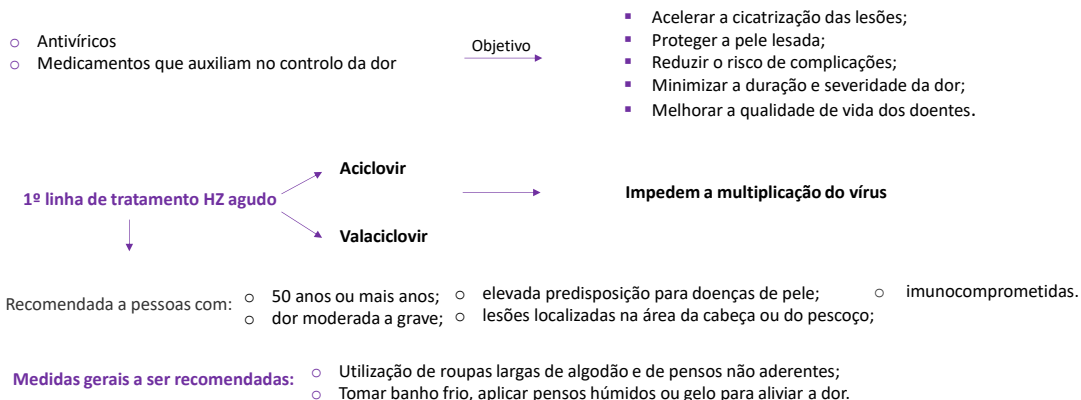
Alerta para o envolvimento ocular, nomeadamente, da divisão oftálmica do nervo trigémeo.

No **período anterior à introdução da terapêutica antiviral** cerca de **50%** dos doentes com HZ possuía **envolvimento ocular**.

O **diagnóstico e tratamento precoces** são fundamentais para **prevenir potencial perda de visão**.

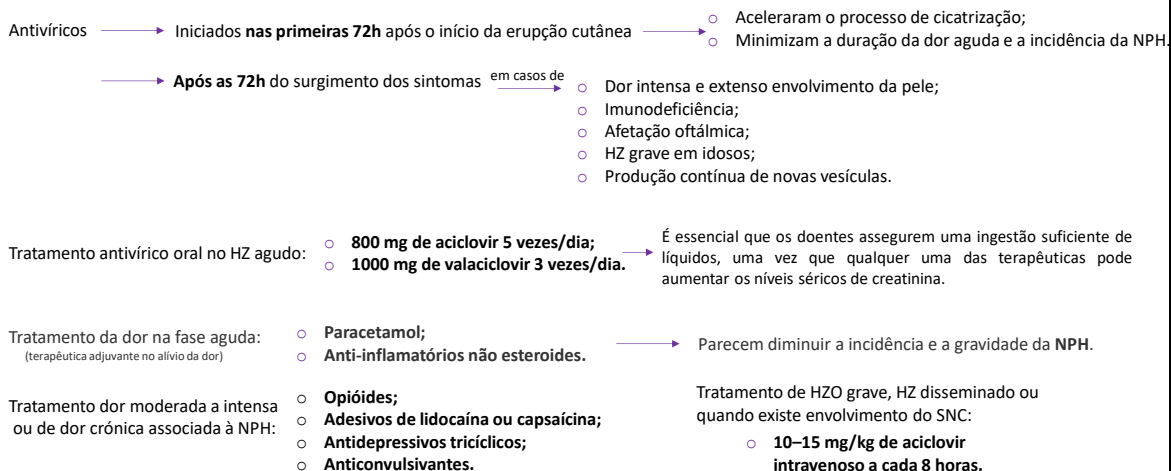
14

Tratamento



15

Tratamento



16

Mecanismo de ação dos antivirais usados no tratamento



Figura 13: Mecanismo de ação aciclovir – Ao entrar nas células infectadas com HZ, o pró-fármaco aciclovir, composto farmacologicamente inativo, é, por biotransformações metabólicas mediadas pela timidina-quinase, fosforilado no composto ativo trifosfato de aciclovir, constituindo o aciclovir o pró-fármaco do trifosfato de aciclovir. Este atua como um inibidor e substrato da DNA polimerase específica do vírus, inibindo a síntese e replicação do DNA viral, sendo o processo altamente seletivo para as células infectadas.

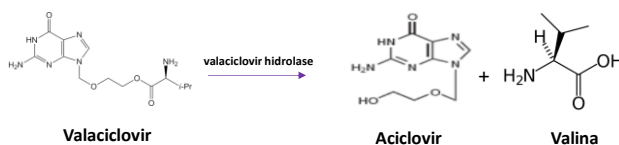


Figura 14: Mecanismo de ação valaciclovir - O valaciclovir é o éster L-valina de aciclovir, sendo, no homem, convertido, pela enzima valaciclovir hidrolase, rápida e quase completamente em aciclovir e valina.

- **800 mg de aciclovir 5 vezes/dia;**
- **5 a 10 dias**, sendo que pode ser prolongada até à resolução clínica dos sintomas.

- **1000 mg de valaciclovir 3 vezes/dia;**
- **7 dias**, sendo que pode ser prolongada até à resolução clínica dos sintomas;
- Requer **menor frequência de administração**, uma vez que possui melhores características farmacocinéticas, devido à introdução do grupo L-valina que aumenta a afinidade para o transportador de peptídeo intestinal humano (hPEPT1) e, consequentemente, a absorção a nível intestinal deste fármaco.
- Alguns estudos defendem, ainda, uma redução superior da dor face ao aciclovir.

Vacinação

Estima-se que **10 a 30%** da população portuguesa seja **visada pela reativação do HZ**.

Em Portugal existem duas vacinas aprovadas para **prevenir o risco de desenvolver HZ e NPH**

Zostavax®

- Não constam no plano nacional de vacinação;
- Seguras e eficazes em doentes imunocompetentes.

Shingrix®

Shingrix®



- Indicada **para indivíduos com 50 ou mais anos de idade e em casos de risco acrescido de HZ a partir dos 18 anos**;
- Esta vacina combina a glicoproteína E, um antígeno específico do vírus, com um sistema adjuvante (AS01B), o que faz com que induza respostas imunitárias humorais e celulares específicas ao antígeno em indivíduos que já possuam imunidade contra o VVZ;
- O ciclo de vacinação consiste **em 2 injeções com 2 meses de intervalo** (a administração da segunda dose pode ser adaptada, mediante necessidade);
- Duração da proteção: pelo menos, **até 10 anos pós-vacinação. A eficácia não diminui com o tempo.**

Zostavax®



- Indicada **para indivíduos com 50 ou mais anos de idade**;
- Vacina viva, atenuada, de **toma única**, que **reforça a imunidade específica** contra o VVZ, protegendo contra o HZ e as suas complicações;
- Duração da proteção: **até 10 anos pós-vacinação. A eficácia diminui com o tempo.**

Vacinação

Não assegura a imunidade contra a doença.

Possibilita que a doença se manifeste de forma mais ligeira.

Farmacêutico comunitário

Profissional de saúde de proximidade e diferenciado

Analisar os diferentes casos e identificar as pessoas que constituam **grupos de risco**.

Alertar para a existência e possibilidade de administração de uma das vacinas contra o HZ.

- **Trabalhadores de creches;**
- **Infantários;**
- **Professores;**
- **Profissionais de saúde não imunes.**

19

Conclusão

Uma em cada três pessoas pode manifestar um **episódio de HZ ao longo da vida**.

Ao conhecer os sinais e sintomas identifica, com competência, a doença, assumindo um papel importante no **diagnóstico precoce**.

Aquando da identificação e referenciação do doente para consulta médica, o farmacêutico comunitário pode, desde logo, ajudar o doente indicando **terapêutica paliativa** e recomendando **medidas não farmacológicas e de alívio sintomático**.

Importância do farmacêutico comunitário no doente com HZ

Ao identificar pessoas elegíveis e promover para vacinação contribui para o **aumento da cobertura vacinal da população** para o HZ.

O acompanhamento pelo farmacêutico comunitário é, ainda, essencial à **qualidade de vida dos doentes** com HZ, uma vez que são os profissionais de saúde de maior proximidade e, também por isso, os que têm maior facilidade na percepção da gestão da doença pelo doente.

20

Obrigada!

sagg1998@gmail.com

Sara Alexandra Parente Gonçalves

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Estágio Curricular

21

Bibliografia

- [1] Freer, G., & Pistello, M. (2018). Varicella-zoster virus infection: natural history, clinical manifestations, immunity and current and future vaccination strategies. *The new microbiologica*, 41(2), 95–105.
- [2] Wehrhahn, M., & Dwyer, D. (2012). Herpes zoster: epidemiology, clinical features, treatment and prevention. *Australian Prescriber*, 35(5), 143–147. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2012.067>
- [3] Cohen, K. R., Salbu, R. L., Frank, J., & Israel, I. (2013). Presentation and management of herpes zoster (shingles) in the geriatric population. *P & T: a peer-reviewed journal for formulary management*, 38(4), 217–227.
- [4] UpToDate. (2019). Uptodate.com. <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-herpes-zoster>
- [5] Kim, B. S., Maverakis, E., Alexanian, C., Wang, J. Z., & Raychaudhuri, S. P. (2020). Incidence, Clinical Features, Management, and Prevention of Herpes Zoster in Patients Receiving Antitumor Necrosis Factor Therapy: A Clinical Review. *Journal of cutaneous medicine and surgery*, 24(3), 278–284. <https://doi.org/10.1177/1203475420914622>
- [6] Johnson, R. W., Alvarez-Pasquin, M. J., Bijl, M., Franco, E., Gaillat, J., Clara, J. G., Labetoulle, M., Michel, J. P., Naldi, L., Sanmarti, L. S., & Weinke, T. (2015). Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective. *Therapeutic advances in vaccines*, 3(4), 109–120. <https://doi.org/10.1177/2051013615599151>
- [7] Gershon, A. A., Gershon, M. D., Breuer, J., Levin, M. J., Oaklander, A. L., & Griffiths, P. D. (2010). Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of herpes zoster. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 48 Suppl 1(Suppl 1), S2–S7. [https://doi.org/10.1016/S1386-6532\(10\)70002-0](https://doi.org/10.1016/S1386-6532(10)70002-0)
- [8] Vrcek, I., Choudhury, E., & Durairaj, V. (2017). Herpes Zoster Ophthalmicus: A Review for the Internist. *The American journal of medicine*, 130(1), 21–26. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.08.039>
- [9] Gershon, A. A., Gershon, M. D., Breuer, J., Levin, M. J., Oaklander, A. L., & Griffiths, P. D. (2010). Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of herpes zoster. *Journal of Clinical Virology*, 48, S2–S7. [https://doi.org/10.1016/S1386-6532\(10\)70002-0](https://doi.org/10.1016/S1386-6532(10)70002-0)
- [10] MGF 2000, 423. *Infeções virais da pele*. (n.d.). Www.mgfamiliar.net. [acedido em 10 de junho de 2023]. https://www.mgfamiliar.net/MMGF/textos/414/423_texto.html
- [11] Starr, C. E., & Pavan-Langston, D. (2002). Varicella-zoster virus: mechanisms of pathogenicity and corneal disease. *Ophthalmology clinics of North America*, 15(1), 7–v. [https://doi.org/10.1016/S0896-1549\(01\)00006-2](https://doi.org/10.1016/S0896-1549(01)00006-2)
- [12] HERPES ZOSTER E TRATAMENTO | Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação. (2021). *Periodicorease.pro.br*. <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/2173>
- [13] Kelley A. (2022). Herpes zoster: A primary care approach to diagnosis and treatment. *JAAPA: official journal of the American Academy of Physician Assistants*, 35(12), 13–18. <https://doi.org/10.1097/J1AA.0000892712.73041.ae>

22

Bibliografia

- [14] Johnson, R. W., Wasner, G., Saddier, P., & Baron, R. (2008). Herpes zoster and postherpetic neuralgia: optimizing management in the elderly patient. *Drugs & aging*, 25(12), 991–1006. <https://doi.org/10.2165/0002512-200825120-00002>
- [15] Teotónio, R., Brinca, A., Cardoso, J. C., & Rodrigues, B. (2012). TRATAMENTO DA NEURALGIA PÓS-HERPÉTICA. *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*, 70(4), 451–457. <https://doi.org/10.29021/spdv.70.4.98>
- [16] Tran, K. D., Falcone, M. M., Choi, D. S., Goldhardt, R., Karp, C. L., Davis, J. L., & Galor, A. (2016). Epidemiology of Herpes Zoster Ophthalmicus: Recurrence and Chronicity. *Ophthalmology*, 123(7), 1469–1475. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.03.005>
- [17] Yawn BP, Wollan PC, Sauver JLS, Butterfield LC, editors. Herpes zoster eye complications: rates and trends. Mayo Clinic Proceedings; 2013: Elsevier.
- [18] Sauerbrei A. (2016). Diagnosis, antiviral therapy, and prophylaxis of varicella-zoster virus infections. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 35(5), 723–734. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2605-0>
- [19] Traitement du zona : soins de premier choix. (n.d.). Www.prescrire.org. [acedido a 19 de maio de 2023]. <https://www.prescrire.org/fr/3/31/51925/0/PositionDetails.aspx>
- [20] UpToDate. (2019). Uptodate.com. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-herpes-zoster-in-the-immunocompetent-host>
- [21] Bloch K., Johnson J. (2012) Transmissão do vírus varicela zoster na era da vacina: desmascarando o papel do herpes zoster . *J Infect Dis* 205 : 1331–1333
- [22] Rosamilia L. L. (2020). Herpes Zoster Presentation, Management, and Prevention: A Modern Case-Based Review. *American journal of clinical dermatology*, 21(1), 97–107. <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00483-1>
- [23] Shah, R. A., Limmer, A. L., Nwannunu, C. E., Patel, R. R., Mui, U. N., & Tying, S. K. (2019). Shingrix for Herpes Zoster: A Review. *Skin therapy letter*, 24(4), 5–7.
- [24] RCM Zostavax [Internet]. Extranet.infarmed.pt. 2023 [acedido a 23 de maio de 2023]. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [25] RCM Shingrix [Internet]. Extranet.infarmed.pt. 2023 [acedido a 23 de maio de 2023]. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [26] Seara.com. (n.d.). *Herpes zoster e neuralgia pós-herpética*. Ordem Dos Farmacêuticos. [acedido a 20 de maio de 2023]. <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/publicacoes/e-publicacoes/herpes-zoster-e-neuralgia-pos-herpetica>
- [27] RCM Aciclovir Aurovitas [Internet]. Extranet.infarmed.pt. 2023 [acedido a 20 de maio de 2023]. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

23

Bibliografia

- [28] RCM Valaciclovir Arpedex [Internet]. Extranet.infarmed.pt. 2023 [acedido a 20 de maio de 2023]. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [29] Piret, J., & Boivin, G. (2011). Resistance of herpes simplex viruses to nucleoside analogues: mechanisms, prevalence, and management. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 55(2), 459–472. <https://doi.org/10.1128/AAC.00615-10>
- [30] *The Role of the Pharmacist in Herpes Zoster Vaccination*. [acedido a 25 de maio de 2023] Pharmacy Times. <https://www.pharmacytimes.com/view/the-role-of-the-pharmacist-in-herpes-zoster-vaccination>
- [31] Patil, A., Goldust, M., & Wollina, U. (2022). *Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management*. *Viruses*, 14(2), 192. <https://doi.org/10.3390/v14020192>

24



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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