U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Beatriz Costa Carvalho

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Beatriz Costa Carvalho

Farmácia Laranjeira
1 de março de 2023 a 8 de setembro de 2023

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

Orientador: Professora Doutora Susana Casal
Monitor Farmácia Comunitária: Doutora Joana Faria

Outubro de 2023

Declaração de Integridade

Declaro que o presente relatório é de minha autoria, não foi total nem parcialmente utilizado previamente noutro curso ou unidade curricular, desta ou de outra instituição, e que a informação 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, 12 de outubro de 2023

Beatriz Costa Carvalho

Resumo

Sendo o estágio curricular a última fase do Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas, este é um período composto por diversas aprendizagens e consolidação de conhecimentos quanto à prática da profissão farmacêutica.

O presente relatório tem a finalidade de descrever o estágio realizado na Farmácia Laranjeira com a duração de 6 meses.

A primeira parte deste documento abrange uma síntese de todo o percurso, incluindo uma breve contextualização, descrição das atividades realizadas no dia a dia como estagiária na farmácia bem como 3 exemplos de atividades que salientaram o papel importante de um farmacêutico comunitário, nomeadamente aconselhamento quanto a distúrbios de insónia recente, aconselhamento sobre higiene íntima após a menopausa e o serviço de Preparação Individualizada da Medicação.

Na segunda parte do relatório foram desenvolvidos, com um aprofundamento científico, 2 temas dos quais houve contacto em determinado momento no estágio. A realização de um rastreio na farmácia incentivou ao desenvolvimento de um tema sobre a intolerância à lactose, tendo-se destacado como uma condição prevalente que vários utentes desconhecem ter. Por outro lado, e após um caso de uso de sulfadiazina de prata numa queimadura, o tema 2 surgiu da necessidade de aprofundar conhecimentos sobre as propriedades da prata, nomeadamente as antimicrobianas, tendo-se destacado a nova abordagem nanotecnológica. Sendo assim, este tema inclui informação científica sobre a ação antimicrobiana das nanopartículas de prata.

Agradecimentos

Assim se passou uma etapa da minha vida e não podia deixar de agradecer a todas as pessoas que de alguma forma me ajudaram ao longo destes anos.

Primeiramente gostaria de destacar as pessoas que mais me apoiaram a ultrapassar todos os obstáculos, a minha mãe e o meu padrasto. Certamente foram as pessoas com quem mais partilhei as minhas frustrações e que mais se sacrificaram por mim.

Agradeço aos meus padrinhos/avós, aos meus tios, à minha prima Leonor e à surpresa que nasceu a meio deste meu percurso, o meu afilhado Xavier, por toda a ajuda, todo o carinho que sempre me foi transmitido.

Não poderia deixar de mencionar os meus tios-avós e primos do Porto, que estiveram sempre por perto e nunca deixaram que me faltasse nada, deixo aqui um obrigado gigante para estas pessoas maravilhosas.

À minha companheira de quarto e amiga de longa data, Inês, e à sua família, também quero expressar uma enorme gratidão pela generosidade e por me acolherem tão bem. Uma especial menção aos tios da Inês que foram os melhores senhorios que poderia ter, dando-me a possibilidade de viver tão perto da faculdade.

Da mesma forma deixo um agradecimento às minhas outras amigas valecambrenses de longa data, a Diana e a Débora, que apesar da distância mantiveram a nossa amizade sempre com bons momentos de descontração à mistura.

Agradeço a todos os meus colegas de faculdade que fizeram parte do meu percurso académico e, de certa forma, me ajudaram. Fico principalmente grata à Patrícia, à Mariana, ao Filipe e à Inês que se tornaram a minha companhia logo desde o primeiro ano e com quem conversei, almocei e partilhei experiências diversas vezes.

Gostava de deixar o meu obrigado às pessoas que conheci no grupo TPFM, por todas as tertúlias, convívios, experiências e conhecimentos transmitidos bem como o facto de me terem dado uma outra perspetiva das tradições académicas.

A cada um dos integrantes da equipa da Farmácia Laranjeira, agradeço do fundo do coração pela boa receção, a amabilidade, a boa disposição, os lanches, os bons momentos e particularmente por toda a sabedoria que partilharam comigo.

Para concluir, pretendo mostrar aqui a minha gratidão à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e a todos os professores que acompanharam o meu percurso académico e que certamente deixaram a sua marca na pessoa que sou hoje.

Termino assim este ciclo satisfeita e com boas expectativas para o futuro.

Índice geral

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular em farmácia comunitária 1

1 - Contextualização do estágio curricular 1

2 - Cronograma e a sua explicação 2

3 - Exemplo de atividades desenvolvidas 4

Atividade 1: Aconselhamento em casos de distúrbio de insónia recente: 4

Atividade 2: Aconselhamento sobre higiene íntima após a menopausa 6

Atividade 3: Serviço de Preparação Individualizada da Medicação (PIM) 8

Parte 2. Temas de desenvolvimento 10

Tema 1 – Intolerância à lactose 10

- Introdução à intolerância à Lactose 10
- Fisiologia da digestão da lactose 10
- Causas da intolerância à lactose 11
- Sintomas 12
- Métodos de diagnóstico 13
- Considerações clínicas 15
- Opções de tratamento e implicações nutricionais 15
- Direções futuras 17
- Conclusão e recomendações 18

Tema 2 – Nanopartículas de prata: a sua ação antimicrobiana 19

- Introdução às nanopartículas de prata 19
- Síntese das nanopartículas de prata 19
- Atividade antibacteriana 20
- Atividade antivírica 21
- Atividade antifúngica 22
- Segurança e toxicidade 24
- Perspetivas futuras 25
- Conclusão 25

Conclusão global 26

Bibliografia 27

Índice de figuras

Figura 1: Produtos da hidrólise enzimática da lactose.[20] 11

Figura 2: Intolerância à lactose devido à deficiência ou ausência de lactase e subsequente aparecimento de sintomas. Adaptado de [16]..... 13

Figura 3: Possível mecanismo antivírico das AgNPs. Adaptado de [30]. 22

Figura 4: Mecanismo de ação das AgNPs nos fungos. Adaptado de [31]. 23

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

AgNPs - *Silver Nanoparticles* (Nanopartículas de Prata)

LCT - Lactase (gene)

LNP - *Lactase Non Persistence* (Não Persistência à Lactase)

LP - *Lactase Persistence* (Persistência à Lactase)

LPH - *Lactase-Phlorizin Hydrolase* (Lactase-Florizina Hidrolase)

MCM6 - *Minichromosome Maintenance Complex Component 6*

OMS - Organização Mundial da Saúde

PIM - Preparação Individualizada da Medicação

ROS - *Reactive Oxygen Species* (Espécies Reativas de Oxigénio)

SII - Síndrome do Intestino Irritável

SNP - *Single Nucleotide Polimorphism* (Polimorfismo de nucleotídeo único)

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular em farmácia comunitária

1 - Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular foi realizado na Farmácia Laranjeira, situada na rua António José de Oliveira Júnior, nº 64, em São João da Madeira. Decorreu de 1 de março a 8 de setembro de 2023, tendo a duração de 6 meses.

Como se localiza no centro da cidade, com vários tipos de estabelecimentos diferentes por perto (alojamento, comércio e clínica), a Farmácia Laranjeira recebe utentes muito distintos no seu dia a dia, incluindo idosos polimedicados seguidos exclusivamente nesta farmácia.

O horário de funcionamento é das 9:00h às 19:30h de segunda a sexta e das 8:30h às 13:00h aos sábados, tendo como exceção quando se encontra de serviço durante 24h a cada 5 dias. De modo a completar as 35 horas semanais, o horário normal de estágio acordado foi das 9:30h às 17:30h.

A equipa é composta por 5 farmacêuticos, 1 técnico de farmácia e uma pessoa responsável pelas encomendas. A diretora técnica, a Dr.ª Joana Faria, ficou responsável por me orientar durante os 6 meses de estágio.

A Farmácia Laranjeira dispõe de 5 balcões de atendimento assim como 3 gabinetes de atendimento personalizado para a realização dos diversos serviços farmacêuticos. Para além da dispensa dos medicamentos, produtos de dermocosmética e dispositivos médicos, a farmácia disponibiliza-se para entregas ao domicílio, medição de parâmetros bioquímicos (glucose, triglicerídeos e colesterol), medição da pressão arterial, administração de vacinas e injetáveis, consultas de nutrição e serviço de preparação individualizada de medicamentos. Além destes serviços, por vezes ocorrem sessões de aconselhamento dermocosmético e rastreios de saúde, formações sobre determinados medicamentos ou outros produtos de saúde aos profissionais da farmácia.

Ao longo do período de estágio foi utilizado o novo módulo de atendimento e de encomendas do sistema Sifarma® mas, em certas situações, também se recorreu ao sistema Sifarma 2000®. A dispensa dos medicamentos e de outros produtos é auxiliada pelo robot, onde estes se encontram armazenados.

2 - Cronograma e a sua explicação

Durante o meu período de estágio, desenvolvi algumas atividades ligadas à profissão farmacêutica, sendo que as principais estão detalhadas na tabela 1.

Tabela 1: *Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio na farmácia Laranjeira.*

Atividades	Mar	Abr	Maio	Jun	Jul	Ago	Set
Receção, conferência de encomendas	X	X	X	X	X	X	X
Armazenamento de medicamentos e outros produtos de saúde	X	X	X	X	X	X	X
Controlo de prazos de validade e stocks	X	X	X	X	X	X	
Gestão de reservas	X	X	X	X	X	X	X
Recolha e devolução à VALORMED		X			X	X	
Observação de atendimentos	X	X					
Atendimento com supervisão		X	X	X			
Atendimento autónomo			X	X	X	X	X
Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos		X	X	X	X	X	
Conferência de receituário	X			X	X	X	
Formações	X	X	X	X	X	X	
Fecho de caixa							X

De modo a promover a minha integração no funcionamento da farmácia, inicialmente participei em algumas funções a nível do *backoffice*, como a receção das encomendas e posterior armazenamento dos vários produtos disponíveis. Nesta primeira fase do estágio adquiri conhecimentos sobre o sistema informático Sifarma 2000® e o Sifarma® Encomendas, a organização do espaço físico, o controlo dos prazos de validade, a conferência do receituário e o funcionamento das reservas e do robot.

Em abril, realizei uma apresentação a uma turma do ensino pré-escolar sobre os perigos do sol, dando-me uma perceção diferente do papel do farmacêutico na educação em saúde.

Depois do segundo mês, acompanhei em primeiro lugar atendimentos ao balcão, realizados por outros colegas farmacêuticos, onde me foi explicado o módulo de atendimento do Sifarma®, a organização dos lineares, o procedimento para as medições dos diferentes parâmetros bioquímicos e fisiológicos. Após este período inicial de familiarização com a

farmácia iniciei os primeiros atendimentos sob supervisão, que aumentou ainda mais o contacto com diferentes medicamentos e também com situações que necessitavam da intervenção farmacêutica.

Com a chegada do mês de maio, comecei a desempenhar tarefas de forma mais autónoma nomeadamente o atendimento ao público, considerando pessoalmente como uma das mais exigentes. Contudo, houve uma melhora gradual quanto a certas práticas devido ao acompanhamento por parte da equipa da Farmácia Laranjeira complementado com as formações que fui tendo ao longo destes meses em relação a abordagens a certas doenças/sintomas, a medicamentos de venda livre, a produtos de dermocosmética das várias marcas bem como a certos dispositivos médicos.

Nesta fase pude perceber que um utente requer do farmacêutico conhecimento, comunicação clara e assertiva, adaptabilidade e responsabilidade. Na verdade, também é visível que a experiência tem o seu valor e, neste caso, houve sempre um cuidado por toda a equipa da farmácia de me transmitir a sua.

Na fase de atendimento ao público, para além da dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde, outras atividades surgiram, como a preparação de suspensões orais (antibióticos), oportunidade de realizar explicações do modo de utilização de certos dispositivos médicos, nomeadamente os medidores da glucose, canetas para injeção da insulina e dispositivos de inalação (muitas vezes auxiliados com câmaras expansoras), medição dos parâmetros bioquímicos e fisiológico com posterior interpretação dos resultados.

Foi-me dada também a oportunidade para realizar dois rastreios da prova de intolerância à lactose, um em julho na Farmácia Laranjeira e outro em agosto na Farmácia Lamar (do mesmo grupo de farmácias). Nesta atividade pude colocar em prática alguns conhecimentos já obtidos através de pesquisas quanto ao tema desenvolvido, esclarecendo as várias dúvidas que foram surgindo pelos utentes.

3 - Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Aconselhamento em casos de distúrbio de insónia recente:

Contextualização:

Ao longo do estágio, vários utentes solicitaram aconselhamento quanto a situações de insónia. Tendo em conta que foram considerados utentes com insónias temporárias, sem prescrição médica para esse efeito, o farmacêutico deve aconselhar tendo por base as indicações e queixas do utente.

Desenvolvimento/Intervenção:

A qualidade do sono é uma grande preocupação na comunidade em geral dado que alguma perturbação neste período de descanso, principalmente de uma forma repetitiva, pode influenciar todo o normal funcionamento e bem-estar no dia-a-dia.

Como tal, a insónia pode ser definida como a insatisfação com a qualidade e quantidade do sono, podendo dever-se a uma dificuldade em iniciar, manter ou regressar ao sono apesar de haver a oportunidade para tal.[1] Consequentemente, poderão manifestar-se sintomas como fadiga, sonolência durante o dia, incapacidade de concentração/atenção, distúrbios no humor ou outro tipo de transtorno no desempenho diário.[1]

Sendo assim, quando um utente se mostra afetado por situações de insónias é importante recolher informações como a idade, em que fase/fases do sono ocorre, a duração e se tem conhecimento de alguma razão para a qual haja estas situações.[1]

Na possibilidade de insónia mais de 3 vezes por semana há mais de 3 meses é considerada crónica de acordo com a 3ª edição da Classificação Internacional de Distúrbios do Sono e caso as perturbações ocorram há menos de 3 meses, é classificada como insónia de curta duração.[1] Todavia o utente deve ser aconselhado a consultar o médico caso os distúrbios do sono se prolonguem há mais de 7 dias, sendo que se for inferior a esse tempo na farmácia há algumas opções para administrar oralmente. [2,3]

Com o intuito de ajudar a aliviar os sintomas de insónia recente, o farmacêutico pode recomendar em primeiro lugar algumas medidas não farmacológicas e posteriormente, se necessário, um suplemento alimentar ou medicamento de venda livre.[1,3]

De entre as medidas não farmacológicas, inclui-se a prática regular de técnicas de relaxamento como a meditação, exercícios de respiração e yoga, que ajudam a reduzir a hiperestimulação que se processa numa insónia e a diminuir a fase de início do sono.[1,4]

Outra opção de tratamento não farmacológico são as terapias cognitivas. Estas consciencializam os utentes à identificação da presença de preocupações excessivas e

expectativas irrealistas do sono que levam ao desgaste emocional e consequente perturbações na altura de dormir.[1,4]

Em alternativa, a restrição do tempo de sono a cerca de 5 a 6 horas por dia irá causar mais sonolência e um efeito positivo em relação à qualidade de todas as fases do descanso.[1]

De modo a promover as condições mais favoráveis a um sono profundo, a prática de medidas de higiene de sono pode ser benéfica para o utente e, sendo assim, limitar a cafeína e as sestas durante o dia bem como evitar refeições pesadas, álcool, tabaco, exercício de intensidade elevada e o uso de aparelhos eletrónicos perto da hora de deitar são recomendações válidas.[1,4]

Na falta de bons resultados na vertente não farmacológica, há uma abundância de possibilidades terapêuticas de venda livre na farmácia.

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) é uma hormona endógena secretada pela glândula pineal e é regulada pelo núcleo supraquiasmático através da exposição à luz ou à falta dela. A concentração de melatonina no organismo varia consoante a altura do dia influenciando o ritmo circadiano (efeito cronobiótico). À noite, quando há uma menor exposição à luz natural, há um aumento da concentração da melatonina e durante o dia há uma diminuição.[1,5]

A produção decrescente de melatonina a partir dos 40-45 anos pode ser um dos fatores para a maior procura de indutores de sono por parte dessas pessoas, como pude observar ao longo do estágio. Assim, a melatonina exógena obtida por suplementação torna-se uma solução para muitos casos, favorecendo um aumento dos níveis desta hormona no sangue, auxiliando a indução do sono e a manutenção do mesmo no caso de comprimidos de libertação prolongada.[5]

No aconselhamento farmacêutico, a melatonina, numa dose até 2 mg, é uma possibilidade de escolha. Contudo as opções comerciais estão frequentemente associadas com plantas ou extratos diversos cuja composição também tem efeitos benéficos no sono, e que se descrevem a seguir.[1,6]

O extrato de raiz de **valeriana** (*Valeriana officinallis*), também comercializado como medicamento, tem propriedades sedativas muito pela capacidade de alguns dos seus constituintes, como o ácido valerénico e o valerenol.[7] Estes interagem com os recetores do tipo A do ácido gama-aminobutírico (GABA), aumentando os níveis de GABA na fenda sináptica, sendo que este neurotransmissor influencia a excitabilidade do sistema nervoso, proporcionando efeitos benéficos quanto a ansiedade e stress.[1,7] Apesar de ainda não muito conhecido o mecanismo de ação, percecionando-se também uma interação a nível dos

recetores do tipo A do GABA, a **passiflora** (*Passiflora incarnate*) e a **camomila** (*Matricaria recutita*) também são plantas presentes neste tipo de suplementos pelos seus efeitos ansiolíticos.[7]

Numa outra perspetiva, a primeira geração de antagonistas dos recetores 1 da histamina, ou seja, os **antihistamínicos H1 sedativos** como a **difenidramina** e a **doxilamina** são igualmente eficazes para casos de insónias de curta duração.[3,8] Estas substâncias ativas atravessam a barreira hematoencefálica e proporcionam efeitos colinérgicos e, o principal interesse neste caso, efeitos sedativos por impedirem que a histamina se ligue aos recetores H1, inibindo-os.[8]

É de referir que não é apropriada a dispensa destes antihistamínicos para pessoas mais velhas (mais de 65 anos), de acordo com os critérios de Beers da *American Geriatrics Society*, ao manifestarem mais sensibilidade a efeitos adversos por serem agentes anticolinérgicos.[3,9]

Conclusão:

Ainda que em situações de distúrbios do sono temporários se possa recomendar medidas não farmacológicas de modo a eliminar fatores indutores de hiperestimulação, a procura de suplementos alimentares ou medicamentos é o principal interesse do utente na sua vinda a uma farmácia. Logo, é da responsabilidade do farmacêutico assegurar o alívio dos sintomas, mas também o bem estar da pessoa, daí a importância de recolher informações específicas do utente.

De destacar o facto de existir suplementos alimentares/medicamentos em várias formas farmacêuticas (comprimidos revestidos, comprimidos de libertação modificada, gomas e gotas) que pode influenciar a decisão de compra do utente.

Atividade 2: Aconselhamento sobre higiene íntima após a menopausa

Contextualização:

Esta atividade surgiu em certos atendimentos a mulheres em pós-menopausa associados a manifestações de desconforto na zona íntima ou auxílio na escolha do produto de higiene íntima mais adequado.

É de notar que com a idade ocorrem várias mudanças fisiológicas ao nível da área vulvovaginal, devendo o farmacêutico informar e indicar práticas de higiene de modo a evitar risco de distúrbios.

Desenvolvimento/Intervenção:

Antes de qualquer prática de higiene é importante esclarecer a utente sobre a fisiologia da zona vulvovaginal. Primeiramente, a vulva é a parte externa do trato genital e por isso é a primeira área a entrar em contacto com qualquer contaminante, já a vagina é o órgão fibromuscular que liga a vulva ao cérvix.[10] Os tecidos da vulva são completamente diferentes da restante pele do corpo, seja a nível de hidratação, permeabilidade, fricção e sensibilidade a agentes tópicos, fruto principalmente de ter um estrato córneo mais fino.[10]

Em relação ao pH vulvar, este pode variar entre 3,5 e 4,7 e pode ser influenciado por vários fatores tanto endógeno como exógenos, sendo a idade e a higiene um deles.[10] Já o pH vaginal está relacionado com a produção de ácido lático, pelas bactérias *Lactobacillus* spp. ao metabolizarem o glicogénio extracelular e pela mucosa ao metabolizar anaerobicamente a glucose com a regulação do estrogénio.[1] Sendo assim, há mudanças do pH vaginal ao longo da vida de uma mulher associadas aos níveis de estrogénio que consequentemente influenciam a produção de glicogénio e posteriormente o crescimento das colónias de *Lactobacillus* spp. .[11]

No que diz respeito a mulheres na fase de pós-menopausa, ocorre uma diminuição dos níveis de estrogénio conduzindo a uma diminuição dos níveis de glicogénio e da espessura do epitélio vaginal, o que provoca uma subida do pH bem com uma maior vulnerabilidade e secura na mucosa.[11] Nestas situações, há mulheres que são introduzidas a uma **terapia de reposição hormonal**, conseguindo manter uma abundância de colónias de *Lactobacillus* spp. e, por isso, o pH vaginal entre 4,5 e 5,0.[10,11,12] Pelo contrário, nas mulheres que não fazem a terapia o pH usualmente aumenta, variando entre 6,5 e 7,0.[10]

Considerando a importância da flora vaginal e de um pH acídico, bem como das descargas vaginais para a proteção contra colonizações de microrganismos patogénicos, o pH mais alcalino durante a menopausa, acompanhado de uma má higiene vulvar, aumenta o risco de infeções.[10]

Desta forma, a **lavagem da vulva diariamente** é uma prática recomendada para eliminar contaminações possíveis e odores resultantes de acumulações de descargas, tanto vaginais como urinárias, e mesmo de suor.[10] A lavagem somente com água pode aumentar a secura vulvar e provocar comichão. Por isso, de modo a não eliminar defesas já pré-existentes, é recomendado usar uma loção de lavagem hipoalergénica com poucos detergentes e com um pH ácido, evitando lavagens em excesso, antisséticos, sabão, gel de banho, toalhitas de bebé, perfumes, desodorizantes, roupa muito apertada e cremes não apropriados na vulva.[10,13] Adicionalmente, loções à base de ácido lático demonstram contribuir na defesa de microrganismos patogénicos e, além disso, associadas a ingredientes

hidratantes/emolientes, como o pantenol, ajudam a promover uma sensação de conforto e hidratação, fator importante para a pós-menopausa.[10]

Quanto à lavagem vaginal, ou o chamado duche vaginal, não é de todo aconselhado já que vai influenciar a normal flora do meio e pode aumentar a predisposição para infeções.[10,12]

Conclusão:

Como foi possível observar através da pesquisa autónoma, a informação disponível quanto aos cuidados a ter a nível da zona íntima não é muito detalhada, nomeadamente nesta fase hormonal, sendo o farmacêutico um ponto de partida para esclarecer os utentes nesta temática.

Atividade 3: Serviço de Preparação Individualizada da Medicação (PIM)

Contextualização:

Durante o meu período de estágio foi instalado um robô destinado à preparação individualizada da medicação para todos os utentes interessados e, de acordo com a Ordem dos Farmacêuticos, "contribuir para assegurar a utilização correta, segura e efetiva do medicamento é uma das funções prioritárias do farmacêutico".[14] Portanto, foi me dada a possibilidade de contactar com este tipo de serviço na farmácia.

Desenvolvimento/Intervenção:

A adesão à terapêutica por parte do utente é influenciada por vários fatores, desde a sua perceção quanto às doenças em causa, os benefícios dos tratamentos aconselhados e até mesmo o tipo de contacto com o profissional de saúde, daí envolver ativamente o farmacêutico.[15]

Desta forma, o cumprimento do regime terapêutico é facilitado com serviços farmacêuticos como a PIM por permitir ao utente uma melhor organização da medicação e naturalmente uma melhor gestão da sua administração.[14]

Segundo a norma geral da Ordem dos Farmacêuticos em relação à PIM, este serviço é definido como "o serviço a partir do qual o farmacêutico organiza as formas farmacêuticas sólidas, para uso oral, de acordo com a posologia prescrita, por exemplo, em um dispositivo de múltiplos compartimentos (ou em fita organizada por toma em alvéolos), selado de forma estanque na farmácia e descartado após a sua utilização", incluindo-se posteriormente a sua explicação e demonstração pelo farmacêutico ao utente ou seu cuidador.[14]

A instalação do robô, ou seja, o sistema automatizado de reacondicionamento dos medicamentos, garante a precisão na organização da medicação bem como a sua segurança, rastreando os lotes e os prazos de validade.[14] Para que haja conformidade nos resultados é necessário que o espaço na farmácia e os farmacêuticos cumpram com todos os requisitos estipulados tanto pela norma como pela empresa que instala o robô.[14]

Assim sendo, numa primeira fase, ocorre uma recolha de informação dos utentes interessados neste serviço, seguindo-se uma revisão farmacoterapêutica.[14] O farmacêutico responsável, nesta entrevista inicial, tem a função de identificar possíveis problemas relacionados com a medicação (PRM) para não comprometer com a sua eficácia.[14]

Depois de registar todo o guia de tratamento do utente no software do sistema, procede-se ao agendamento da entrega das caixas dispensadoras e, de seguida, ao reacondicionamento individual dos medicamentos nos canisters.[14]

Antes de qualquer preparação de cada um dos sistemas dispensadores ou dos medicamentos para a bandeja do robô sujeitos a corte manual, a higiene e desocupação da zona de trabalho devem estar garantidas, sem qualquer elemento ou produto que cause interferências, erros ou contaminações.[14]

De maneira a aplicar-se este procedimento, os medicamentos têm obrigatoriamente de cumprir com a forma farmacêutica e estabilidade adequadas, tendo em atenção possíveis substâncias ativas ou revestimentos com critérios mais rígidos de estabilidade, como por exemplo com sensibilidade à luz ou humidade.[14]

Também é de salientar a necessidade de uma recorrente verificação e registo de todo o procedimento, com a presença de um segundo farmacêutico responsável por conferir tanto o registo dos utentes como a PIM já preparada e etiquetada.[2] Portanto, para uma melhor gestão da terapêutica, a etiquetagem da caixa dispensadora deve conter a identificação do utente, o período de utilização que geralmente é uma semana e informações relevantes quanto à posologia.[14]

Conclusão:

Sendo o serviço de PIM uma das soluções com vista à minimização da não adesão terapêutica, o farmacêutico desempenha, neste caso, funções importantes como a revisão da medicação e organização da administração da mesma para a obtenção de sucesso terapêutico, relembrando conhecimentos adquiridos durante a formação académica. Considero este serviço uma mais-valia, principalmente para utentes polimedicados, com doenças crónicas, pouco autónomos ou mesmo para auxiliar os cuidadores dos próprios utentes, daí a importância deste serviço também para lares ou residências para idosos.

Parte 2. Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Intolerância à lactose

Este tema surgiu na sequência de um rastreio realizado na farmácia quanto à intolerância à lactose. Como a adesão ao mesmo foi elevada e constatou-se várias falácias em relação ao conhecimento dos utentes, é de grande importância os farmacêuticos promoverem uma maior literacia e melhorarem a qualidade de vida da população em geral quanto a esta condição

- **Introdução à intolerância à Lactose**

A intolerância à lactose (IL) é a incapacidade, por parte do organismo humano, de digerir a lactose, um açúcar presente em vários laticínios.[16] Esta condição é explicada pela redução da atividade da enzima lactase, afetando a sua digestão, o que leva à manifestação de vários sintomas como flatulência, inchaço abdominal e diarreia.[16,17]

Frequentemente há uma perceção errada da diferença entre intolerância e alergia alimentar, o que por vezes leva a uma má eficácia de tratamentos e a restrições alimentares erradas. Neste caso, a alergia ao leite, ao contrário da IL, é uma reação imunológica a proteínas do leite, podendo ser, ou não, mediada pela imunoglobulina E (Ig-E).[17,18] A confusão surge quando a resposta imunológica não é mediada pela Ig-E devido aos sintomas serem semelhantes aos de um caso de IL e, portanto, é necessário um teste de diagnóstico para confirmar qual a condição clínica presente e qual o tratamento correto.[17,18]

A nível mundial, há uma prevalência de 57% de casos confirmados de IL. Contudo, estima-se que a realidade exceda os 65% com uma distribuição desigual pelos vários países.[2] Pode-se concluir, portanto, que é algo que afeta grande parte da população.[16]

- **Fisiologia da digestão da lactose**

A lactose é um dissacarídeo composto por 2 monossacarídeos, a galactose e a glucose, unidos através de uma ligação glicosídica β-1→4.[19] A sua normal digestão é realizada no intestino delgado pela enzima lactase-florizina hidrolase (LPH), uma β-galactosidase, mais comummente conhecida como lactase.[19,20] Esta enzima, expressa na borda em escova dos enterócitos, é responsável por hidrolisar a lactose em galactose e glucose (figura 1), para que estes 2 açúcares simples sejam absorvidos no lúmen intestinal para a corrente sanguínea.[19]

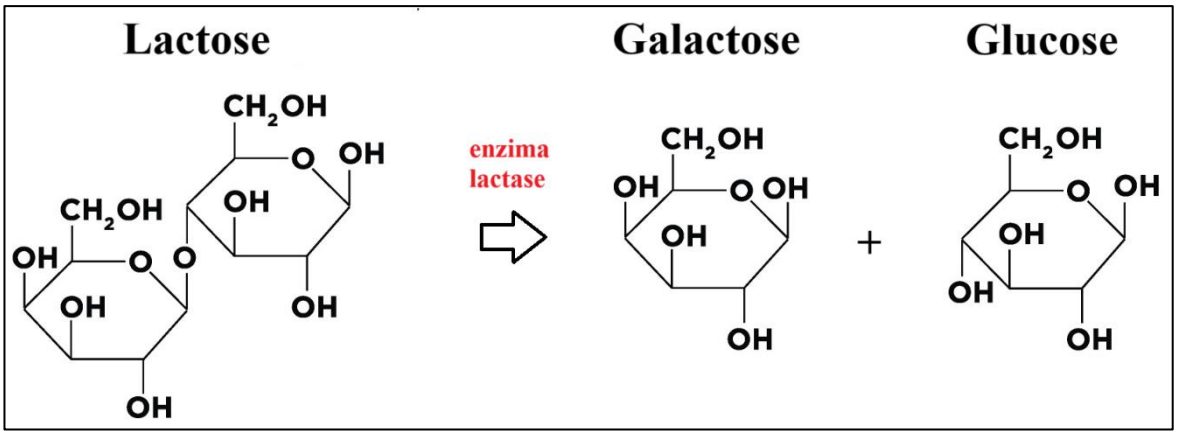


Figura 1: *Produtos da hidrólise enzimática da lactose.*[20]

- **Causas da intolerância à lactose**

A origem da IL pode estar numa deficiência primária da lactase (hipolactasia primária), numa hipolactasia secundária ou numa deficiência congénita da lactase.[17]

A IL congénita é uma doença autossómica recessiva extremamente rara e severa por ocorrer uma redução ou ausência da atividade da lactase desde o nascimento.[17,21] Na origem desta doença estão mutações no gene que codifica a enzima lactase (LCT), que se localiza no cromossoma 2..[17]

É importante destacar a distinção desta doença da deficiência normal da enzima ao nascimento, muito comum em prematuros pela falta de desenvolvimento dos enterócitos no intestino delgado, cuja intolerância é temporária e reversível com a alimentação (amamentação).[17,21]

A hipolactasia primária é a causa mais comum para IL em adultos, sendo definida por uma diminuição da expressão da lactase que começa logo após o término da amamentação, mas só se manifesta geralmente aos 5-6 anos de idade ou mais tarde, na adolescência.[18,21]

Já na deficiência secundária da lactase surge devido a situações que danificam o epitélio intestinal, afetando a atividade da enzima , contudo é uma condição temporária e reversível.[18,19] Este tipo de IL ocorre por exemplo em gastroenterites virais, na doença celíaca, na doença de Crohn, em alergias alimentares, infeção parasitária pela *Giardia lamblia* e outras casos que levem a uma alteração do lúmen intestinal.[17,18]

Tendo em conta que nem toda a população é intolerante à lactose, pode-se identificar diferenças de atividade da LPH de indivíduo para indivíduo, justificadas pelos polimorfismos genéticos.[22] Daí a existência do fenótipo da persistência à lactase (LP),

presente nos indivíduos tolerantes à lactose, e o fenótipo da não persistência à lactase (LNP), presente nos indivíduos com hipolactasia primária, sendo este o mais comum.[22]

No fenótipo da persistência à lactase, há uma atividade contínua da enzima para que seja possível a digestão da lactose após o fim da amamentação e, a nível genético, a expressão da lactase é potenciada por cinco ou mais variantes de nucleotídeo único (polimorfismos) no intrão do gene MCM6, adjacente ao gene LCT.[16,22,23] Os seis polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) mais estudados associados à persistência da lactase são −13910 C>T, −13495 C>T, −14009 T>G, −13907 C>G, −13915:T>G e −14010:G>C sendo a distribuição mundial de cada um vai diferindo de país para país, mas também é influenciada por subpopulações ou etnias dentro da mesma localização geográfica.[23]

De todos os polimorfismos, o -13910 C>T é o mais comum, principalmente na Europa, sendo, portanto, a variante timina (T) considerada como a promotora da expressão do gene lactase quando, pelo contrário, a variante citosina (C) leva a uma diminuição da mesma.[16,23] Para este polimorfismo, o genótipo TT e o CT estão relacionados com a LP e o genótipo CC com a LNP, devido ao facto da variante T ser a dominante.[16] Destaca-se a possibilidade de um fenótipo intermédio ao LP e LNP devido à diferença de resposta à ingestão de lactose do genótipo CT (heterozigoto) em relação ao CC (homozigoto).[18]

- **Sintomas**

A inexistência de absorção da lactose e consequente acumulação no intestino levam à sua fermentação pelo microbioma do cólon, originando ácidos gordos de cadeia curta e produção de gases, sendo os principais o hidrogénio (H_2), o dióxido de carbono (CO_2) e o metano (CH_4).[16,18,20]

Alguns dos sintomas típicos de uma IL são causados pelos gases produzidos, tal como os ruídos intestinais, a flatulência, a distensão e dor abdominal, sendo que a intensidade dos mesmos pode variar de pessoa para pessoa.[16,17]

O desencadeamento de diarreia surge pela acidificação resultante da elevada produção de ácidos gordos de cadeia curta, que aumenta a carga osmótica, procedendo-se a um rápido trânsito intestinal com um aumento de eletrólitos e de secreção de fluídos.[16,20]

Na figura 2 é possível observar-se todo o processo para o aparecimento dos sintomas numa intolerância à lactose.

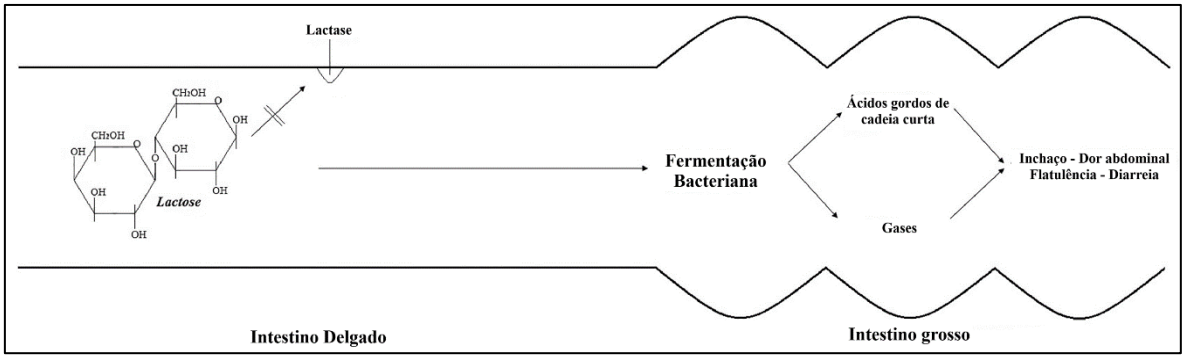


Figura 2: *Intolerância à lactose devido à deficiência ou ausência de lactase e subsequente aparecimento de sintomas. Adaptado de [16].*

O aparecimento de sintomas não é observado em todos os indivíduos que ingerem a mesma quantidade de lactose, isto porque depende de vários fatores, nomeadamente de uma possível expressão residual da lactase, da ingestão acompanhada com outros alimentos, dos diferentes trânsitos intestinais e da tolerância à lactose induzida pela adaptação da flora intestinal.[16] Adicionalmente, sintomas extraintestinais podem resultar da produção em excesso de metabolitos tóxicos ao longo de todo o procedimento da má digestão da lactose e são exemplos deles: dores de cabeça, vertigens, deterioração da memória, dores musculoesqueléticas e úlceras na mucosa oral.[16,17]

- **Métodos de diagnóstico**

Atualmente há vários métodos disponíveis para diagnóstico da intolerância à lactose, alguns mais relacionados com as reações do trato digestivo à ingestão de lactose enquanto outros se baseiam mais na genética ou na presença/ausência da atividade da lactase.[16,24]

O método mais simples e económico é o teste de tolerância à lactose, muito realizado nos rastreios em farmácias, como foi o caso.[16,24] Este envolve a medição da glucose no sangue antes e em diferentes intervalos de tempo após a ingestão de uma solução pura de lactose.[16] Na hipótese de o indivíduo realizar a digestão normal da lactose, há uma absorção de glucose para a corrente sanguínea, traduzindo-se num aumento do valor na medição realizada neste teste. No caso de intolerância há uma variação mínima dos valores de glucose.[16,24] Apesar da vantagem da possível avaliação de sintomas, este método tem baixa especificidade e sensibilidade e cerca de 20% dos resultados são falsos-negativos ou falsos positivos pela grande subjetividade no metabolismo da glucose e no tempo de esvaziamento do estômago de indivíduo para indivíduo.[16] Adicionalmente, uma limitação deste teste é a existência de diabetes mellitus visto que haverá um aumento da glicémia mesmo que a pessoa seja intolerante à lactose.[16]

Como o mais frequentemente usado para diagnóstico, o teste respiratório com deteção de hidrogénio tem como objetivo quantificar o hidrogénio expirado antes e após alguns intervalos de tempo da ingestão da solução pura de lactose, através de um sensor eletroquímico ou por cromatografia gasosa.[16,20] Já mencionado anteriormente, sabe-se que a fermentação da flora microbiana resulta na produção de gases, onde o hidrogénio está incluído, levando a um transporte dos mesmos para os pulmões e a à sua excreção no ar expirado.[25] Assume-se como resultado positivo um aumento da quantidade de H_2 (acima de 20 partes por milhão do nível base) nas amostras recolhidas de 30 em 30 minutos ao longo de 3 horas, embora haja igualmente possibilidade de falsos-negativos e falsos-positivos.[16,25] Desta forma, condições de não produção de hidrogénio ou que alterem a flora intestinal como colónias produtoras de CH_4, administração de antibióticos ou probióticos e uso de laxativos e purgantes, podem causar falsos-negativos. Já condições como exercício físico excessivo antes do teste, ingestão de certos alimentos como o feijão, o tabagismo, supercrescimento bacteriano e a administração de alguns medicamentos como a aspirina e inibidores de bombas de protões, provocam aumentos de valores de H_2, manifestando-se falsos-positivos.[16] Em suma, considera-se um método barato, não invasivo, com um nível alto de sensibilidade e especificidade e apesar de ser um pouco demorado e realizado em locais especializados (laboratório), é fácil de executar.[16,25]

Uma outra alternativa para diagnosticar a IL é um teste genético através da identificação dos polimorfismos -13910 C>T e -22018 G>A.[16] A importância da genética já foi antes referida e na sequência de uma análise do DNA de uma amostra de sangue, mais especificamente o gene MCM6, pode-se indicar a predisposição para uma hipolactasia primária (LNP), não reconhecendo intolerâncias secundárias no resultado.[16,24] Devido à existência de outros SNP's para além dos analisados em questão, mesmo que mais raros na Europa, considera-se a possibilidade de falsos negativos nesta situação bem como na presença de hipolactasia secundária.[16,24] Contudo, para um melhor prognóstico de tratamento seria aconselhável complementar com um outro método de diagnóstico para confirmar ou excluir uma intolerância primária. Outra limitação deste método é o facto da identificação dos genótipos C/C ou G/G, ou seja, casos de LNP, não implicar o desenvolvimento de sintomas de intolerância ao longo da vida do indivíduo.[16]

Por fim, com o objetivo de determinar a atividade da enzima LPH, realizam-se testes rápidos à lactase, que se baseiam-se numa reação colorimétrica através da incubação de uma biópsia da mucosa duodenal numa placa de teste.[19] Após adição de lactose e posteriormente de uma solução cromogénica, uma coloração escura remete para a presença de atividade

enzimática (normolactasia), uma coloração clara já induz para uma atividade parcial da lactase e a falta de desenvolvimento de cor indica a ausência de atividade, isto é, a presença de uma hipolactasia.[16] Apesar de dar a certeza de uma hipolactasia complementado com outro teste, este método é invasivo dependendo sempre das condições clínicas do indivíduo, é o de custo mais elevado entre todos e tem a limitação da expressão da lactase não ser homogénea, possibilitando falsos-negativos e falsos-positivos.[16,24]

Na suspeita de deficiência congénita da lactase em bebés com os sintomas típicos de IL e uma melhora após a eliminação da lactose na dieta, deve-se proceder aos testes genéticos já que um diagnóstico mais demorado pode-se tornar numa situação fatal.

- **Considerações clínicas**

Por consequência de danos intestinais severos, os doentes celíacos estão sujeitos a hipolactasia secundária, como já mencionado atrás. Geralmente esta condição é transitória pois, ao eliminar o glúten, é restaurada a absorção normal da lactose.[26] Contudo, estima-se que cerca de 30% dos celíacos continuem a experienciar sintomas digestivos mesmo com a implementação da nova dieta, designando-se de doença celíaca não-responsiva.[26] A justificação para que tal aconteça pode vir de uma má adesão à dieta livre de glúten ou de doenças coexistentes cuja hipolactasia primária é uma possibilidade.[26] Após uma confirmação do diagnóstico, a gestão de condição passa por uma restrição da lactose.[26]

No caso da Síndrome do Intestino Irritável (SII), os sintomas são frequentemente difíceis de distinguir dos de IL, embora nesta última condição, os indivíduos só desenvolvam sintomas na ingestão de produtos com lactose. Adicionalmente, a intolerância à lactose é mais frequente em utentes com SII do que indivíduos saudáveis, sendo sugerido um teste respiratório numa avaliação diagnóstica da síndrome, para se evitar eliminação inapropriada da lactose em utentes com SII e lactase persistente.[26]

Já em consequência ao aumento da carga osmótica e mesmo a aceleração do trânsito do intestino delgado devido à lactose não digerida em hipolactasia pode levar a uma insuficiente absorção da tiroxina em casos de hipotiroidismo. Logo, nestes casos, a condição de IL pode incitar a necessidade de levotiroxina oral e mesmo diminuir a sua biodisponibilidade, com posterior carência de doses mais elevadas.[26]

- **Opções de tratamento e implicações nutricionais**

Na gestão da intolerância à lactose, a primeira abordagem deve ser uma dieta sem qualquer produto lácteo durante 2 a 4 semanas para que se restaure todo o bom funcionamento intestinal e promova o alívio dos sintomas.[17,19]

Após o período de recuperação, a estratégia de eliminar completamente os produtos lácteos não é a mais aconselhada.[16,20] Primeiro porque, por terem maior biodisponibilidade, são dos alimentos que mais fornecem cálcio, vitamina D, proteína, zinco, fósforo, magnésio e potássio na dieta de um adulto, sendo todos imprescindíveis para a saúde e bem estar.[20] Também, pelo facto de a maior parte das pessoas intolerantes à lactose apresentarem uma condição primária, ou seja, com predisposição a um fenótipo LNP, tolerarem cerca de 12 a 15 gramas de lactose por dia.[20,24] Há ainda a possibilidade de o consumo regular de laticínios com uma certa restrição levar a colónias do microbioma intestinal adaptadas, mimetizando um efeito prebiótico, isto porque, na exposição crónica à lactose, as colónias bacterianas adaptam-se com aumento da atividade da β-galactosidase fecal e redução de hidrogénio produzido.[20,22]

Ao contrário dos queijos frescos, os queijos envelhecidos contêm pouca lactose e, por isso, são geralmente bem tolerados . Para uma melhor gestão de IL diagnosticada, recomenda-se também a ingestão de leite com lactose reduzida por terem uma composição nutricional semelhante ao leite regular complementada pela inclusão na dieta de outros alimentos que sejam fonte de cálcio, como os vegetais de folha verde, feijão seco e legumes para promover a formação e manutenção da massa óssea.[22]

Outra abordagem importante é a ingestão de lactase exógena produzida por fungos (*Aspergillus oryzae)* ou leveduras (*Kluyveromyces lactis)* que tem o objetivo de realizar a função da lactase endógena, isto é, degradar a lactose em glucose e galactose para permitir uma absorção eficiente.[16,19,24] A ingestão oral da enzima é aconselhada nas refeições que contêm lactose de modo a melhorar os sintomas, tendo-se observado, em geral, eficácia no que se é pretendido.[16]

A administração de probióticos também demonstra ser vantajoso nestas circunstâncias visto que são bactérias que possuem β-D-galactosidases, o que pode ser útil para a digestão da lactose em excesso no intestino, mais uma vez pretendendo-se melhoras nos sintomas que estariam subentendidos na IL.[19,20] Os probióticos têm capacidade de regular a flora intestinal atuando na origem das dores abdominais e da diarreia dado que funcionam como antagonistas das bactérias produtoras de gases e mantêm níveis baixos e constantes de ácidos gordos de cadeia curta.[16] *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium longum*, *Streptococcus thermophilus* e *Saccharomyces boulardii* são as bactérias mais frequentemente utilizadas como probióticos, sendo que algumas são adicionadas em laticínios, principalmente iogurtes, cuja lactose remanescente parece ser mais facilmente digerida já que há um aumento da atividade da β-galactosidase fecal.[16]

Além destes, os prebióticos, frutooligossacáridos (FOS) e os galactooligossacáridos (GOS) não digeríveis, têm o objetivo de estimular tanto o crescimento como a proliferação das bactérias da flora intestinal, facilitando a fermentação da lactose, tendo-se verificado uma melhora dos sintomas relativos à IL bem como da resposta do H_2 na respiração.[14,20]

Em situações de deficiência congénita da lactase, os bebés não podem ingerir o leite materno nem fórmulas com lactose pois provocam fortes sintomas como diarreia aquosa contínua e consequente deficiência no crescimento.[18] Sendo assim, estes bebés necessitam de um leite de fórmula sem lactose o mais precocemente possível para que consigam atingir um desenvolvimento normal.[18] Ao longo da vidaé necessária uma restrição do açúcar continuadamente, mas é possível uma tolerância a pequenas quantidades na dieta numa idade superior.[18]

Porém, em situações diferentes, uma dieta sem lactose, nos bebés/crianças e mesmo em adultos, altera todo o perfil metabólico, não sendo vantajoso para o desenvolvimento de um microbioma intestinal saudável e nem concede a quantidade suficiente de cálcio, baixando a densidade mineral óssea e aumentando o risco de fraturas mais tarde.[17,18]

Há uma necessidade de promoção à educação para que seja possível uma melhor ingestão de cálcio e vitamina D que são carências observadas em indivíduos com dieta pobre em laticínios, aconselhando-se ao consumo de laticínios com quantidades toleráveis, de alimentos com baixo teor de lactose como os queijos envelhecidos e os produtos lácteos hidrolisados com lactose.[17, 22]

- **Direções futuras**

Considerando todos os aspetos da intolerância à lactose, há algumas áreas a sugerir para futura investigação. Primeiramente, a nível genético ainda há muito por desvendar como, por exemplo, o aparecimento do fenótipo LNP após a fase de desmame que talvez tenha uma explicação baseada na ação combinada de fatores de transcrição e alterações epigenéticas no gene LCT.[23] A epigenética pode ter um papel ativo no aparecimento e regulação dos fenótipos LP/LNP, mas mais estudos seriam necessários para desmistificar esta possível etiologia.[23]

Já relativo ao tratamento dos utentes com IL, ainda não há uma terapia padrão definida pelo facto da resposta de cada indivíduo às opções de tratamento ser diferente.[16] Mas uma perspetiva mais individualizada com recomendações terapêuticas baseadas no perfil genético e no microbioma pode ser uma abordagem futura.

A nível de diagnóstico, um método mais conveniente e preciso pode vir a ser investigado, como, por exemplo, testes utilizando a metilação de DNA como biomarcador,

para casos de LP, remarcando mais uma vez para a nova perceção da epigenética.[23] Em alternativa, uma complementação da quantificação do CH_4 excretado ao H_2 no teste respiratório pode eliminar algumas limitações e melhorar a precisão do diagnóstico.

Sem deixar de mencionar, em relação à área farmacêutica, na possibilidade do desenvolvimento de substâncias ativas direcionadas para o aumento da atividade intestinal da enzima lactase ou para a diminuição dos sintomas, em alternativa às restrições alimentares.

Por fim, as preocupações quanto ao impacto a longo prazo da IL em relação à saúde e bem-estar dos utentes pode-se tornar uma prioridade relativamente a investigações futuras.

- **Conclusão e recomendações**

Sendo a intolerância à lactose um distúrbio digestivo comum na população em geral e não sendo uma condição fatal, na maior parte das situações, esta pode ter um grande impacto na qualidade de vida de um indivíduo.

A sobreposição de sintomas com outras doenças gastrointestinais leva muitas vezes a problemas de diagnóstico, mas já existe uma diversidade de métodos para direcionar o utente para o tratamento eficaz.

A variabilidade da gravidade dos sintomas entre as pessoas intolerantes também pode tornar toda a perspetiva de diagnóstico e tratamento mais desafiante, mostrando a necessidade de um tratamento e planeamento alimentar mais individualizado como abordagem futura.

Contudo, é de salientar a influência de fatores económicos, culturais, sociais e psicológicos nas escolhas dos indivíduos com IL, o que revela a importância da conscientização deste tema às pessoas para que cada vez mais se consiga uma melhor compreensão e gestão da intolerância à lactose.

Tema 2 – Nanopartículas de prata: a sua ação antimicrobiana

Numa dispensa de um creme com sulfadiazina de prata na composição surgiu o interesse em explorar mais sobre a prata. O tema das nanopartículas é algo que emerge durante a pesquisa, suscitando curiosidade quanto ao seu envolvimento na área da saúde, sendo a prata muito utilizada pela sua atividade antibacteriana.

- **Introdução às nanopartículas de prata**

A nanotecnologia é uma descoberta relativamente recente que envolve a manipulação de matérias reduzidas a uma escala nanométrica (variando o tamanho geralmente entre 1 e 100 nm), designadas de nanopartículas.[27,28]

As aplicações das suas propriedades são bastas, estando envolvidas utilizações comerciais, industriais, agrícolas e medicinais.[27] A nível da medicina, o uso de nanopartículas é uma abordagem recente, no entanto, alguns materiais, pelas suas propriedades notáveis, fazem já parte da terapêutica há muito tempo. É o caso da prata (Ag), um metal nobre, que é reconhecida pela sua atividade antimicrobiana desde tempos antigos.[28]

As nanopartículas de prata (AgNPs), em comparação com a prata de grande volume, demonstraram ter maior superfície (proporção entre área e volume), pelo que apresentam propriedades únicas, aumentando o interesse à sua investigação a nível de diagnóstico, deteção e como veículo de substâncias ativas.[29] Todavia, o foco principal nas AgNPs mantém-se na atividade antimicrobiana que exibem contra vários microrganismos infeciosos e patogénicos, abrangendo também bactérias multirresistentes.[29]

Atualmente, as nanopartículas de prata estão a ser exploradas em várias indústrias, como a biotecnologia, ciência dos materiais e energia, medicina, com foco especial em produtos medicinais, como curativos para feridas, veículos de transporte das substâncias ativas, biossensores e diagnósticos médicos, ortopedia, bem como nas indústrias alimentar e têxtil, sistemas de desinfeção de água e até em produtos cosméticos.[27]

- **Síntese das nanopartículas de prata**

A síntese destas nanopartículas tem 2 diferentes abordagens: pela lógica "bottom-up", onde ocorre uma nanoestruturação e estabilização dos átomos de prata através de métodos químicos ou biológicos para formar nanopartículas, ou parte da lógica "top-down" onde, por métodos físicos, reduz-se a prata (metal) no estado sólido ou em forma de aerossóis até a escala nanométrica, obtendo-se AgNPs estáveis.[28,29] Sendo os métodos físicos e

químicos mais dispendiosos e tóxicos, os métodos biológicos são uma alternativa viável por também serem mais favoráveis ao meio ambiente.[28]

Nos métodos físicos, há, portanto, o uso de forças físicas, incluindo fresagem (desgaste) de bolas (que utiliza energia mecânica), trituração e moagem; o método de descarga de arco elétrico e ablação a laser utilizam energia elétrica; e a condensação por vapor utiliza energia térmica.[30] Têm como desvantagens a contaminação do solvente, o baixo rendimento, a distribuição não uniforme e o elevado consumo de energia.[27]

Os métodos químicos, como eletroquímica, sol-gel e redução química, permitem obter um elevado rendimento em comparação com os métodos físicos. No entanto, os métodos químicos são geralmente dispendiosos, como já foi mencionado atrás, e os compostos utilizados e produtos da síntese são perigosos e tóxicos.[27]

Métodos biológicos envolvem a utilização de fungos, bactérias, leveduras e fontes vegetais. Estes métodos de produção de nanopartículas baseados em microrganismos e plantas são economicamente viáveis e causam menos impacto ambiental em comparação com os químicos.[27] Quanto ao organismo usado para a síntese, devido à variabilidade genética entre espécies/estirpes, uma determinada nanopartícula de prata pode apresentar diferentes níveis de atividade antimicrobiana, o que complica a compreensão dos seus mecanismos de ação.[31]

Uma etapa fundamental na síntese de nanopartículas é a sua caracterização, onde diversas técnicas são utilizadas com a finalidade de determinar a morfologia, a química de superfície, a área superficial e as diferenças na natureza de qualquer nanopartícula de prata.[27]

É importante considerar que as propriedades das AgNPs são dependentes da sua forma e tamanho, por isso é um cuidado a ter durante a síntese.[27]

- **Atividade antibacteriana**

Embora as nanopartículas de prata (AgNPs) tenham mostrado ser eficazes contra diversas bactérias, tanto Gram-positivas quanto Gram-negativas, o modo exato pelo qual elas inibem o crescimento ou exercem a atividade bactericida ainda não foi completamente compreendido.[29] Contudo, de acordo com a literatura atual, existem três mecanismos principais que podem explicar como as nanopartículas de prata (AgNPs) exercem a sua ação antibacteriana, podendo ocorrer juntos ou separadamente:

1. Adesão e acumulação das nanopartículas de prata (AgNPs) na superfície das células, ocorrendo especialmente nas bactérias Gram-negativas.[31,32] Assim sendo, a penetração na parede celular procede-se posteriormente, manifestando-se mais dificuldade na entrada citoplasmática dos iões de prata (Ag^+) em gram-positivas (parede celular mais espessa e

composição da estrutura membranar diferente).[33] Assume-se ainda que a interação eletrostática entre iões de prata positivamente carregados e a superfície da célula negativamente carregada promove a adesão, devido a grupos carboxilo, fosfato e amino, o que promove a subsequente penetração, causando assim alterações na permeabilidade da membrana celular.[29,32,33]

2. Ao entrar na célula, as AgNPs têm afinidade para interagir com biomoléculas vitais (DNA e proteínas), conduzindo à morte celular.[32] E, assim sendo, há interações entre os iões prata com ligações dissulfeto das enzimas responsáveis pelo metabolismo celular, afetando-o, bem como com grupos tióis de enzimas, especialmente aquelas que interferem na cadeia respiratória, inativando-as e gerando espécies reativas de oxigénio (ROS) e radicais livres (aumento do stress oxidativo).[32,33] Adicionalmente, a síntese de proteínas e a replicação do DNA são afetadas pelas interações das nanopartículas de prata com os ribossomas, na transcrição e na tradução e com as ligações dos pares de bases nitrogenadas.[32] De acordo com alguns estudos, ocorre estimulação da ativação da proteína p53 que desempenha um papel fundamental na apoptose celular.[33]

3. O terceiro mecanismo proposto, que ocorre em simultâneo com os dois anteriores, é a libertação de iões de prata a partir das nanopartículas. [28,29,33] Pelo tamanho e carga, esses iões podem interagir com componentes celulares, afetando vias metabólicas, membranas e até mesmo o material genético.[28,29,33] É de salientar o reconhecimento da relação entre o tamanho das AgNPs e o efeito antibacteriano: as de menor tamanho conseguem mais facilmente penetrar no citoplasma, sendo maior a superfície de contacto das nanopartículas com as células microbianas e os seus componentes e organelos.[32,33]

As nanopartículas de prata são frequentemente utilizadas, sozinhas ou em conjunto com outras substâncias com atividade antibacteriana, para promover a cicatrização de feridas sem que haja infeção.[27] Um estudo demonstrou que os curativos com nanopartículas de prata não afetam negativamente a multiplicação de fibroblastos e queratinócitos, o que contribui para a recuperação da pele normal.[27]

- **Atividade antivírica**

O mecanismo exato pelo qual as nanopartículas de prata eliminam os vírus ainda não é completamente compreendido, à semelhança da sua ação em bactérias.[30,33]

As AgNPs podem ser usadas para prevenir várias infeções virais, impedindo que o vírus entre nas células ou inativando diretamente os próprios vírus. Um possível mecanismo das nanopartículas de prata está representado na figura 4.[30]

Inicialmente, as AgNPs interagem com a superfície do vírus (fig.4-1), impedindo-o de penetrar a membrana celular ou levando mesmo à destruição do material genético vírico.[30,32] As nanopartículas de prata também se ligam à estrutura do vírus para interferir com a sua aderência à membrana e consequente passagem para o meio intracelular (fig.4-2).[30] Dentro da célula hospedeira, as AgNPs atuam como inibidores dos nucleocapsídeos do vírus (fig.4-3) ou interagem com o material genético do vírus (fig.4-4), impedindo a sua replicação na célula (fig.4-5) ou interrompem fatores celulares (fig.4-6), como a síntese de proteínas, para evitar a replicação do vírus.[30]

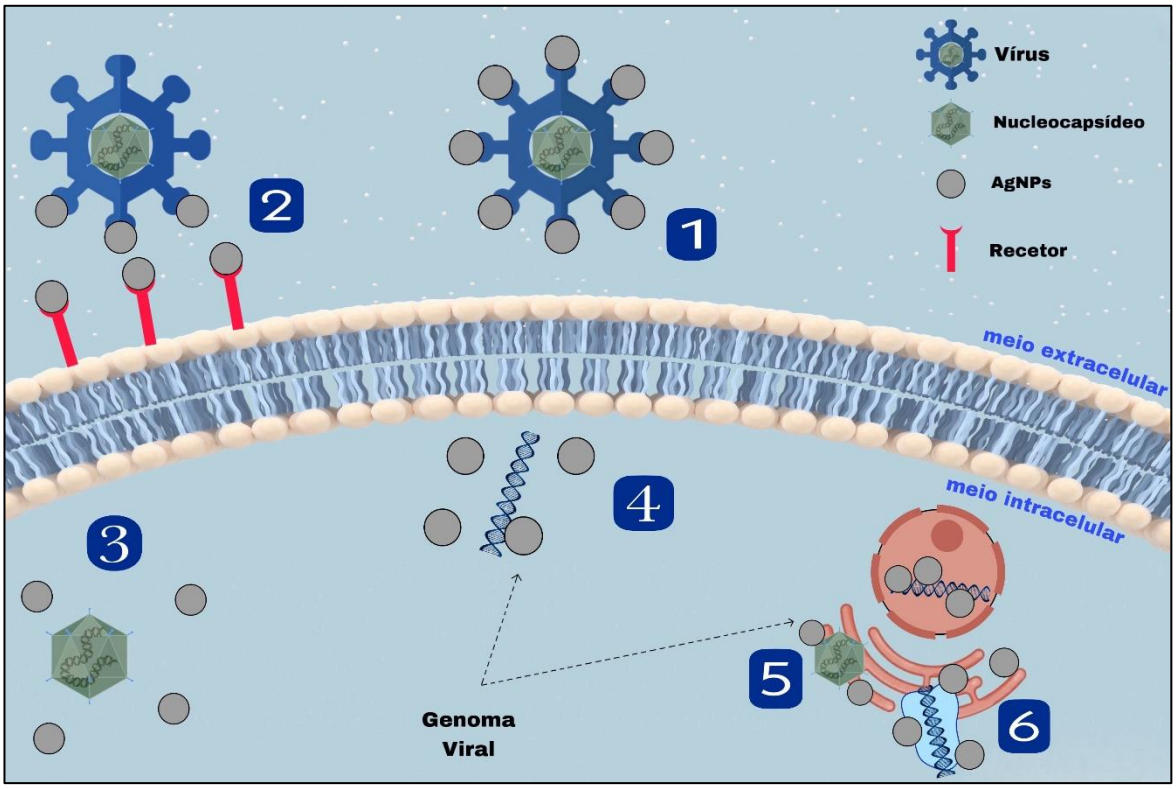


Figura 3: *Possível mecanismo antivírico das AgNPs. Adaptado de [30].*

O impedimento do contacto, pela ação de AgNPs, com as células do hospedeiro e prevenção da infeção foram demonstrados em certos vírus como o vírus do Herpes Simplex (HSV) tipos 1/2, o vírus humano Parainfluenza tipo-3 (HPIV-3) e o vírus da gripe (Influenza A).[33]

Neste contexto, o tamanho das nanopartículas e a sua área de superfície desempenham um papel fundamental nas interações com os vírus.[30]

- **Atividade antifúngica**

Com o aumento da prevalência de infeções fúngicas, tem se considerado novos possíveis agentes antifúngicos, como o caso das nanopartículas de prata.[27] A sua atividade

antifúngica contra a *Candida albicans* é explicada pela destruição das membranas celulares e a supressão do processo normal de reprodução.[27,34] A maioria das investigações tem se concentrado no mecanismo de ação das AgNPs sintetizadas quimicamente e, por isso, na figura 5 há uma ilustração do possível modo de ação delas nas células do fungo.[31]

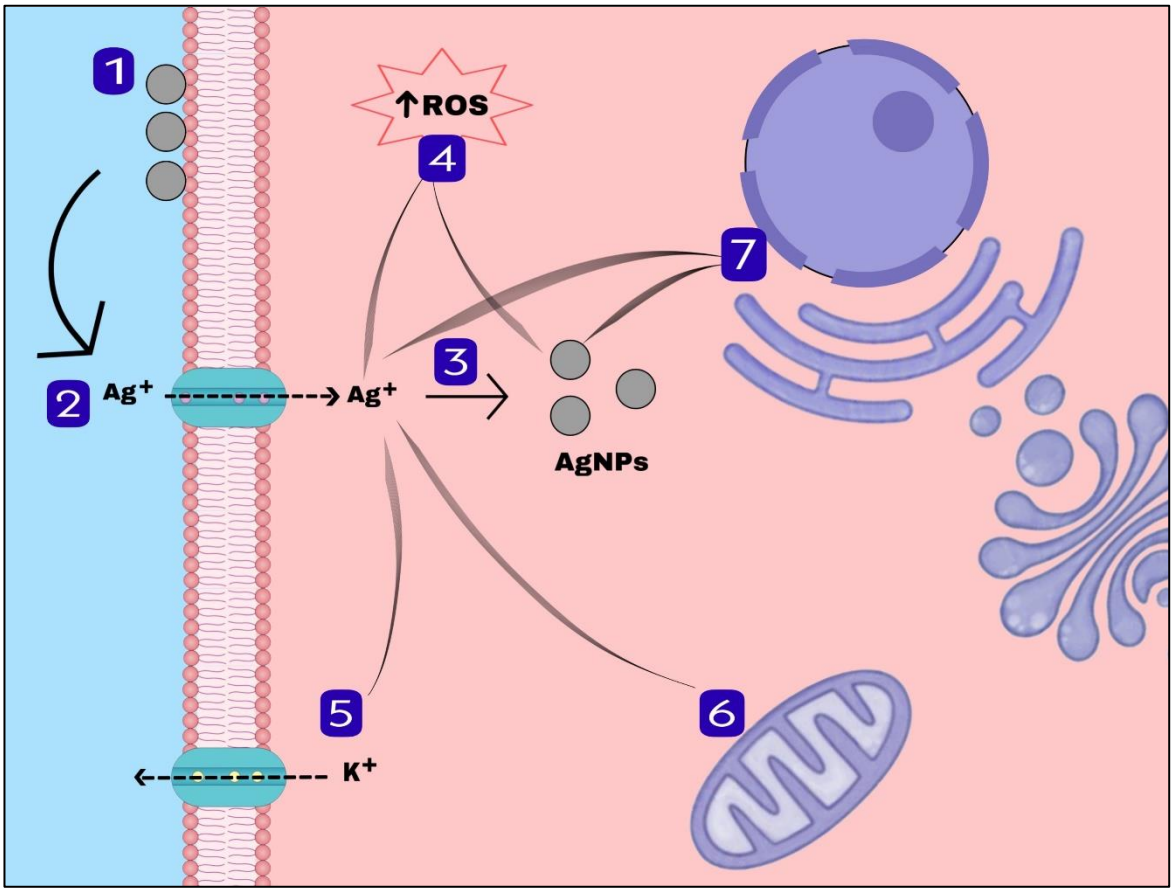


Figura 4: *Mecanismo de ação das AgNPs nos fungos. Adaptado de* [31].

Primeiramente, ocorre uma atração eletrostática entre as AgNPs e a superfície da célula fúngica (fig.5-1) que leva à acumulação das mesmas na membrana extracelular, libertando-se posteriormente iões de prata que penetram para o meio intracelular (fig.5-2).[27,31] Já dentro da célula, há um aumento de concentração de iões de prata, procedendo-se a uma biossíntese de AgNPs (fig.5-3) que leva a uma produção de ROS, com consequente acumulação (fig.5-4).[31] Os níveis elevados de Ag^+ induzem o efluxo de iões de potássio (fig.5-5), levando à diminuição da sua quantidade intracelularmente e induzem também a diminuição da atividade do citocromo c oxidase na mitocôndria (fig.5-6), por competir com os iões de cobre para entrada no meio mitocondrial.[31,34] A partir destas ações e do efeito das AgNPs a nível intracelular, semelhante ao que ocorre numa célula bacteriana, há alterações em relação a vias metabólicas, síntese de proteínas e DNA (fig.5-7), o que provoca a morte celular.[31]

- **Segurança e toxicidade**

Com o crescente uso de produtos com nanopartículas de prata, estas podem desencadear uma variedade de problemas, tanto para o ambiente como para a saúde humana. Por isso, é crucial reduzir os efeitos adversos das AgNPs.

Estas nanopartículas têm a capacidade de atravessar membranas biológicas e penetrar diretamente nas células, acumulando-se em órgãos como o cérebro, coração, fígado, baço, pulmões, rins, entre outros, o que pode afetar o funcionamento fisiológico.[27,35]

A forma das nanopartículas, sendo um dos fatores intrínsecos de toxicidade, vai afetar a área superficial especial e a carga, influenciando o tipo de interações que irão ter com as células e todos os seus componentes.[35] As partículas irregulares têm um maior risco de provocar danos físicos na célula.[35]

O tamanho das partículas influencia o efeito da superfície das nanopartículas, pelo que as de tamanho mais reduzido têm maior toxidade associada em comparação com as de tamanho maior.[35] O transporte pode ser uma das razões para tal visto que as AgNPs maiores podem atravessar as membranas celulares através de canais iónicos, enquanto as AgNPs de menor dimensão podem atravessar diretamente e atuar no interior das células, logo a distribuição pelos órgãos será maior em tamanhos mais reduzidos das nanopartículas.[35] Além disso, uma dimensão menor confere uma área de superfície específica maior, permitindo um efeito maior das capacidades das AgNPs.[30,35]

Um fator externo é a dosagem, sendo que com o aumento da dose observa-se toxicidade, em que a severidade é proporcional à dose administrada.[30,35]

A exposição a longo prazo de nanopartículas de prata pode prejudicar a função renal, desencadeando um aumento da expressão de fatores de sobrevivência celular e promovendo a morte de células necróticas nos rins.[35]

Potenciais mecanismos de toxicidade das nanopartículas de prata dirigem-se primeiramente à sua capacidade de libertar grandes quantidades de ROS, ativando o stress oxidativo, o que conduz à alteração da membrana celular, provocando a apoptose da célula.[27,35] As AgNPs podem também induzir stress do retículo endoplasmático, por afetar a homeostase do retículo endoplasmático (RE), prejudicar o enovelamento das proteínas e consequentemente levar à acumulação de proteínas danificadas no lúmen do reticulo endoplasmático.[35] Igualmente a considerar, é o facto das normais funções mitocondriais serem afetadas pelas AgNPs através de vias não relacionadas com as ROS.[27,35]

- **Perspetivas futuras**

As perspetivas futuras das nanopartículas de prata na área da saúde são promissoras, mas também desafiantes. Visivelmente se identifica potenciais benefícios para diversas aplicações relacionadas com a saúde, no entanto é essencial continuar com investigações para que o seu uso seja seguro e eficaz.

O futuro na prevenção e tratamento de infeções bacterianas, virais e fúngicas pode estar no uso de AgNPs em pensos para feridas, dispositivos médicos e revestimentos, sendo necessária uma melhor eficácia antimicrobiana, com uma otimização nos aspetos toxicológicos, minimizando o potencial desenvolvimento de resistências.

Considerando que há cada vez mais uma maior preocupação quanto à resistência das bactérias aos antibióticos, a nanotecnologia volta a ser uma possível alternativa. E, na realidade, já há estudos a demonstrarem que os microrganismos têm uma menor capacidade de desenvolver resistência às nanopartículas de prata em comparação com alguns antibióticos e que há eficácia destas contra bactérias multirresistentes, quando usadas isoladamente como em combinação com antibióticos (melhores resultados quando em combinação).[32,34]

Similarmente, com base nos avanços recentes, o uso de nanopartículas pode ser considerado uma opção viável para aplicações antivirais. Embora os mecanismos de ação das AgNPs não sejam completamente compreendidos, a sua capacidade de combater alguns vírus demonstrou ser bem-sucedida o suficiente para expandir esta área de estudo, explorando tratamentos eficazes contra um amplo espectro de vírus.[30]

- **Conclusão**

O futuro das nanopartículas de prata na saúde é promissor, apesar de ser necessário um melhor entendimento das suas limitações quanto ao mecanismo exato de interação com os microrganismos, ao modo como há influência na atividade pela área superficial das nanopartículas, à exposição a longo prazo e a toxicidade envolvida. É crucial para a sua utilização segura e eficaz, encontrar um equilíbrio entre as propriedades antimicrobianas benéficas das AgNPs e os seus potenciais riscos.

Conclusão global

O estágio curricular representa uma prática e consolidação dos conhecimentos obtidos ao longo dos anos anteriores na FFUP bem como a aprendizagem de um outro ponto de vista, mais direcionado no aprimoramento profissional.

Ao fim dos 6 meses de estágio, consigo perceber o quanto aprendi e desenvolvi com esta etapa final do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

A verdade é que toda a fase inicial foi difícil por requerer integração em toda uma nova perspetiva da profissão farmacêutica, a qual ainda não tivera nenhum contacto, à exceção da teoria passada por alguns colegas e professores. Contudo, pude sentir bastante apoio na farmácia onde estagiei e tenho a agradecer muito por isso!

Considerando todo o percurso, esta unidade curricular é realmente o final necessário do ciclo de estudos do MICF porque promove um desenvolvimento tanto a nível profissional, na prestação dos variados cuidados de saúde, como a nível pessoal.

O fim é apenas o começo de algo.

Bibliografia

1. Momin RR, Ketvertis K. Short-Term Insomnia. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 1 de agosto de 2023]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554516/
2. Dopheide JA. Insomnia overview: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy. Am J Manag Care [Internet]. 2020;26(4):76–84. Disponível em: http://dx.doi.org/10.37765/ajmc.2020.42769
3. Infarmed. Protocolo de Cloridrato de Difenidramina [Internet]. Infarmed. 2018 [citado 1 de agosto de 2023]. Disponível em: https://www.infarmed.pt
4. Siebern AT, Suh S, Nowakowski S. Non-pharmacological treatment of insomnia. Neurotherapeutics [Internet]. 2012;9:717–27. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1007/s13311-012-0142-9
5. Poza JJ, Pujol M, Ortega-Albás JJ, Romero O. Melatonin in sleep disorders. Neurol (Engl Ed) [Internet]. 2022;37(7):575–85. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.nrleng.2018.08.004
6. Boletim de Farmacovigilância [Internet]. Vol. 16. Infarmed; 1o trimestre 2012 [citado 1 de agosto de 2023]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1278612/farmacovigilancia+1%C2%BA+trim12_port_1.pdf/37a4a935-b31a-4543-8ec8-de5f4972e133?version=1.1
7. Weeks BS. Formulations of dietary supplements and herbal extracts for relaxation and anxiolytic action: RelarianTM. Med Sci Monit [Internet]. 2009 [citado 1 de agosto de 2023];15(11):256–62. Disponível em: https://medscimonit.com/abstract/index/idArt/878231
8. Schroeck JL, Ford J, Conway EL, Kurtzhalts KE, Gee ME, Vollmer KA, et al. Review of Safety and Efficacy of Sleep Medicines in Older Adults. Clin Ther [Internet]. 2016;38(11):2340–72. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.09.010
9. Fármacos potencialmente inapropriados em idosos (com base nos critérios de Beers da American Geriatrics Society atualizados em 2015) - Manuais MSD edição para profissionais [Internet]. Manuais MSD - edição para profissionais. [citado 1 de agosto de 2023]. Disponível em: https://www.msdmanuais.com/pt-pt/profissional/multimedia/table/f%C3%A1rmacos-potencialmente-inapropriados-em-idosos-com-base-nos-crit%C3%A9rios-de-beers-da-american-geriatrics-society-atualizados-em-2015

10. Chen Y, Bruning E, Rubino J, Eder SE. Role of female intimate hygiene in vulvovaginal health: Global hygiene practices and product usage. Womens Health (Lond Engl) [Internet]. 2017;13(3):58–67. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1177/1745505717731011

11. Kalia N, Singh J, Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. Ann Clin Microbiol Antimicrob [Internet]. 2020;19(5). Disponível em: http://dx.doi.org/10.1186/s12941-020-0347-4

12. Holdcroft AM, Ireland DJ, Payne MS. The Vaginal Microbiome in Health and Disease—What Role Do Common Intimate Hygiene Practices Play? Microorganisms [Internet]. 2023;11(2):298. Disponível em: http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms11020298

13. Pete PMN, Biguioh RM, Izacar AGB, Adogaye SBB, Nguemo AC. Genital hygiene behaviors and practices: A cross-sectional descriptive study among antenatal care attendees. J Public Health Africa [Internet]. 2019;10(1):746. Disponível em: http://dx.doi.org/10.4081/jphia.2019.746

14. Norma Geral - Preparação Individualizada da Medicação (PIM) [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos; 2018 [citado 2 de setembro de 2023]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/documentos/detalhes.php?id=388

15. Camarneiro APF. Adesão terapêutica: contributos para a compreensão e intervenção. Revista de Enfermagem Referência [Internet]. 2021;v(7). Disponível em: http://dx.doi.org/10.12707/RV20145

16. Catanzaro R, Sciuto M, Marotta F. Lactose intolerance: An update on its pathogenesis, diagnosis, and treatment. Nutr Res [Internet]. 2021;89:23–34. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2021.02.003

17. Di Costanzo M, Berni Canani R. Lactose intolerance: Common misunderstandings. Ann Nutr Metab [Internet]. 2018;73(Suppl. 4):30–7. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1159/000493669

18. Heine RG, AlRefaee F, Bachina P, De Leon JC, Geng L, Gong S, et al. Lactose intolerance and gastrointestinal cow's milk allergy in infants and children – common misconceptions revisited. World Allergy Organ J [Internet]. 2017;10(41):41. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1186/s40413-017-0173-0

19. Di Rienzo G. D'Angelo F. D'aversa M. C. Campanale V. Cesario M. Montalto A. Gasbarrini V. Ojetti T. Lactose intolerance: from diagnosis to correct management. Eur Rev

Med Pharmacol Sci [Internet]. 2013;17(2 Suppl):18–25. Disponível em: https://www.europeanreview.org/article/6306

20. Szilagyi A, Ishayek N. Lactose intolerance, dairy avoidance, and treatment options. Nutrients [Internet]. 2018;10(12):1994. Disponível em: http://dx.doi.org/10.3390/nu10121994

21. Toca MC, Fernández A, Orsi M, Tabacco O, Vinderola G. Lactose intolerance: myths and facts. An update. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2022;120(1):59–66. Disponível em: http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.eng.59

22. Bayless TM, Brown E, Paige DM. Lactase non-persistence and lactose intolerance. Curr Gastroenterol Rep [Internet]. 2017;19(23). Disponível em: http://dx.doi.org/10.1007/s11894-017-0558-9

23. Anguita-Ruiz A, Aguilera CM, Gil Á. Genetics of lactose intolerance: An updated review and online interactive world maps of phenotype and genotype frequencies. Nutrients [Internet]. 2020;12(9):2689. Disponível em: http://dx.doi.org/10.3390/nu12092689

24. Deng Y, Misselwitz B, Dai N, Fox M. Lactose intolerance in adults: Biological mechanism and dietary management. Nutrients [Internet]. 2015;7(9):8020–35. Disponível em: http://dx.doi.org/10.3390/nu7095380

25. De Geyter C, Van de Maele K, Hauser B, Vandenplas Y. Hydrogen and methane breath test in the diagnosis of lactose intolerance. Nutrients [Internet]. 2021;13(9):3261. Disponível em: http://dx.doi.org/10.3390/nu13093261

26. Usai-Satta P, Lai M, Oppia F. Lactose malabsorption and presumed related disorders: A review of current evidence. Nutrients [Internet]. 2022;14(3):584. Disponível em: http://dx.doi.org/10.3390/nu14030584

27. Almatroudi A. Silver nanoparticles: synthesis, characterisation and biomedical applications. Open Life Sci [Internet]. 2020;15(1):819–39. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1515/biol-2020-0094

28. Mathur P, Jha S, Ramteke S, Jain NK. Pharmaceutical aspects of silver nanoparticles. Artif Cells Nanomed Biotechnol [Internet]. 2018;46(sup1):115–26. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1080/21691401.2017.1414825

29. Bruna T, Maldonado-Bravo F, Jara P, Caro N. Silver nanoparticles and their antibacterial applications. Int J Mol Sci [Internet]. 2021;22:7202. Disponível em: http://dx.doi.org/10.3390/ijms22137202

30. Ratan ZA, Mashrur FR, Chhoan AP, Shahriar S, Haidere MF, Runa NJ, et al. Silver nanoparticles as potential antiviral agents. Pharmaceutics [Internet]. 2021;13:2034. Disponível em: http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics13122034

31. Mussin J, Giusiano G. Biogenic silver nanoparticles as antifungal agents. Front Chem [Internet]. 2022;10. Disponível em: http://dx.doi.org/10.3389/fchem.2022.1023542

32. Kalwar K, Shan D. Antimicrobial effect of silver nanoparticles (AgNPs) and their mechanism – a mini review. Micro Nano Lett [Internet]. 2018;13(3):277–80. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1049/mnl.2017.0648

33. Mikhailova EO. Silver nanoparticles: Mechanism of action and probable bio-application. J Funct Biomater [Internet]. 2020;11(4):84. Disponível em: http://dx.doi.org/10.3390/jfb11040084

34. Rozhin A, Batasheva S, Kruychkova M, Cherednichenko Y, Rozhina E, Fakhrullin R. Biogenic silver nanoparticles: Synthesis and application as antibacterial and antifungal agents. Micromachines (Basel) [Internet]. 2021;12:1480. Disponível em: http://dx.doi.org/10.3390/mi12121480

35. Nie P, Zhao Y, Xu H. Synthesis, applications, toxicity and toxicity mechanisms of silver nanoparticles: A review. Ecotoxicol Environ Saf [Internet]. 2023;253(114636). Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.114636

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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