



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Jéssica Carvalho da Silva

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Jéssica Carvalho da Silva

Azienda Ospedaliero-Universitario di Ferrara

fevereiro de 2023 a abril de 2023

Farmácia d'Arrábida Pinheiro Manso

maio de 2023 a agosto de 2023

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

Orientador: Professora Doutora Susana Casal

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr. Marcello Delfino

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Adelaide Silva

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 referência. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 26 de setembro de 2023

Jéssica Carvalho da Silva

Resumo

O estágio curricular apresenta-se como a fase final de todo o percurso realizado durante o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. O estágio permite-nos, após cinco anos de aprendizagem, levar os nossos conhecimentos para a prática, onde contactamos pela primeira vez com o mundo profissional. Permite-nos entender o papel e a importância de um farmacêutico, e todos os desafios e responsabilidades que esta profissão traz. O estágio permitiu-me ter a visão de duas vertentes de trabalho: a farmácia hospitalar e a farmácia comunitária.

Estruturalmente, este documento encontra-se dividido em duas partes. A parte um é referente às atividades que concretizei durante estes seis meses, encontrando-se subdividida em duas secções distintas, referentes ao estágio em farmácia hospitalar, efetuado no âmbito do programa de Erasmus, na Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, Arcispedale Sant'Anna em Ferrara, Itália, e à farmácia comunitária, estágio realizado na farmácia d'Arrábida Pinheiro Manso, e também na farmácia d'Arrábida. Nesta parte encontra-se descrito, em ambas as secções, a contextualização do estágio nos respetivos locais, assim como a descrição breve destes. Seguidamente, encontra-se um cronograma e a sua breve explicação, com base no que realizei ao longo deste período de tempo. Constan ainda três atividades desenvolvidas em cada parte, as quais refletem pontos cruciais do meu estágio, onde pude pôr em prática o meu conhecimento e aptidões. A primeira atividade referente à secção de farmácia hospitalar refere-se à nutrição parentérica em pacientes em cuidados intensivos, visto que tive a oportunidade de validar as prescrições médicas respetivas. A segunda consta da preparação do xarope de hidroxíureia, preparado na parte galénica do hospital, e, por fim, a terceira atividade que diz respeito a uma pesquisa que realizei sobre o implante de válvula aórtica transcater, no âmbito do departamento de dispositivos médicos. Quanto às atividades realizadas em farmácia comunitária, incluem um cartaz de sensibilização ao Dia Mundial Sem Tabaco, a participação num rastreio de hipertensão arterial, e por fim, um atendimento no âmbito de dermatite seborreica. Todas estas mostraram ser essenciais para um melhor contacto com o utente.

A parte dois é constituída por dois temas de desenvolvimento, os quais surgiram durante o meu estágio em farmácia comunitária. O primeiro tema é baseado na suplementação de ómega-3 na síndrome de espectro de autismo, tendo sido este alvo de uma formação interna à equipa da farmácia. Já o segundo tema é relativo ao uso da dapagliflozina, um antidiabético, na doença renal crónica. Embora temas bastante díspares entre si, ambos demonstraram ter relevância atualmente e importantes para o conhecimento de um profissional de saúde.

Agradecimentos

É simplesmente inacreditável que chegou o fim, o fim que sempre pareceu tão distante. Ao fim de cinco anos, saio da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto de coração cheio, por tantos momentos bons que me proporcionou, e por todas as pessoas que me acompanharam ao longo deste percurso.

À faculdade, a todos os professores e funcionários que fazem parte dela, agradeço por todo o trabalho constante que têm, de forma a garantir a nossa formação a todos nós, estudantes. Um agradecimento especial à Prof. Dra. Susana Casal por toda a orientação que me proporcionou durante estes meses.

Agradeço a todos os farmacêuticos do Arcispedale Sant'Anna di Ferrara por me terem acolhido de forma tão amável e por me terem proporcionado uma experiência inesquecível.

A toda a equipa da farmácia d'Arrábida Pinheiro Manso e da farmácia d'Arrábida, um obrigada por todos os esforços realizados por mim, e por me fazerem sentir em casa. Um agradecimento do fundo do coração à Dra. Cecília Silva por todo o conhecimento que partilhou comigo, por toda a paciência, por nunca me deixar cair e, especialmente, por por me mostrar o quão bom é ser farmacêutico. Um agradecimento especial também à Dra. Sara Sousa, por toda a preocupação, carinho e por sempre procurar o melhor para mim.

E porque nunca estive sozinha durante este caminho, obrigada Ni por estares sempre comigo, nas derrotas ou no sucesso, nas lágrimas ou nos sorrisos, e, sobretudo, por partilhares a tua essência comigo. Obrigada por teres sido a minha casa. Um agradecimento com muito amor a ti, Gui, por teres feito o meu caminho mais bonito, por me teres acompanhado na fase mais bonita da minha vida e por teres estado sempre presente de braços abertos.

À pessoa que faz parte de mim, Zé, obrigada por me teres acompanhado desde o primeiro dia. Por teres estado comigo em todas as fases, por termos evoluído e crescido juntos, e, principalmente, por termos chegado onde chegamos, felizes e lado a lado.

Agradeço a toda a minha família que permitiu que este dia chegasse, por todos os esforços realizados para eu poder chegar longe, para eu ser feliz.

E o agradecimento mais completo e especial de todos, obrigada mãe. Obrigada, por teres feito de mim aquilo que sou, por teres sempre orgulho em mim em qualquer situação, por seres o meu porto de abrigo. Palavras não chegam para descrever toda a gratidão que tenho por te ter na minha vida, por me teres ensinado a viver e a sonhar.

Por fim, quero agradecer a todas as pessoas que se cruzaram comigo durante este percurso. A todas as pessoas que me fizeram crescer, que me ensinaram, que me desafiaram, enfim, que contribuíram para a pessoa que sou hoje, que acaba assim mais uma etapa bonita da vida.

Índice geral

Declaração de integridade.....	iii
Resumo.....	iv
Agradecimentos.....	v
Índice.....	vi
Índice de figuras/tabelas/anexos.....	viii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	ix
Parte 1. Atividades desenvolvidas do âmbito do estágio curricular.....	1
Secção A – Estágio em farmácia hospitalar.....	1
1. Contextualization of the hospital and internship.....	1
2. Timeline and explanation.....	2
3. Example of activities developed.....	4
3.1. Activity 1 - Control and validation of parenteral nutrition prescriptions.....	4
3.2. Activity 2 - Preparation of hydroxyurea syrup.....	6
3.3. Activity 3 – Research about Transcatheter Aortic Valve Implantation.....	8
Secção B – Estágio em farmácia comunitária.....	10
1. Contextualização do estágio curricular.....	10
2. Cronograma e sua explicação.....	11
3. Exemplo de atividades desenvolvidas.....	13
3.1. Atividade 1 – Cartaz de sensibilização ao Dia Mundial Sem Tabaco.....	13
3.2. Atividade 2 – Rastreio de hipertensão arterial.....	14
3.3. Atividade 3 – Atendimento sobre dermatite seborreica.....	17
Parte 2. Temas de desenvolvimento.....	19
Tema 1 – Suplementação de ómega-3 utilizada na perturbação do espectro de autismo.....	19
1. Contextualização do tema desenvolvido.....	19
2. O que é a perturbação de autismo.....	19
3. Fisiopatologia da perturbação do espectro de autismo	19
4. Diagnóstico.....	21
4.1. Comorbidades.....	22
5. Abordagens terapêuticas.....	23
6. Ácidos gordos polinsaturados.....	23
7. Como é que o ómega-3 atua na perturbação do espectro de autismo	24
8. Evidências científicas.....	25
9. Papel do farmacêutico.....	26
10. Conclusão.....	26
Tema 2 – O uso da dapagliflozina na doença renal crónica.....	27
1. Contextualização do tema desenvolvido.....	27

2. Considerações gerais sobre a doença renal crónica.....	27
3. Fisiopatologia da doença renal crónica	28
4. A dapagliflozina.....	30
4.1. Mecanismo de ação.....	30
5. Possíveis mecanismos de ação na doença renal crónica.....	31
6. Evidências científicas.....	34
7. Efeitos adversos.....	35
8. Papel do farmacêutico.....	35
9. Conclusão.....	36
Conclusão global.....	37
Bibliografia.....	38
Anexos.....	50

Índice de Figuras

Figura 1 - Gráfico de percentual utentes medicados com fármacos anti-hipertensores	15
Figura 2 – Gráfico relativo à PA em utentes medicados.....	16
Figura 3 – Gráfico relativo à PA em utentes não medicados.....	16
Figura 4 – Gráfico relativo aos fatores de risco nos utentes com hipertensão arterial.....	16
Figura 5 - Fisiopatologia da PEA.....	21
Figura 6 – Fisiopatologia do rim diabético	29
Figura 7 – Fisiopatologia de DRC.....	30
Figura 8 - Restauração do <i>feedback</i> tubuloglomerular através de inibidores SGLT-2.....	31
Figura 9 – Mecanismos dos inibidores SGLT-2.....	33

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Cronograma de atividades realizadas durante o estágio em farmácia hospitalar.....	2
Tabela 2 – Valores de referência dos eletrólitos, relativos à nutrição parentérica, segundo as guidelines SINPE.....	5
Tabela 3 – Dados necessários a serem preenchidos na realização de uma preparação galénica.....	7
Tabela 4 – Cronograma de atividades realizadas durante o estágio em farmácia comunitária.....	11
Tabela 5 - Critérios de DSM-5 para o diagnóstico de PEA.....	22
Tabela 6 - Estádios da função renal	28

Índice de Anexos

Anexo 1 – Cartaz dedicado ao Dia Mundial Sem Tabaco.....	50
Anexo 2 – Cartaz dedicado ao rastreio de hipertensão arterial.....	51
Anexo 3 – Panfleto sobre a hipertensão arterial para entregar aos utentes.....	52
Anexo 4 – Cartão para o registo dos valores de pressão arterial.....	53
Anexo 5 – Cartão para o registo dos parâmetros bioquímicos.....	54
Anexo 6 – Questionário relativo ao rastreio de hipertensão arterial.....	55
Anexo 7 -Guidelines de apoio ao questionário relativo ao rastreio de hipertensão arterial.....	56
Anexo 8 – PowerPoint relativo à formação interna sobre o tema A.....	56

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

ALA – Ácido alfa-linoleico

DAPA-CKD - *Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease*

DAPA-HF - *Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure*

DHA – Ácido docosahexaenóico

DM – Diabetes mellitus

DRC – Doença renal crónica

EMA - Agência Europeia de Medicamentos

EPA – Ácido eicosapentaenóico

FDA - Food and Drug Administration

IL – Interleucina

NF-KB - Fator nuclear kappa B

OMS – Organização Mundial de Saúde

PA – Pressão arterial

PEA – Perturbação de espectro de autismo

SAVR - *Surgical aortic valve replacement*

SGLT-2 – Cotransportador sódio/glicose 2

TAVI - *Transcatheter Aortic Valve Implantation*

TGF – Taxa de filtração glomerular

TNF – Fator de necrose tumoral

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1. Contextualization of the Hospital and the internship

I decided to do the hospital component of my internship under the program Erasmus + Traineeship. It took place from February to April, at the Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara – Arcispedale Sant'Anna (AUOF), located in the city of Ferrara. Ferrara is a small city and comune in Emilia-Romagna, northern Italy.

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara is one of the main hospitals in the Emilia-Romagna region and it's part of the University of Ferrara and it collaborates in different fields with the Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara (AUSL) of Ferrara. The hospital is subdivided in two different offices: one in the surroundings of the city, located in Via Aldo Moro, which is the hospital itself, and the other one is located in the city center, at Corso della Giovecca 203, which is the warehouse, where, mostly, it's done the distribution of the pharmaceutical products to the numerous departments. [1]

The pharmacy department at Arcispedale Sant'Anna is responsible for several functions, being subdivided into three main services: the Medical Devices department, the Pharmacology Department, and the Galenic Department.

Very briefly, the Medical Devices department is responsible for the supply of all the medical devices to all of the departments and services, as well as checking the quality and legal compliance of all products, and also recording adverse reactions to them. The Pharmacology department is involved in the distribution of medicines to the different services, direct assistance to the patients, information activities and documentation on medicines, surveillance activities in Adverse Reactions to Medicines, control and delivery of medicines for clinical trials and coordination activities with antidotes. The galenic department, on the other hand, is responsible for the internal production of officinal and magistral galenical medicines, production of dosages not available on the market, preparation of mixtures for parenteral nutrition, hydration mixtures for the treatment of chemotherapy and antibiotics for surgical prophylaxis. [2]

During my internship, I had the opportunity to work in these three different areas, therefore I was able to learn about different activities and work with different people. My tutor was Dr. Marcello Delfino, who worked at the Galenic Department. He was always concerned and ready to help me with any doubts, as well as the other pharmacists.

2. Timeline and explanation

As I said before, in my internship, I was able to work in all three pharmaceutical departments. The stage period was divided between them, as shown in Table 1.

Table 1: Timeline of the internship at Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

February	March	April
<u>Medical Devices Department</u> -> Research -> Distribution of medical devices	<u>Pharmacology Department</u> -> Outpatient pharmacy -> Pharmacovigilance -> Clinical cases -> Control and distribution of psychotropic drugs	<u>Galenic Department</u> -> Preparation of officinal and magistral preparations -> Control and validation of NPT prescriptions -> Control and validation of antiblastic prescriptions -> Visit to the laboratories

In the Medical Devices department, the stage period was divided between the two locals belonging to the hospital pharmacy. On Tuesdays and Thursdays, I was at the warehouse and on Mondays, Wednesdays and Fridays I was at the hospital. The warehouse is responsible for the distribution of the different medical devices to the different services and departments. Here, I was responsible for the pick-up of the corresponding medical devices, which were identified by the respective code. In Italy, there are several codes for the identification of medical devices, the SAP code corresponding to the corporate code, therefore being the most used within the hospital services and in its software, and also by which we guide ourselves for the distribution of devices and their respective control. When I was in the hospital, I did research and I was given several training courses and articles on numerous important information about this department, which was helpful to better understand the different types of devices that exist, their classification and legislation. Much of this information is common at the European level, thus also applying to Portugal.

In the Pharmacology Department, I had contact and experience with a lot of activities and I also alternated between the two locals, being that I was at the warehouse on Mondays, Wednesdays, and Fridays, and at the hospital on Tuesdays and Thursdays. The warehouse stock is responsible for the distribution of medicines for the different departments. The medicines are organized by sections, and the operators have the work to pick up the medicines according to the order of the department. Once everything was ready, my role was to control the medicines, always checking the active substance, dosage and quantity requested, and correcting if needed. Benzodiazepines are stored separately, in a lockable cabinet, which only pharmacists have access to, and we are responsible for picking them up and doing the right distribution. Here, I also observed the ordering process for medicines that were in short supply, where orders were made from an external pharmacy. When the drug is not on the market, it is required to research to look for a similar drug that is available, call the doctor prescriber and ask if they agree. I also learned about some platforms that are used here recurrently, such as the Gallery, which is a database platform of different drugs with different information about them.

In the hospital, I have participated mainly in the direct delivery of medicines to the patients. In this activity, I have learned about the different pharmaceutical prescriptions, the medicines classification, and the AIFA system. AIFA corresponds to “Agenzia Italiana del Farmaco”, and it is the national authority responsible for the regulatory activity of drugs in Italy. [4] Also, in this area I have done the distribution of psychotropic and narcotic drugs, which is a different and more controlled process. These types of drugs are located inside a vault, to where only pharmacists have access (Decreto del Presidente della Repubblica 309/90). It is mandatory to fill in the “Modulario per l’approvvigionamento dei Reparti delle Aziende Ospedaliere o dei Presidi Ospedalieri o degli Ospedali presso la Farmacia Interna di medicinali a base di stupefacenti e sostanze psicotrope”, always completing 3 equal sections destined to: to the department that placed the order, another for the in-house pharmacy and another for administrative use. After delivering the drugs in the correct amount, it is mandatory to register and control the quantity. I also did the control of some clinical cases, where basically I had to check if everything was okay with the medicine, by controlling the quantity, the lots, and the temperature, when needed. Then it is required to register every control made, where it is registered the data about the medicine, the date of the control and the date that it goes to the respective department. Still in this area, I had the opportunity to see how Italian pharmacovigilance works, after receiving adverse reactions to a medicine.

In galenic department I had the opportunity to participate in the whole process of doing magistral preparations (done based on a medical prescription) and officinal preparations (made based on European Pharmacopeia). Also, I controlled and validated prescriptions of parenteral nutrition bags for intensive therapy patients, based on the reference values of the SINPE guidelines, to the different constituents. Beyond this, I’ve attended and helped in the control and validation of prescriptions for different chemotherapy regimens, as well as the prescriptions of hydration bags for some of them. As part of these activities, I had the opportunity to visit the parenteral nutrition laboratory and the antitubercular laboratory, which was very helpful to better understand the whole procedure.

3. Examples of activities developed

Activity 1: Control and validation of parenteral nutrition prescriptions

Parenteral nutrition bags are prepared at the clinical galenic laboratory of Arcispedale Sant'Anna, according to the "Norms of Good Preparation of the Italian Official Pharmacopeia", for patients who are in intensive therapy. These preparations are made by a software of prescriptions, called ABAMIXnet, which is connected to an automatic machine system, Siframix, for preparation of the nutrition bags. Here, the pharmacists have the role to control and validate the doctor's prescriptions.

In intensive therapy, parenteral nutrition provides a nutrient mixture closely related to the needs of patients, with security and without complications, when the other ways are not working well. Good nutrition in these patients is associated with lower rates of morbidity and mortality. [5]

I had the opportunity to do the control and validation of the prescriptions. Following every step, firstly, it is needed to verify if it is a regular patient because it is always important to compare with the prescription of the day before. Then, it is done the control of the weight of the patient and the energy/caloric intake that the patient needs to receive. This way it is possible to conclude what type of nutrition the patient does, which can be enteral, mixed or parenteral caloric intake. The next step is to control the values of the macronutrients (proteins, lipids and carbohydrates), micronutrients (vitamins and oligoelements) and electrolytes, taking into account the SINPE guidelines.

Energy requirements should be considered with 25-30kcal/kg/day of the patient's weight. Energy needs can be expressed as amounts of proteins, amino acids or nitrogen, in which case they were mostly expressed in amounts of nitrogen, since it is measurable in body fluids and nutrient mixtures, and, also, since it is the main end product of protein catabolism, it is found in known proportions in proteins and aminoacids. The respective reference values, in amounts of nitrogen, are: 0.16 gN/kg/day for normal values; 0.2-0.3 gN/kg/day for increased values and 0.3-0.4 gN/kg/day for elevated values. [6] These values depend on the pathology of the patient. The normal values are valid to keep the condition of protein balance in healthy adults. Meanwhile, the increased values are justifiable for conditions of uncomplicated surgery, moderate stress, intestinal diseases, or malnutrition. And the elevated values are present when there is polytrauma, severe sepsis or head trauma. [5]

Subsequently, it is needed to control the non-proteic energy. Adjusting for the lipid content, ideally, to around 30%, but higher values are very common to the intensive patients, depending on their pathology. It is important that 3%, or more, of the total calories are supplied as lipids in the long term, in order to achieve satisfaction of the needs of the essential fat acids. [5] [6]

As to the carbohydrate content, this varies a lot depending on the patient's energy needs, however, the reference value from SINPE guidelines is that no intensive care patients should exceed 25kcal and it is required a minimal amount of 2g/kg of glucose per day. [5] [6]

It is also important to control the values of the electrolytes, such as detailed in table 2:

Table 2: Values of reference by SINPE guidelines of electrolytes [5]

Values (mmol)	Normal	Increased	Elevated
Sodium (Na ⁺)	1-1.4	2-3	3-4
Potassium (K ⁺)	0.7-0.9	2	3-4
Calcium (Ca ²⁺)	0.11	0.15	0.2
Magnesium (Mn ⁺)	0.04	0.15-0.2	0.3-0.4
Chloride (Cl ⁻)	1.3-1.9	2-3	3-4
Phosphorous (Po – 4)	0.15	0.4	0.6-1

The prescription still includes a daily dose of micronutrients, such as vitamins and trace elements, which are administered separately, so the hospital provides them with Cernevit, which includes water-soluble and fat-soluble vitamins, and Addamel, which contains trace elements. In the end, it is chosen the nutritional bag more appropriate for each patient. The system usually tells the options, and which one has more compatibility. Still, it is always required to check. In this step, it is possible to see the volume, which depends on the water balance. Also, it is shown the osmolarity depending on the route that it is being administered. If it is a central venous access, usually it is administered the high osmolarity mixture to cover the nutritional needs fully. In case of peripheral venous access, it is considered the low osmolarity mixture to cover a proportion of the nutritional needs and to mitigate negative energy balance. [5] It is also needed to choose if the bag contains glucose 50% or the most concentrated at 70%, depending on the quantity of glucose requested by the doctor and the volume requested. After everything being controlled and validated, the information passes to the Siframix.

During this part of my internship, I also had the opportunity to visit the laboratory where the nutritional bags are made. This helped me a lot to connect all the information. There are restricted rules to enter into this laboratory. We need to put a lab cap, gloves, foot cover and a cover which covers all body. Before entering, it is mandatory to wash our hands with iodine solution, also following a set of specific steps. While I was in the laboratory, I observed the operator preparing the machine to prepare the nutrition bags. Siframix is divided into two, in which one part is for the measurement of macronutrients and the other for the electrolytes. The rest of the process is carried out automatically, excluding if there are nutrients that must be presented in the bag in minimal quantities, which must be manually added with syringes. The machine is never 100% sensitive in terms of the quantity it measures of each nutrient per bag, and therefore, at the end, it is required to do the calculation, following the following formula to check that everything is ok. The calculation is done by the formula: % weight difference = weight difference ... g x 100 / assumed weight; where the limit of Acceptability: +/- 5%. If inferior or the same of +/- 5%, the bag can be accepted, otherwise it is needed to rearrange it. In the end, the bags are put under vacuum for better preservation. Always required to register the batch number and validity date. The bags that contain lipids only have 72h of shelf-life.

Activity 2: Preparation of hydroxyurea syrup

In the galenic area, I had the opportunity to prepare an hydroxyurea syrup for a pediatric patient, who had chronic myeloproliferative neoplasia, the essential thrombocythemia type.

Myeloproliferative neoplasms are characterized by a defect in myeloid precursor cells, resulting in uncontrolled myeloid proliferation. In this case, being a thrombocythemia, it is characterized by an increase in proliferation of blood platelets. Hydroxyurea is an antimetabolite, responsible for the inhibition of the enzyme ribonucleotide reductase. This enzyme is essential to the synthesis of DNA, and also DNA repair, by converting ribonucleotides to deoxyribonucleotides. [6]

This syrup is then a magistral preparation, and it can be prepared in order to personalize the dosage or for difficulty swallowing capsules. [7] Following all the steps of the preparation, the first one is to do the correct calculations. In this case, it was requested an oral suspension preparation of 100mg/ml, in a dosage of 500mg, twice a day, for 3 months. However, the pharmacy can only provide for one month. Therefore:

$$(500 \text{ mg} \times 2) \text{ per day} = 1000 \text{ mg per day}$$

$$1000 \text{ mg} \times 30 \text{ days} = 30000 \text{ mg}$$

This syrup was prepared at a concentration of 100mg/ml.

$$100 \text{ mg} \text{-----} 1 \text{ ml}$$

$$30000 \text{ mg} \text{-----} y$$

$$y = 300\text{ml}, \text{ where half is water and another half is simple syrup}$$

The active substance, hydroxyurea, is taken from Oncocarbide capsules which have a dosage of 500mg per capsule.

$$1 \text{ capsule} \text{-----} 500 \text{ mg}$$

$$z \text{ capsules} \text{-----} 30\,000 \text{ mg}$$

$$z = 60 \text{ capsules}$$

The amount of aroma is measured in drops, one drop per 50ml:

$$1 \text{ drop} \text{-----} 50 \text{ ml}$$

$$w \text{-----} 300\text{ml}$$

$$w = 6 \text{ drops}$$

Then, even before starting the preparation, it is required to fill in the worksheet, with regard to the data on the constituents of the preparation, and also necessary for the procedure. It is needed to fill in the data shown below.

Table 3: Necessary data to be filled in when pharmaceutical preparation

Components	Supplier	Lot	Expiration date	Quantity for x ml
Oncocarbide Hydroxyurea 500mg 20 cp				
Simple syrup				
Raspberry flavour				
Sterile water for irrigation				

The data relating to the preparation and the patient are also filled in, such as the amount of preparation, the department that requested it, the patient's initials and date of birth. Then, and after the correct disinfection, it is confirmed that the place was correctly cleaned, as well as the utensils and equipment.

Moving on to making the syrup, following the protocol below:

1. Open the Oncocarbide capsules, placing their contents in a beaker.
2. Add an adequate amount of irrigation water.
3. Shake the solution vigorously to ensure maximum solubilization.
4. Add the simple syrup and stir to obtain a homogeneous solution.
5. Add the aroma.
6. Put the solution in the appropriate bottle.

Ideally, this preparation should be done in a laminar flow hood, taking into account that it is a carcinogenic drug.

After preparation, the preparation number, the preparation date and the quantity prepared is noted. This worksheet also always contains therapeutic indications. In this case, this syrup can be used in case of chronic myeloid leukemia and other chronic myeloproliferative syndromes (essential thrombocythemia, polycythemia vera and idiopathic myelofibrosis) and for the treatment of subjects affected by homozygous sickle cell anemia. The conservation of this preparation is in a dark glass bottle, at room temperature since low temperatures can cause the formation of hydroxyurea crystals. It is also mandatory to put some warnings on the label, such as to keep it out of the reach of children, intern use and to store at room temperature and away from light. The labels must still contain: preparation date, batch number, portion (pediatric), patient's initials, preparation data (name, volume, composition), appropriate warnings and expiration date. The bottle must always be labeled, as well as the worksheet.

Activity 3: Research about Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI)

When I was at the medical devices department, I was asked to do a bunch of research to better understand the functions and importance of medical devices. This sector is really important in healthcare in Europe, since they are responsible for improving our health protection, through the expansion of innovative solutions for diagnosis, prevention, treatment and rehabilitation. One of the research projects I made was about transcatheter aortic valve implantation.

Aortic valve stenosis is one of the most common valvular pathologies, with high morbidity and mortality rates. This pathology is caused by a fibrocalcific remodeling and thickening of the aortic valve cusps, which leads to valve obstructions. This disease may start by being asymptomatic but can lead to a lot of consequences, such as heart failure, angina and ultimately death. This pathology is more marked in patients with bicuspid aortic valves, due to the increased mechanical stress. Almost all of these patients develop this pathology, and also need an intervention earlier than the patients with tricuspid valves. [7]

With this pathology, usually it is done surgical aortic valve replacement, known as SAVR, but it is increasingly resort to another method, called transcatheter aortic valve implantation (TAVI), since its introduction in 2002. TAVI was firstly created as a solution for some high-risk patients that couldn't resist a major surgical intervention. However, more recently, TAVI has been successfully used in intermediate-risk patients as well. [8]

The two procedures have their pros and cons, and the decision to use one or another depends on a lot of factors, such as anatomical and clinical considerations, and it is crucial to see the risk vs benefit to each patient. While SAVR has been more associated with higher rates of bleeding complications, acute kidney injury and arrhythmias, TAVI results in higher rates of vascular complications, paravalvular regurgitation and permanent pacemaker implantation. On the other hand, the rates of cerebrovascular accidents and myocardial infarctions have been reported as similar in both procedures. [8]

Following the 2021 ESC/EACTS Guidelines, it is recommended that TAVI is the preferred intervention in patients ≥ 75 years, always based on evaluation of clinical, anatomical and procedural factors, and also for additional patient groups < 75 years. Patients < 75 years with low-risk for SAVR, and unsuitable for TAVI and operable should go ahead with SAVR. However, as mentioned before, all patients are different and should do a heart team evaluation, and see the benefits and the risks. [9]

Looking a little bit at the physiopathology of aortic valve stenosis, it's possible to differentiate two phases. Firstly, it's the initiation phase that starts with the dysfunction of the endothelium. This can be caused, for example, by shear stress, which causes a deposition of lipoproteins, such as LDL and $Ip(A)$, and consequently, infiltration of immune cells. Studies reveal that all these factors lead to a process of inflammation, where T lymphocytes, macrophages and mast cells are active, and leads also to the activation of valve interstitial cells. All of this causes a local death cell, leading to a liberation of apoptotic bodies, which consequently sets off microcalcifications. Afterwards, comes the propagation phase, where there is mainly microcalcification, being regulated by a number of calcific pathways. At this phase, occurs the differentiation of valvular interstitial cells in myofibroblastic and osteoblastic phenotypes, which can be regulated by cytokines released by immune cells, and they obtain a skeletal bone-like formation. Also, the valvular

interstitial cells are capable of the production of collagen, causing fibrosis and progressive valve thickening and stiffening. This process is considered a vicious cycle, because the calcification leads to compliance mismatch, which results in mechanical stress, apoptosis and osteoblast activation, leading to calcification again. [10] [11]

One of the main worries about TAVI are the complications, such as cerebrovascular accidents, strokes, transient ischemic attack and silent ischemic cerebral embolism. To prevent these events, it was created medical devices that reach the cerebral vasculature, called CEPDS. These devices have shown to be successful in the filtration of debris and in the decrease of volume ischemic embolic lesions, and, consequently, decreasing the risk of cerebrovascular accidents. There are different CEPDs, that can differ in pore size, location of deployment and chemical composition. [12] Quoting some examples of CEPDs, we have the Embrella Embolic Deflector. It was the first one studied for safety and efficacy. It's made by two heparin-coated membranes, and it covers the brachiocephalic and left common carotid arteries. We have also the TriGuard, which stands out because it covers the left subclavian artery and left common carotid. We still have the Sentinel, which is composed by two filters placed in the brachiocephalic and left common carotid arteries. Although this one can capture procedural debris, it does not protect the left vertebral artery, and because of that it is combined with the Wirion embolic protection system. [13]

To do the procedure itself, there are many medical devices used worldwide. In this procedure, a compressed prosthetic valve is passed through a hollow catheter. When the catheter is finally at the right position, the structure expands by itself or by a balloon in the catheter tip, to press the valve into place. The medical devices for this procedure are made by a stent frame that hangs animal tissue leaflets. The stent frame can be made from nitinol, stainless steel biomedical grade or cobalt-chromium components. Some important considerations on this devices are the stent deployment, the susceptibility of calcification and the leaflet mechanics. [14]

Quoting some examples of FDA-approved medical devices to TAVI, we have the Medtronic CoreValve systems, composed by three pieces, the transcatheter aortic valve, the delivery catheter system and the compression loading system. This one can be used at severe calcific aortic stenosis, when the patient is at extreme risk or inoperable for open surgical therapy. [15] Other example is the Edwards SAPIEN 3 system, made by a catheter-based artificial aortic valve and the respective accessories with the aim to the valve implantation. It has a balloon-expandable, cobalt-chromium frame for support and a cow tissue valve. This device is used in patients who have a high risk of death or serious complications from traditional surgery. [16]

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1- Contextualização do estágio curricular

O meu estágio em farmácia comunitária foi realizado desde dia 15 de Maio a dia 15 de Agosto, o qual foi dividido em duas farmácias: farmácia d'Arrábida do Pinheiro Manso e farmácia d'Arrábida do Arrábida shopping.

A farmácia d'Arrábida – Pinheiro Manso encontra-se localizada na Rua São João de Brito 25, encontrando-se aberta de segunda a sexta das 8h30 às 20h, aos sábados das 8h30 às 13h e aos domingos encontra-se encerrada. A farmácia d'Arrábida é localizada no arrábida Shopping, praça de Henrique Moreira 244, encontrando-se aberta todos os dias das 9h às 23h.

O estágio realizado nas duas farmácias permitiu-me ter a visão e experiência de duas realidades diferentes. Na farmácia do Pinheiro Manso lidei, sobretudo, com clientes habituais, a maioria com idade avançada e polimedicados, os quais procuravam a farmácia para recolher a sua medicação habitual e monitorizar a terapêutica, sendo a maior parte destinada a patologias crónicas. Na farmácia d'Arrábida, devido à sua localização mais movimentada, para além dos clientes habituais, lidei também com clientes de passagem que procuravam mais aconselhamento. Ambas as farmácias estão localizadas próximas de hospitais, o que me permitiu contactar com prescrições médicas de várias áreas.

Ambas as farmácias possuem vários serviços farmacêuticos, com o intuito de servir bem os utentes. Na farmácia d'Arrábida do Pinheiro Manso é possível realizar medições de pressão arterial, e possui também consultas de nutricionista e podologista uma vez por mês. A farmácia d'Arrábida, para além da medição da pressão arterial, efetua medições de vários parâmetros bioquímicos, nomeadamente do colesterol total, do HDL, ácido úrico e triglicéridos. Possui também serviço de enfermagem, consultas de nutrição e podologia e aconselhamento personalizado a grávidas, via marcação prévia. Para além disto, apresenta um site online, o que possibilita os utentes de encomendar produtos online, com a possibilidade de levá-los presencialmente na farmácia, ou serem entregues em casa. Tem ainda preparação individualizada de medicação, apresentando protocolo com 18 lares.

Durante o meu estágio, trabalhei com o sistema 4DigitalCare, um sistema bastante intuitivo e acessível. Na farmácia d'Arrábida tive ainda a oportunidade de trabalhar com o sistema de robot Apostore.

O estágio em farmácia comunitária permitiu-me ter contacto e conhecimento em todas as áreas e funções numa farmácia. Toda a experiência foi enriquecedora de conhecimento, desde o trabalho de *backoffice* até ao contacto direto com o utente, através do atendimento e aconselhamento.

Durante este período, fui orientada pela Dra Adelaide Silva, e por toda a equipa de ambas as farmácias, que sempre foram prestáveis e esforçados pela minha evolução.

2-Cronograma e sua explicação

Durante o meu estágio, realizei diversas atividades, tais como demonstrado na tabela, sendo todas elas relevantes para um correto funcionamento da farmácia.

Tabela 4 - Cronograma de atividades desenvolvidas durante o estágio em farmácia comunitária

Atividades	Maio	Junho	Julho	Agosto
Receção de encomendas				
Prazos de validade				
Etiquetagem				
Reposição de medicamentos				
PIM				
Transferências entre farmácias				
Medição de parâmetros bioquímicos				
Visualização de atendimentos				
Atendimentos com supervisão				
Atendimentos autónomos				
Retificação de PVP				
Formações				
Formação interna				

Durante o meu estágio, realizei diversas atividades, tais como demonstrado no cronograma, sendo todas elas relevantes para um correto funcionamento da farmácia. Nas minhas primeiras semanas de estágio, efetuei sobretudo receção das encomendas e visualizei vários atendimentos, com o objetivo de me familiarizar com o sistema informático e perceber todo o processo de atendimento ao público. Para além disso, conferi prazos de validade, assim como etiquetei e repus diferentes produtos, de forma a me localizar melhor na farmácia, o que também me permitiu informar-me sobre os mesmos. Ainda nas primeiras semanas, realizei guias de transferência entre as farmácias e o armazém pertencente ao mesmo grupo. Desde o início, também me familiarizei com o sistema de entrega de encomendas, onde recebíamos os pedidos na farmácia, tendo de os preparar e entregar ao estafeta correspondente.

Após este primeiro período, comecei a realizar atendimentos com supervisão, maioritariamente atendimentos que apenas requeriam aviar receitas. Isto permitiu-me ser mais autónoma com o sistema informático e praticar a abordagem ao utente. Comecei também a observar a medição de parâmetros bioquímicos, sendo que primeiramente apenas realizei a medição da pressão arterial, e posteriormente, outros parâmetros, nomeadamente, o colesterol, ácido úrico, entre outros, com a supervisão adequada.

Passado algumas semanas, comecei a executar atendimentos autonomamente. Os atendimentos nas duas farmácias eram bastante diferentes. Na farmácia d'Arrábida do Pinheiro Manso, encontrava muitos utentes habituais que procuravam adquirir a sua medicação habitual. Na farmácia d'Arrábida, frequentavam

mais utentes à procura de aconselhamento, o que me desafiou a aplicar conhecimentos sobre diversas áreas. Aqui, também tive a oportunidade de conhecer o sistema associado ao robô Apostore.

Durante o meu estágio, também participei na preparação de medicação individualizada, na farmácia d'Arrábida a qual possuía protocolo com 18 lares, sendo dois deles lares de crianças e os restantes de pessoas de terceira idade. Aqui, tive a oportunidade de organizar e embalar a medicação, seguindo as indicações e prescrições de cada utente.

Estive presente em diversas formações, realizadas todas as segundas-feiras e quartas-feiras na farmácia d'Arrábida, as quais foram essenciais para melhor conhecimento de vários produtos e de diversas marcas, ajudando-me a realizar melhores aconselhamentos sobre estes.

Todas as atividades foram fundamentais para o meu desenvolvimento e evolução, uma vez que todas elas são cruciais para um bom funcionamento de uma farmácia.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Sensibilização ao Dia Mundial Sem Tabaco

Durante o meu estágio em farmácia comunitária, tive a proposta de fazer um cartaz que alertasse para o dia mundial sem tabaco, encontrado no anexo I. [18] [19] [20] A cessação tabágica é um tema realmente relevante em farmácia comunitária, uma vez que o farmacêutico apresenta um papel crucial no que toca a aconselhar e motivar o utente, e também a informá-lo sobre as alternativas possíveis para ajudar neste processo.

O dia mundial sem tabaco foi criado em 1987 pela OMS, comemorado desde então dia 31 de maio, com a finalidade de alertar as pessoas para os diversos malefícios do tabaco, e adicionalmente, incentivar a desabituação do utente. [21]

Segundo a OMS, 8 milhões de pessoas morrem devido a doenças associadas ao tabaco, de entre as quais 1,2 milhões são devido à exposição ao fumo ambiental. Já em Portugal, segundo o Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), em 2019, mais de 13 500 mortes puderam ser associadas a doenças relacionadas com o uso do tabaco. [22] [23]

A nicotina é o principal constituinte do tabaco, e leva a uma dependência tanto a nível físico, através da libertação da dopamina e consequente sensação de prazer pela sua atuação no nucleus accumbens, como psicológico, pelo hábito social. [24] [25]

O aconselhamento farmacêutico pode ajudar muito no processo de deixar de fumar, sendo que a probabilidade de deixar de fumar, através do acompanhamento por um profissional de saúde é cerca de 6x superior. [26] É importante que este aconselhamento seja personalizado a cada utente. Para isto, é necessário perceber o nível de dependência de nicotina com que estamos a lidar, e, o mais importante, a motivação do utente para deixar. Neste aconselhamento, deve-se relembrar as várias consequências que o tabaco traz, e também os benefícios que advêm de deixar de fumar.

Algumas ferramentas podem ser úteis na avaliação do grau de dependência, nomeadamente o teste de fagerstrom, constituído por 6 perguntas, sendo que a cada resposta é atribuída uma certa pontuação. Este teste inclui perguntas. Segundo este teste, se a pontuação obtida for 0-2, o grau de dependência é muito baixo, se for de 3 a 4 é baixo, se for 5 é médio, de 6-7 é elevado e de 8-10 é muito elevado. [27]

No meu cartaz, dei foco aos vários benefícios de deixar de fumar, com o objetivo de incentivar o utente. Além disso, referi várias medidas não farmacológicas que podem ajudar neste processo, e dei também a conhecer, muito brevemente, os vários produtos disponíveis na farmácia para o mesmo. [18] [19] [20] [28] [29]

Relativamente a estes produtos, estão disponíveis várias opções de venda livre na farmácia, havendo opções para quem deseja deixar de fumar gradualmente, e também para quem deseja imediatamente. Existem os sistemas transdérmicos de nicotina, que têm como objetivo uma libertação contínua de nicotina para diminuir o desejo de fumar um cigarro e também evitar os sintomas de abstinência. Estes sistemas contêm 3 dosagens diferentes, sendo que correspondem a várias fases, e depende também da quantidade de cigarros que o paciente fuma. Para fumadores de 10 ou mais cigarros, é aconselhável fazer as 3 dosagens em fases diferentes, começando com a de 21mg durante 6 semanas, passando posteriormente para a de

14mg durante 2 semanas e finalmente utilizar o sistema de 7mg. Para fumadores de menos de 10 cigarros por dia, é suficiente começar com o sistema de 14mg, e passado 8 semanas passar para o de 7mg durante 2 semanas para conclusão do tratamento. [29] Outros produtos que podem ser utilizados isoladamente, ou em complementaridade dos sistemas são os comprimidos para chupar, que contêm também nicotina para evitar o desejo de fumar. Estes estão presentes em dosagens diferentes, dependendo da quantidade de cigarros fumados pelo utente, sendo que no caso de fumar menos de 20 cigarros é aconselhado a dosagem de 2mg e, no caso de mais, é aconselhado a dosagem de 4mg. É importante aconselhar para ir diminuindo ao longo do tempo os comprimidos. Semelhante a estes, existem também as gomas para mascar, sendo de 2mg para menos de 20 cigarros por dia e 4mg para mais. [29] Estes 3 produtos são ideais para quem quiser deixar de fumar gradualmente. Pelo contrário, para quem estiver suficientemente motivado e quiser parar de fumar imediatamente, é recomendado o tratamento com Citisniclina (Dextazin). Este é um tratamento de 25 dias, com uma posologia bem definida. É importante alertar para os possíveis efeitos adversos, mas reforçar a continuação do tratamento, uma vez que, se interrompido, posteriormente só pode tentar depois de 3 meses. [30]

Para além disto, existe o tratamento farmacológico com bupropiona e vareniclina, sendo estes sujeitos a receita médica. Bupropiona é um fármaco classificado como antidepressivo. O seu mecanismo de ação passa pela inibição da recaptação maioritária da dopamina e da noradrenalina. A inibição da recaptação da dopamina no núcleo accumbens leva a um aumento da dopamina neste, e portanto, diminui os sintomas de abstinência do tabaco. [31] Já a vareniclina atua diretamente nos recetores nicotínicos, ligando-se a estes com grande afinidade e seletividade, impedindo assim que a nicotina se ligue a eles, e não haja a comum sensação de prazer. [32]

Esta atividade foi importante para conhecer como abordar um utente fumador com o desejo de deixar de o ser, e também como o aconselhar da melhor forma. Concluí também que a maioria destes utentes não têm interesse em deixar de fumar imediatamente, sendo que primeiramente optam pelos produtos com o objetivo de deixar de fumar gradualmente.

Atividade 2: Rastreio hipertensão arterial

A hipertensão arterial é definida como pressão arterial elevada, com os valores de PA sistólica ≥ 140 mmHg e PA diastólica ≥ 90 mmHg. Para realizar diagnóstico desta patologia é necessário valores elevados em diferentes medições e ocasiões. Esta pode ser classificada em três graus, sendo que o grau 1 refere-se a hipertensão arterial ligeira (sistólica 140-159 e/ou diastólica 90-99), o grau 2 refere-se a hipertensão arterial moderada (sistólica 160-179 e/ou diastólica 100-109) e o grau 3 indica hipertensão grave (sistólica ≥ 180 e ou diastólica ≥ 110). [33]

Estima-se que na Europa, 35-40% da população seja afetada por esta patologia, sendo que em Portugal é estimada uma prevalência de 42,6%. Dentro destes pacientes, apenas 11,2% estão controlados, e menos de metade é medicado com fármacos anti-hipertensores. [34]

Doenças cardiovasculares são uma grande preocupação no mundo, devido às suas elevadas taxas de mortalidade e morbilidade. A hipertensão arterial é um grande fator de risco modificável para estas

doenças. [35] A hipertensão não controlada tem diversas complicações, tais como insuficiência cardíaca, angina, AVC, entre outros. [34] Por estas razões, é extremamente importante recorrer a medições recorrentes, e ter os cuidados recomendados.

A medição da PA nas farmácias é muito acessível, pelo que o farmacêutico apresenta um papel crucial no alerta para a medição regular deste parâmetro, no cuidado dos pacientes com esta patologia, na promoção da adesão à terapia, se for o caso, e na explicação sobre o que realmente é a hipertensão arterial. [36]

Tendo isto em conta, a equipa das farmácias considerou que realizar e promover um rastreio gratuito seria relevante e benéfico para os utentes. Para este efeito, realizei um cartaz para afixar, promovendo assim o rastreio (anexo II). Para adesão às medições regulares da PA, efetuei um cartão, para dar aos utentes, com o objetivo de registar as diversas medições. (anexo IV e anexo V). Ainda realizei um panfleto com diversas informações sobre o que é a hipertensão arterial, as possíveis causas e os cuidados que se deve ter para entregar aos pacientes. (anexo III) [33] [35] [37] [38] [39] Com o objetivo de interpretação de dados, tal como peso dos riscos ambientais e da componente hereditária, realizei um questionário com diversas perguntas para fazer aos utentes. (anexo VI). Recorri ainda às guidelines da OMS sobre os diversos parâmetros de forma a obter critérios fixos para a sua avaliação, e para conseguir realizar um melhor aconselhamento aos utentes. (anexo VII). [40] [41] [42]

O rastreio teve bastante adesão, tendo contado com 53 utentes. Destes, 67,7% apresentavam ≥ 64 anos, enquanto apenas 32,3% apresentavam 18 a 64 anos, sendo a idade mais nova registada de 44 anos, concluindo que a aderência ao rastreio foi, maioritariamente, de idosos.

A maioria dos pacientes (34/53 utentes) tomava medicamentos anti hipertensores, como demonstrados na figura 1:

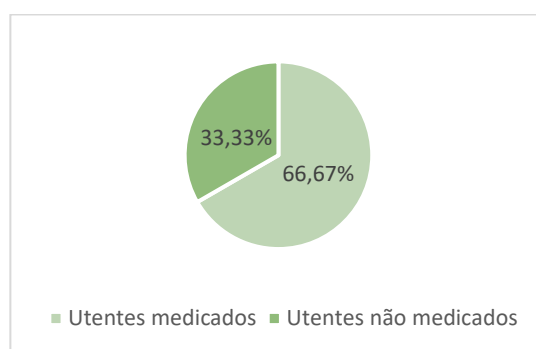


Figura 1 – Percentual de utentes medicados vs. Não medicados

Destes utentes, a maioria (29 utentes), apresentaram valores de PA normalizados, como demonstrado na figura 2.



Figura 2 - PA em utentes medicados

Figura 3 – PA em utentes não medicados

Dos utentes não medicados, apenas 2 pessoas apresentaram valores de pressão arterial elevados, como demonstrado na figura 3..

Com os utentes que apresentaram valores de PA elevados, tentei perceber possíveis razões para estes, nomeadamente se caminhou muito até à farmácia, se tinha ingerido cafeína ou até se estava perante stress. Aconselhei a uma melhor monitorização dos mesmos, para posteriormente serem tomadas as medidas corretas, se necessárias. Para um diagnóstico de hipertensão arterial, seria necessário, pelo menos, três medições com os valores elevados, como já referido anteriormente.

Através das questões realizadas, foi possível dar conhecimento sobre os fatores de risco de hipertensão arterial, e concluir quais deles eram predominantes, como é possível observar no seguinte:

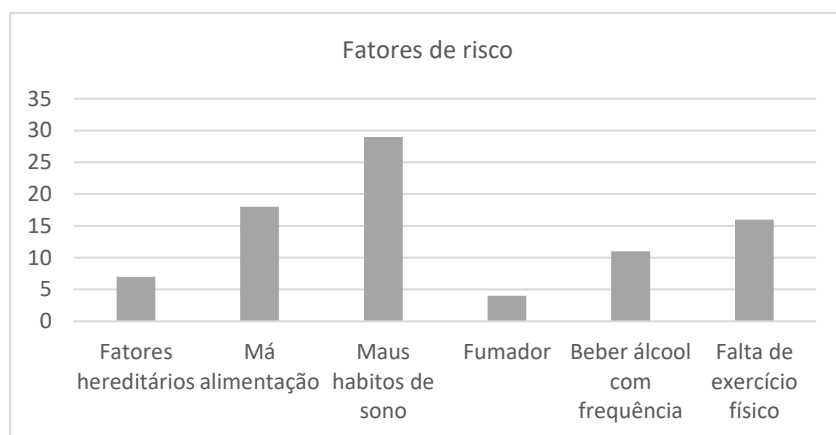


Figura 4 – Fatores de risco da hipertensão arterial

Com estes resultados, é possível observar uma grande prevalência dos fatores ambientais, destacando-se os maus hábitos de sono e falta de cuidados com a alimentação. Neste caso, os fatores hereditários deram uma minoria, porém, pode ser explicado pela falta de memória dos utentes sobre as condições dos antecedentes. Estes resultados são meramente especulativos, tendo em conta a amostra pequena e outras condicionantes, nomeadamente a informação que o utente nos passa, devido a falta de memória ou até algumas restrições por parte deste.

Esta atividade foi bastante enriquecedora, uma vez que me permitiu desenvolver o contacto com o utente, conseguindo realizar a medição deste parâmetro e passar ao utente diversas informações, aconselhando-o da melhor forma.

Atividade 3: Atendimento sobre dermatite seborreica

A dermatite seborreica é uma condição da pele bastante comum, caracterizada por uma inflamação desta, tendo uma prevalência mundial de cerca de 5% [44]. Pessoas com esta patologia apresentam escamas gordurosas e caspa em zonas da pele que contêm grande número de glândulas sebáceas, como o couro cabeludo, ao redor das orelhas, sobrancelhas, nariz e zonas nasolabiais. A descamação, muitas vezes, pode estar associada a sintomas como prurido. [43] [44] Esta condição é mais comum na infância e na meia idade, porém é possível presenciar em qualquer idade.

No caso dos recém-nascidos, a dermatite seborreica é caracterizada por crostas amareladas espessas no couro cabeludo, podendo também possuir descamação amarelada atrás das orelhas, pápulas avermelhadas na cara e erupção na zona da fralda. Nestes casos, normalmente, não é grave e é auto-resolutiva, tendendo a durar 4 a 6 meses.[43] [44]

Esta patologia é multifatorial, porém é possível concluir que está associada a uma resposta imunológica, com baixos níveis de células T e ativação do complemento, ao fungo *Malassezia* spp., que se encontra nas zonas mais oleosas da pele, podendo causar inflamação, originando a descamação e o prurido. Para além disso, podem estar associados vários fatores externos, tais como o stress, alterações hormonais e má alimentação. Também algumas doenças podem estar associadas a dermatite seborreica, incluindo a doença de Parkinson e HIV. Alguns fatores de risco incluem ainda a utilização de certos medicamentos, tais como imunossuppressores, antagonistas da dopamina e lítio. [44] [45] Quando esta condição está presente em crianças, considera-se que é devido a uma atividade em excesso das glândulas sebáceas das hormonas maternas, assim como alterações do microbioma cutâneo. [45]

Durante o meu estágio, realizei um aconselhamento farmacêutico a uma utente que apresentava dermatite seborreica. O aconselhamento farmacêutico para o tratamento desta patologia é focado na diminuição da produção de sebo, redução da colonização de *Malassezia* spp e no controlo da inflamação.

O tratamento base passa pela utilização de antifúngicos tópicos, tais como o cetozonazol 1% ou 2%. No caso do couro cabeludo e das sobrancelhas, é aconselhável a utilização de champôs com antifúngico, podendo utilizar uma a duas vezes por semana. Os champôs queratolíticos, constituídos por piritionato de zinco, sulfeto de selênio ou enxofre e ácido salicílico também são eficazes para o controlo da caspa, podendo ser usados em dias alternados. [43] [44] No caso de haver uma inflamação maior, em que a utilização dos champôs não é suficiente, recomenda-se a utilização de um corticóide tópico, como a hidrocortisona 1%, juntamente com antifúngico, podendo utilizar uma vez por dia. [43] [44] Para zonas não pelosas, é aconselhado a utilização de cremes com antifúngico, tais como creme com cetozonazol a 2% ou imidazóis tópicos, podendo ser aplicado duas vezes por dia. Na zona da cara, os efeitos adversos dos corticoides são mais potencializados, tais como atrofia ou acne, e, portanto, só são recomendados mesmo quando há necessidade e por curtos períodos de tempo. [43] [44] Em casos que é necessário o tratamento a longo prazo,

e os antifúngicos isoladamente não são suficientes, é possível optar por inibidores da calcineurina, tais como o pimecrolimo e tacrolimo. [43] [44] Em recém-nascidos, a patologia também é conhecida por “tampa de berço” ou “crosta láctea”, sendo que nestes casos, por norma, é aconselhado champôs que contêm agentes emolientes e óleos vegetais, uma vez que são suficientes. No caso de uma gravidade maior em que estes não sejam suficientes, é possível a utilização de champô com antifúngico ou corticóide. [43] [44] Em casos extremamente graves, podem ser utilizados antifúngicos sistémicos oralmente, como é o caso da terbinafina, itraconazol e fluconazol. [43] [44]

São muito comuns os utentes que se deslocam à farmácia comunitária à procura de ajuda sobre patologias sobre a pele. O farmacêutico apresenta um papel crucial neste aconselhamento, devendo informar a pessoa sobre a condição com que está a lidar, e aconselhá-la o respetivo tratamento, assim como promover a aderência ao tratamento.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Utilização de suplementação de ómega-3 na síndrome do espectro de autismo

1. Contextualização da escolha do tema desenvolvido

Durante o meu estágio em farmácia comunitária, realizei um atendimento a uma família com um filho diagnosticado com perturbação de espectro de autismo (PEA). Estes utentes questionaram se, para além da medicação habitual que o filho tomava, havia alguma ajuda adicional na farmácia que pudesse ser benéfica neste contexto. Perante esta questão, debrucei-me na pesquisa sobre suplementos que podem ser utilizados na perturbação do espectro de autismo, pelo que escolhi a suplementação baseada em ómega-3 para o tema de desenvolvimento no âmbito do relatório de estágio.

2. O que é a perturbação de autismo?

A PEA é caracterizada por uma perturbação a nível do neuro desenvolvimento, sendo expressa por défices na comunicação e interação social e presença de comportamentos e atividades restritas e repetitivas. [46] [47] Esta é um distúrbio altamente heterogéneo, incluindo diversas formas da síndrome de autismo, tais como a síndrome de Asperger e síndrome de Kanner. [47]

Esta perturbação manifesta-se usualmente antes dos 3 anos de idade, e prevalece para o resto da vida, apesar de ser possível ocorrer melhorias dos sintomas ao longo dos anos. O aparecimento dos primeiros sintomas pode variar, nomeadamente, dos 12 aos 24 meses de idade, ou até mais tarde. Algumas crianças são capazes de evoluir e ganhar novas aptidões até aos 18-24 meses de idade, sendo que depois param de evoluir ou perdem mesmo algumas competências que já tiveram. [48] [49]

As necessidades de apoio destas pessoas variam muito, sendo que é possível presenciar pessoas a viver normalmente e independentemente, enquanto outras precisam de mais auxílio ao longo da sua vida.

Segundo a OMS, 1 em cada 100 crianças no mundo apresenta a síndrome de espectro de autismo. [50] Já em Portugal, foi realizado um estudo em 2005, que demonstrou uma prevalência estimada de cerca de uma em cada mil crianças. [51] Contudo, nos últimos anos, tem-se presenciado um constante aumento do número de casos de autismo diagnosticados. Isto pode ser devido, por exemplo, ao maior conhecimento sobre esta doença e a mudanças a nível do diagnóstico. [52]

3. Fisiopatologia

A causa exata para o autismo ainda não é conhecida. No entanto, acredita-se que a sua etiologia seja multifatorial, onde vários fatores genéticos, ambientais, metabólicos e imunológicos representam uma grande influência. [53] [54]

Evidências mostram que sintomas do autismo estão 40-50% [55] correlacionados com fatores ambientais, nomeadamente no período pré-natal, como complicações no parto, diabetes maternas, idade

avançada da gravidez, processos inflamatórios durante a gravidez, utilização de medicação, nomeadamente o valproato, e deficiências em micronutrientes, tais como ácido fólico, vitamina D e ômega-3. [54] [55] Estima-se que 10%-20% dos casos de autismo estejam relacionados com a componente genética, podendo estar associado a mutações em diversos genes. [56]

Estudos neuropatológicos realizados em pacientes autistas demonstraram diferenças na arquitetura e conectividade cerebral, tendo sido descrito um crescimento cerebral maior em cerca de 20%. Além disso, foram relatadas outras malformações e alterações nos lobos frontal e temporal. [47] [54] [57]

O sistema gastrointestinal tem sido um grande foco como potencial fator etiológico do autismo. Para além dos distúrbios gastrointestinais serem dos mais comuns em pacientes autistas, evidências mostram que estes também estão relacionados com a severidade da doença. Estudos mostram que, para além de um microbioma intestinal alterado, o intestino encontra-se mais permeável, sendo que a patologia de intestino permeável foi relatada em 36.7% em crianças autistas. [58] [59] [60] Devido ao microbioma intestinal alterado, foram encontrados metabolitos no sangue e na urina em pessoas com PEA, tais como ácidos gordos de cadeia curta e lipopolissacarídeos, derivados de bactérias. Consequentemente, ocorre um metabolismo alterado, e portanto, acredita-se que os autistas apresentam disbiose. Foi observado uma maior percentagem de bactérias patogénicas no intestino dos autistas, e menor percentagem de bactérias saudáveis. [61] [62] Através do intestino permeável, os metabolitos bacterianos conseguem passar pela barreira intestinal, levando a uma inflamação a nível cerebral, através da relação bidirecional intestino-cérebro, e um aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias e da ativação de células microgliais. A inflamação no cérebro, consequentemente, leva a um distúrbio no funcionamento das sinapses, havendo maior número de sinapses imaturas, o que pode explicar as deficiências cognitivas e comportamentais dos autistas. [58] [63] [64] [65] Para complementar, a neuroinflamação foi observada no líquido cefalorraquidiano em pacientes com autismo, onde se observou uma maior expressão de citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-2 e IL-6, e também proteína de macrófagos ativa, MCP-1 e fator de crescimento tumoral TGF- β 1. [63] [64] [65] Aqui também encontramos influência através da relação bidirecional intestino-SNC, sendo que esta correta relação é crucial para atingir homeostase a nível imunitário, assim como um bom funcionamento do SNC, tanto a nível neuronal como endócrino. [61] [62]

Também como possível fator etiológico, detetou-se disfunção mitocondrial, havendo maior sensibilidade ao stress oxidativo. [63]

Em suma, a fisiopatologia da PEA é bastante complexa, envolvendo diversos mecanismos, como pode ser resumido na figura seguinte:

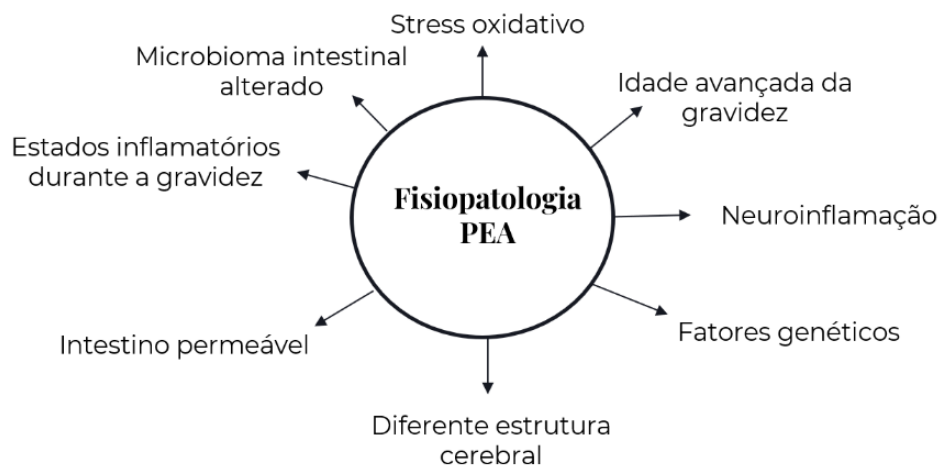


Figura 5 – Possíveis envolvimentos fisiopatológicos da PEA [53] [54]

4. Diagnóstico da perturbação do espectro de autismo

O diagnóstico da perturbação do espectro de autismo pode ser bastante difícil, uma vez que este é feito através da observação do desenvolvimento e comportamento de uma criança. É possível que o autismo possa ser detetado aos 18 meses de idade, apesar de muitas vezes **só** ser detetado mais tarde. O diagnóstico precoce é importante para as pessoas conseguirem ter a ajuda que necessitam. Para isso, é importante estar atento a alguns sinais, tais como a falta de contacto de olhares, pouca variedade de gestos, e muitas vezes pouca resposta ao mesmo nome. Já na escola também há alguns sinais que sobressaem, tais como falta de interesse para atividades, falta de compreensão por emoções e falta de capacidade para manter uma conversa. [66] [67]

As guidelines DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) foram implementadas em 2013 pela Associação Psiquiátrica Americana, o que providenciou alguns critérios fixos para ajudar a realizar o diagnóstico. A partir destes critérios, veio o termo espectro de autismo, o que inclui todas as classificações de autismo- Espectro de autismo, síndrome de Asperger, Transtorno Desintegrativo da Infância e Transtorno Invasivo do Desenvolvimento - Sem Outra Especificação (PDD-NOS). [68] Segundo estes critérios, para o diagnóstico de PEA,, é necessária a presença dos três défices de comunicação e interação social, mais pelo menos dois tipos de restrição/comportamentos repetitivos. [68] Estes parâmetros avaliados estão apresentados na seguinte tabela:

Tabela 5 – Critérios de DSM-5 para o diagnóstico de PEA [68]

Défices persistentes na comunicação e interação social em diversos contextos	Padrões repetitivos de comportamento, interesses ou atividades
Défices na reciprocidade social-emocional	Movimentos motores, uso de objetos ou discurso repetitivos e estereotipados
Défices na comunicação não-verbal utilizados para interação social	Insistência no mesmo, aderência inflexível a rotinas, ou padrões ritualizados de comportamentos verbais ou não verbal
Défices no desenvolvimento, manutenção e compreensão de relações	Interesses altamente restritos e fixos
	Hiper ou hipo reatividade a estímulos sensoriais ou interesse incomum por aspetos sensoriais do ambiente

Estes critérios referem ainda que os sintomas devem estar presentes no desenvolvimento inicial, apesar de poderem não estar completamente desenvolvidos. Os sintomas, por norma, influenciam clinicamente negativamente em áreas sociais, ocupacionais ou outras áreas importantes .[68]

Existem diversas ferramentas com o intuito de auxiliar no diagnóstico de PEA. Uma delas é a escala GARS (*Gilliam Autism Rating Scale*), sendo esta constituída por 4 subescalas, cada uma tendo 14 alíneas. A pontuação é feita em base da resposta de cada questão, podendo ser atribuída de 0 a 3 pontos. A primeira subescala inclui os comportamentos estereotipados, a segunda a comunicação, a terceira a interação social e a quarta o estado de desenvolvimento infantil. Tendo em conta a pontuação, é possível ver a probabilidade de ter autismo, sendo que com nível 0 é improvável, correspondendo a uma pontuação ≤ 54 , o nível 1 corresponde ao apoio mínimo, com uma pontuação entre 55 e 70, o nível 2 é muito provável e com um apoio substancial, com pontuação entre 71 e 100, e o nível 3 muito provável, requerendo muito apoio substancial, com pontuação acima dos 101. [69] Outra ferramenta que pode ser útil no diagnóstico de PEA é o ABC score que, por sua vez, inclui 5 subescalas: irritabilidade, problemas sociais, comportamentos estereotipados, hiperatividade e diálogo inapropriado, sendo constituída por 57 perguntas. Os vários itens podem ser cotados com pontuação de 1 a 4, sendo que uma pontuação final entre 54 e 67 pontos equivale a uma probabilidade moderada de ter PEA. [70]

4.1. Comorbidades

O autismo costuma ter várias comorbidades associadas, tanto a nível psiquiátrico como a nível fisiológico, que podem também ser úteis para ajudar no diagnóstico. Estas comorbidades são altamente importantes de identificar, uma vez que o seu tratamento pode melhorar o comportamento considerado anormal destes pacientes, melhorando assim a sua qualidade de vida. [71] [72]

Podemos destacar as patologias gastrointestinais, que ocorrem em 46% a 84% da população autista e os distúrbios de sono, afetando 80% destes. A ansiedade também se apresenta como uma das

comorbidades mais frequentes. Vários comportamentos relacionados com o autismo podem refletir estas mesmas comorbidades, por exemplo, a autolesão pode estar associada à presença de dores e à sua incapacidade de comunicar. Várias patologias genéticas também são comuns, tais como síndrome X frágil e distrofia muscular Duchenne e também diversas patologias neurológicas, tais como epilepsia e enxaquecas. [72] [73]

5. Abordagens terapêuticas

O espectro de autismo é considerado incurável, pelo que os tratamentos existentes são focados na sintomatologia. Atualmente, existem apenas dois fármacos aprovados para o autismo, sendo eles a risperidona e o aripiprazol, sendo que são utilizados para o tratamento da irritabilidade. [74]

A risperidona é um antipsicótico de 2ª geração. Este foi, inicialmente, desenvolvido para o tratamento de esquizofrenia, e em 2006 foi aprovado pela FDA para o tratamento da irritabilidade, em crianças de 5 a 16 anos. [74] [76] Para o tratamento da irritabilidade, é também utilizado o aripiprazol, um antipsicótico atípico, aprovado pela FDA em 2009, para crianças e adolescentes de 6 a 17 anos. [75] [76] [77] [78]

Estudos mostraram que ambos têm taxas de melhoria em relação a vários sintomas, nomeadamente a comportamentos agressivos e mudanças de humor, porém apresentam diversos efeitos adversos, tais como aumento de peso, tremores e sedação, que é necessário ter sempre atenção e torna o tratamento difícil. [76] [79]

6. Ácidos gordos polinsaturados

Os ácidos gordos polinsaturados podem ser divididos em: ómega-6 e ómega-3, sendo estes responsáveis por diversas funções no organismo humano. Ambos apresentam funções na modulação da resposta inflamatória, apesar de distintas entre si. O ómega-6 encontra-se mais associado a propriedades pró-inflamatórias, enquanto que o ómega-3 está associado a propriedades anti-inflamatórias, e por isso, é importante termos uma razão ómega-3/ómega-6 elevada. [80] [82] [83]

A nível neuronal, os ómega-3 são responsáveis pelo correto funcionamento das sinapses e comunicação neuronal. Também possuem propriedades anti-inflamatórias, sendo responsáveis pela diminuição da secreção de citocinas pró-inflamatórias e pela manutenção da fluidez da membrana celular. [80] [81] [82]

O ser humano obtém da dieta o ácido linoleico (n-3) e o ácido alfa-linoleico (n-6), dois ácidos gordos essenciais que, posteriormente, são metabolizados pelas enzimas $\Delta 6$ e $\Delta 5$ desaturases no fígado, gerando ácido araquidónico (n-6), ácido eicosapentanoico (n-3) e ácido docosahexanoico (n-3). O ácido alfa-linoleico é o precursor do ácido eicosapentanoico (EPA), que posteriormente também pode ser convertido em ácido docosahexanoico (DHA). [82] [83]

A conversão para estes metabolitos apresentou taxas reduzidas, de menos de 15%, daí a importância de obter EPA e DHA através da alimentação, como peixe e sementes de linhaça ou suplementos com óleo de peixe. A quantidade diária recomendada de ómega-3 varia consoante as idades, variando entre os 0.5g e os 1.6g. [84]

Enquanto o ácido araquidônico está associado a características pró-inflamatórias, o metabolismo dos EPA e DHA dá origem a eicosanóides, nomeadamente prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos, com propriedades anti-inflamatórias, tendo então associados numerosos benefícios. [82]

O EPA, nomeadamente, é capaz de substituir o ómega-6 das membranas celulares, e, subsequentemente, através do seu metabolismo, dar origem a mediadores lipídicos anti-inflamatórios, tais como resolvinas e maresinas. [85]

Já o DHA apresenta diversas funções a nível da fluidez da membrana, das sinapses e a nível neuronal, incluindo na neurotransmissão, na manutenção neuronal e no abrandamento da neurodegeneração. [86]

Tendo isto em conta, é possível concluir, através de estudos, que a deficiência de ómega-3 pode ter consequências a nível da homeostase cerebral, potenciando o curso de doenças do foro psicológico, sendo tais como o autismo, ADHD e esquizofrenia. [80] [87]

Tendo em conta as atuais opções farmacológicas para o autismo e os seus efeitos secundários, têm surgido muito interesse em alternativas terapêuticas, tais como o uso de melatonina, vitaminas, dieta sem glúten e caseína e o uso de ácidos gordos polinsaturados ómega-3. [83] [88]

7. Como é que o ómega-3 atua na perturbação do espectro de autismo?

Evidências demonstraram baixos níveis de ácidos gordos polinsaturados em pacientes autistas, bem como uma maior razão de ómega-6/ómega-3, o que está relacionado com distúrbios inflamatórios, com um maior número de citocinas pró-inflamatórias. [53] [71] [89] [90]

Suplementação com ácidos gordos polinsaturados, mais especificamente ómega-3, foi associada a redução dos distúrbios inflamatórios, através da diminuição dos níveis de NF-kb, IL-12, IL-13, proteína inflamatória de macrófagos (MIP), IL-6 e TNF- alfa. [57] [91] Evidências mostram que os ácidos gordos polinsaturados, para além de propriedades anti-inflamatórias, conseguem ainda sintetizar metabolitos com propriedades pró-resolutivas. Os ácidos gordos polinsaturados são libertados das membranas fosfolipídicas, através da ação das fosfolipases A2. [92]

Para além disto, o DHA é capaz de aumentar os níveis de glutathione anti-oxidante, um fator importante uma vez que no autismo é notável, devido à neuroinflamação, um aumento de stress oxidativo e de espécies reativas de oxigénio, os quais foram correlacionados com os sintomas mais graves do autismo, nomeadamente sintomas sensoriais. [93] [94]

A nível celular, como referido já anteriormente, os ácidos gordos polinsaturados têm funções no funcionamento da membrana integral, apresentando também um papel a nível de enzimas, recetores e canais iónicos, e por sua vez, na atividade Na⁺/K⁺, a qual foi demonstrada estar alterada no autismo. Foi proposto que esta perturbação esteja correlacionada com sintomas do autismo, tais como hiperatividade e comportamentos sociais. [94]

Tratamentos com DHA tiveram como resposta um aumento da plasticidade sináptica em neurónios do hipocampo e melhor atividade glutamatérgica, podendo estes fatores levar a uma diminuição da ansiedade, a qual é uma comorbidade muito frequente, e défice de memória. [94]

Outro possível mecanismo de ação é através da relação bidirecional entre a microbiota intestinal e o cérebro. É possível que os ômega-3 alterem a microbiota intestinal, fazendo com que esta produza os ácidos gordos de cadeia curta, levando a uma diminuição da neuroinflamação. A suplementação com ômega-3 mostrou também um aumento de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, aumentando a função protetora imunológica. [86] [93]

8. Relação entre ômega-3 e perturbação do espectro de autismo - Evidências científicas

Um estudo duplo-cego foi feito no Centro de caridade de autismo em Theran, no Irão, de Março de 2018 a 2019, em 54 crianças com PEA. Neste estudo foram incluídos pacientes entre os 5 e os 15 anos, diagnosticados com autismo por um psiquiatra, apresentando sintomas moderados a severos. Deste estudo, foram excluídos pacientes que apresentavam alguns aspetos, tais como, histórico de infeção, outros distúrbios neurológicos, uso de qualquer medicação, consumidores de suplementação de ômega-3 nos últimos 2 meses, doença médica grave, e quem recebia psicotrópicos. [94] Para avaliação dos resultados, recorreu-se à escala GARS, a qual se apresenta como uma ferramenta que avalia a probabilidade de PEA, através de questões incluindo comportamentos típicos de PEA. [94] [95] Neste estudo, o grupo experimental recebeu uma cápsula por dia que continha ômega-3 de cadeia longa, mais especificamente, 180mg EPA + 120mg DHA, enquanto o grupo placebo recebeu uma cápsula por dia que continha triglicerídeo de cadeia média como placebo. [93] Após 8 semanas, os resultados foram analisados, onde foi possível concluir uma melhoria da escala GARS ($p=0.001$), melhoria de comportamentos estereotipados ($p=0.02$) e uma melhoria da comunicação social ($p=0.02$), sem mudanças significativas quanto à subescala de interação social. [95]

Outro estudo realizado em Viena procurou também compreender os benefícios de suplementação com ômega-3 em 12 crianças e adolescentes, atendendo a todos aos critérios de DSM-IV. Os critérios de inclusão eram incluíam idade entre os 5 e os 17 anos, peso de pelo menos 15 quilogramas, e uma pontuação acima de 17 na subescala de irritabilidade, na ABC (*Aberrant Behavior Checklist*), e sem toma de medicação ou outras patologias psiquiátricas que requeriam medicação. [94] O grupo experimental recebeu cápsulas de 1g de óleo de peixe, contendo 120mg de EPA + 100mg de DHA + vitamina E, enquanto que o grupo placebo recebeu cápsulas de 1g de óleo de coco, contendo 1mg de vitamina E. A dosagem de ômega-3 referencial foi decidida através do estudo de Richardson e Montgomery. Após 6 semanas, os resultados foram avaliados, baseando-se na melhoria de sintomas através da escala ABC, sendo que valores de p de 0.5 ou menos eram considerados significantes. Os resultados, por base na escala ABC não se demonstraram significativas, no entanto, houve uma tendência, com valor de $p=0.098$, de menores sintomas de hiperatividade do grupo experimental perante o grupo placebo. Numa segunda análise, o resultado obtido foi de $p=0.046$. Por fim, considerou-se que as mudanças a nível de fala inadequada foram médias, enquanto para a estereotipia e hiperatividade foram grandes. Neste estudo, os efeitos adversos também foram estudados, concluindo-se que a suplementação com os ômega-3 são bem toleradas, podendo serem eleitos para tratamento a longo prazo. Apenas alguns distúrbios gastrointestinais a curto prazo, tal como diarreia, foram observados. [96] Para além dos efeitos adversos e segurança avaliada nestes estudos correspondentes apenas à utilização de

suplementação de ómega-3, foram realizados estudos que demonstraram a segurança da utilização desta suplementação juntamente com o tratamento farmacológico com risperidona ou aripiprazol. [97] [98] No entanto, o possível aumento da eficácia resultante desta junção não se encontra bem definida.

Estes estudos foram feitos com diversas dosagens de EPA e DHA, no entanto, várias associações associadas ao autismo recomendam uma dosagem diária de 700mg para crianças de 1 a 3 anos, 900mg para crianças entre 4 e 8 anos, 1200mg para crianças do sexo masculino entre 9 e 13 anos e 1000mg para crianças de sexo feminino entre os 9 e 13 anos. [99]

9. Papel do farmacêutico

A perturbação do espectro de autismo é uma condição cada vez mais frequente, sendo que os profissionais de saúde, incluindo os farmacêuticos, desempenham um papel essencial. O farmacêutico tem a capacidade de, perante atendimentos com estes pacientes, ajudar a encontrar possíveis alternativas ou complementaridade para o tratamento para o qual o utente se encontra a fazer. As alternativas são cada vez mais procuradas devido à grande quantidade de efeitos adversos e limitação do tratamento.

10. Conclusão

A suplementação com ómega-3 traz diversos benefícios e pode ser utilizada para vários fins, apresentando papéis importantes a vários níveis e patologias, tais como no neurodesenvolvimento, a nível da depressão, da ansiedade e a nível cardíaco. A utilização desta suplementação é, geralmente, bem tolerada, e a ingestão adequada varia entre os valores 0.5g a 1.6g, dependendo da idade. No entanto, é importante que grande parte desta seja obtida pela dieta e, em caso de insuficiência, recorrer a suplementos alimentares para um reforço.

No caso da utilização da suplementação com ómega-3 no espectro de autismo parece ser benéfico em vários aspetos, no entanto, ainda é um campo que necessita de mais estudos e evidências. Enquanto alguns estudos, como os referidos anteriormente, revelaram melhorias em vários aspetos na PEA, outros não conseguiram concluir qualquer correlação.

Também outros suplementos têm sido muito procurados e estudados no âmbito da PEA, nomeadamente a melatonina, uma vez que estes pacientes sofrem de ansiedade e apresentam perturbações no sono e vitamina D que também demonstrou potencial para reduzir sintomas.

Portanto, tendo em conta a informação descrita, o aconselhamento farmacêutico perante estes suplementos pode ser feito como uma sugestão para melhoria sintomática da PEA. Ou, por sua vez, aconselhar maior ingestão de ómega-3 através da alimentação. No entanto, é sempre importante reforçar que ainda não existem evidências científicas suficientes para comprovar totalmente esta correlação benéfica.

Tema 2 – A utilização da dapagliflozina na doença renal crónica

1. Contextualização da escolha do tema desenvolvido

Durante o meu estágio em farmácia comunitária, deparei-me com várias dispensas de dapagliflozina (Forxiga). Inicialmente, pensei que era apenas um antidiabético da classe de inibidores do co-transportador de glucose 2, no entanto, depois de confirmar no RCM do fármaco deparei-me também com a indicação para o tratamento de doença renal crónica em adultos. Tendo em conta o desafio que esta patologia é atualmente, juntamente com as suas complicações associadas, despertou-me curiosidade em saber mais sobre como é que um antidiabético pode ser indicado para o tratamento de doença renal crónica. Posto isto, decidi escolher este tema de desenvolvimento no âmbito do relatório de estágio.

2. Considerações gerais sobre doença renal crónica

A doença renal crónica (DRC) é considerada uma das maiores causas de mortalidade, apresentando uma evolução lenta e irreversível. Encontra-se relacionada com diversas complicações, nomeadamente a nível cardiovascular. Estima-se que a doença renal crónica afeta mais de 10% de pessoas no mundo, estando associada a uma diminuição da qualidade e esperança de vida. [100]

A DRC é definida como dano renal, onde a taxa de filtração glomerular é inferior a 60ml/min/1,73m², por 3 meses ou mais, independentemente da causa. O dano renal pode ser avaliado também pela presença de albuminúria, expressa por relação de albumina/creatinina >30mg/g, em duas ou três amostras pontuais de urina. [101] [102]

Vários fatores podem ser correlacionados com a DRC, no entanto, é possível destacar como causa mais comum a presença de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão arterial, sendo que nos pacientes com diabetes mellitus tipo 2, a prevalência de doença crónica renal é de 30 a 40%. [103] Outros fatores relacionados são fatores genéticos, tais como o traço falciforme e a presença de dois alelos de risco APOL1. Em países em desenvolvimento, a poluição do ar e pesticidas também é um fator de risco. Considera-se ainda que há um risco acrescido de desenvolvimento de DRC em pacientes com idade avançada, devido à perda natural de nefrónios, em grupos étnicos e raciais, no caso de africanos, obesidade, pacientes fumadores, e presença de história familiar de doença renal. [103] [104] [105]

Os sintomas associados a esta patologia podem ser inespecíficos, tais como perda de apetite, prurido cansaço, náuseas e letargia. Também podem apresentar hematuria macroscópica, noctúria e diminuição do débito urinário. Muitos dos pacientes apresentam-se assintomáticos. [106] [107]

A DRC pode ser definida através da presença de, por mais de 3 meses: [106]

1. TGF < 60ml/min/1.73m²
2. Albuminúria ≥30 mg por 24 horas ou relação albumina/creatinina urinária [ACR] ≥30 mg/g
3. Anormalidades no sedimento urinário, histologia ou imagens sugestivas de lesão renal (ex: hematuria, macroproteinúria, rins poliquísticos)
4. Distúrbios tubulares ou renais
5. História de transplante renal

A duração das alterações da função renal é essencial para o diagnóstico da patologia. Se estas alterações durarem 2 a 7 dias é considerado lesão renal aguda. Se se presenciar durante menos de três meses, sem a presença de sequelas, é considerado doença renal aguda. Por outro lado, se permanecerem por mais de três meses, estamos perante doença renal crónica. [106]

A função pode ser dividida em 5 estadios, tendo por base a taxa de filtração glomerular, como consta na seguinte tabela.

Tabela 6 – Estadios da função renal . [108] [109]

Estadio	Taxa de filtração glomerular
1	90 ml/min/1,73m ²
2	60–89 ml/min/1,73m ²
3a	45–59 ml/min/1,73m ²
3b	30–44 ml/min/1,73m ²
4	15–29 ml/min/1,73m ²
5	<15 ml/min/1,73m ² ou necessidade de início da diálise

A KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), completou ainda esta classificação com três categorias, tendo por base a albuminúria, com medida de creatinina em mg por g. Nestas guidelines, o primeiro nível (A1) é classificado como valores de albuminúria ligeiramente elevados (< 30mg/g), o nível A2 como valores de albuminúria moderadamente elevados (30-300mg/g) e, por fim, o nível A3 como valores de albuminúria severamente elevados (>300mg/g). Estes níveis encontram-se relacionados com os vários estádios, tendo por base a TGF, para avaliação do risco de progressão para efeitos adversos relacionados com a doença renal. [109]

Até agora, o tratamento da DRC tem-se baseado em evitar a sua progressão, sintomas e as suas complicações, nomeadamente cardiovasculares, através da diminuição da pressão arterial, albuminúria e controlo glicémico. Tendo isto em conta, os fármacos mais utilizados na doença renal baseiam-se em anti-hipertensores, nomeadamente, inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores de angiotensina II. Em casos mais graves, recorre-se a transplante renal ou diálise. [106] [110]

3. Fisiopatologia da doença renal crónica

A fisiopatologia da DRC é muito complexa e multifatorial, envolvendo muitos mecanismos subjacentes, que culminam na perturbação da homeostasia do sistema renal.

Como já referido anteriormente, a DRC encontra-se muito a diabetes mellitus, devido à hiperglicemia associada. A hiperglicemia leva a uma hiperfusão e hipertensão glomerular, assim como hiperfiltração. Estes mecanismos levam a alterações hemodinâmicas e estruturais do rim, levando a albuminúria, diminuição de TGF, hipertrofia glomerular, lesão podocitária e fibrose renal. A hiperfiltração leva também a hipertrofia dos nefrónios remanescentes. [111] [112] [113]

A hiperglicemia altera diversos fatores, tanto a nível de metabolismo, inflamação e na hemodinâmica, como está ilustrado na seguinte figura. [113]

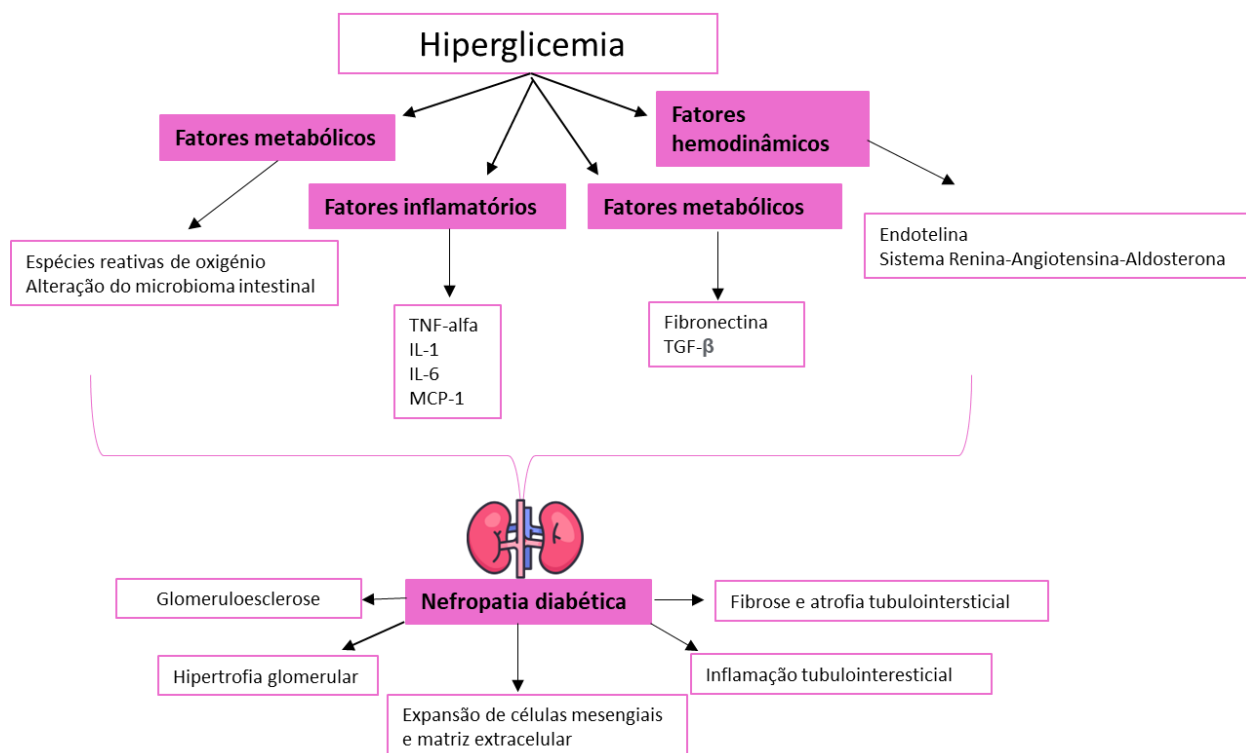


Figura 6 – Fisiopatologia do rim diabético, adaptado de [113]

A obesidade, que por sua vez, encontra-se associada a diabetes mellitus, também está associada a lesão renal, uma vez que ocorre hiperplasia e hipertrofia dos adipócitos. Isto gera um ambiente de stress, com hipóxia e inflamação associada, havendo um aumento de citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente TNF- α , IL-6 e IL-1. Posteriormente, ainda há estimulação de fator de transcrição NF-KB pelo TNF- α , promovendo assim a lesão renal. [111]

Outra patologia que se encontra extremamente associada à doença renal crónica é a hipertensão arterial. O rim apresenta um mecanismo de proteção a variações de pressão arterial, contudo, em caso de hipertensão crónica, este perde a sua capacidade, levando a hipertensão glomerular. Neste caso, presencia-se o endurecimento das arteríolas renais e hiperperusão intraglomerular. Consequentemente, ocorre o desenvolvimento de esclerose renal e deterioração da função renal. Neste processo, presencia-se ainda um aumento da permeabilidade, com consequente aumento de filtração de proteínas e macromoléculas, as quais se encontram relacionadas com a lesão renal. [113] [114]

Concluindo, o desenvolvimento de DRC é determinada por vários fatores fisiopatológicos, entre eles, hipertensão arterial, o sistema de renina-angiotensina-aldosterona, nefropatia diabética, quadro de inflamação, stress oxidativo, perda de podócitos, perda de nefrónios e consequente hipertrofia. [111] [112] [113] Acredita-se que a junção de todos estes fatores leva à formação de um ciclo vicioso de lesão renal, progredindo após o fator inicial, como ilustrado na figura seguinte.

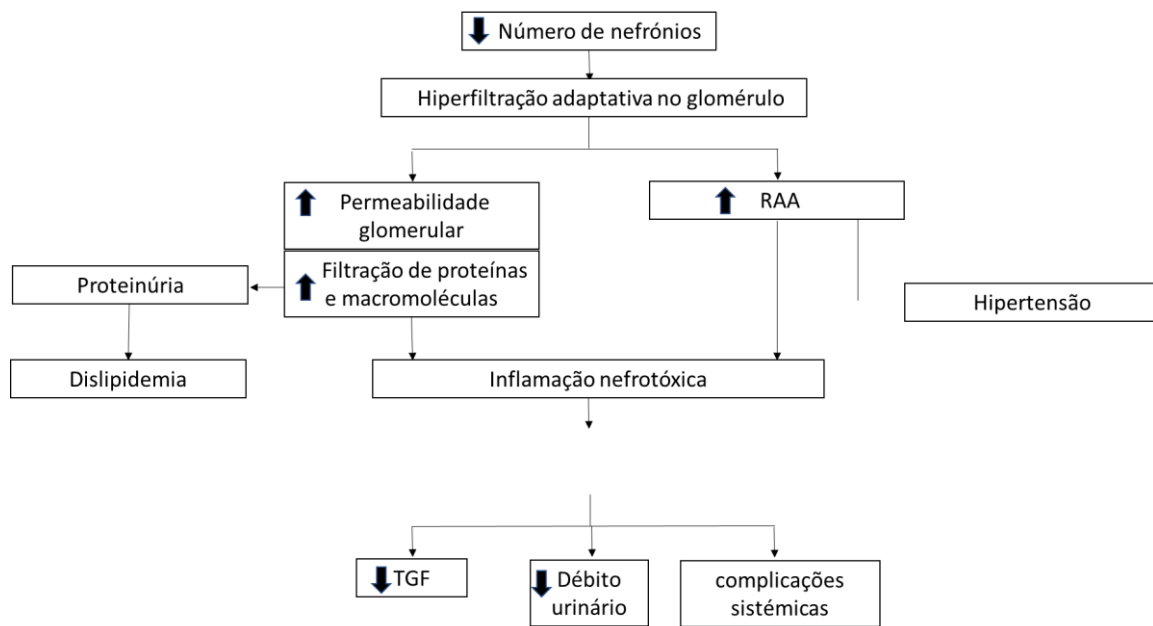


Figura 7 – Fisiopatologia de DRC, adaptado de [115]

4. Dapaglifozina

A dapaglifozina foi o primeiro inibidor do co-transportador SGLT-2 a ser aprovado, tendo sido indicada para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2. Foi aprovada pela FDA em 8 de Janeiro de 2014 e pela EMA em 11 de novembro de 2012. Encontra-se aprovado em monoterapia, em pacientes intolerantes à metformina, e como terapia combinada complementar, com outros agentes hipoglicemiantes, incluindo a insulina. [116] [117]

Recentemente, foram descobertas novos efeitos e indicações terapêuticas nas quais a dapaglifozina, assim como outros inibidores do co-transportador SGLT-2, mostraram ser benéficos, nomeadamente na insuficiência cardíaca e na doença renal crônica. A indicação da dapaglifozina para o tratamento da DRC em pacientes com ou sem diabetes foi aprovada em 2021 pela FDA e pela EMA. [118] [119] Segundo o RCM deste fármaco, este é indicado para o tratamento da DRC em adultos, na posologia de 10mg por dia. [120]

4.1.Mecanismo de ação

O seu mecanismo de ação baseia-se na inibição seletiva e reversível do SGLT-2, localizado no túbulo contorcido proximal. Este co-transportador é responsável pela reabsorção da maior parte da glicose filtrada, aproximadamente de 90%, sendo o restante reabsorvido pelo SGLT-1. Através desta inibição, ocorre o bloqueio da reabsorção da glicose no rim, aumentando a excreção urinária de glicose, reduzindo assim os níveis desta a nível sanguíneo. O seu mecanismo de ação é independente da insulina ou sensibilidade à insulina. [116] [120]

O efeito hipoglicemiante é enfraquecido em pacientes cuja TGF < 60ml/min/1.73m², e é mínimo em pacientes cuja TGF < 30ml/min/1.73m², o que é importante para evitar efeitos adversos, nomeadamente, hipoglicemia, em doentes que apresentam DRC. [121]

Existem vários mecanismos que explicam as propriedades protetoras e benéficas da dapagliflozina na DRC, tanto em pacientes com e sem diabetes.

4.2. Potenciais mecanismos de ação para o tratamento de doença renal crónica

Os inibidores de SGLT-2 trazem diversos benefícios a nível renal, tanto diretamente como indiretamente, atuando por vários mecanismos.

Um dos mecanismos com mais evidência é a restauração do *feedback* tubuloglomerular. Na presença de hiperglicemia, verifica-se um aumento da reabsorção de sódio e glicose no túbulo proximal, refletindo-se numa diminuição da quantidade de sódio na mácula densa. Assim, há uma redução do *feedback* tubuloglomerular. Consequentemente, observa-se dilatação da arteríola aferente, havendo um aumento da perfusão renal e da pressão da parede vascular, ocorrendo assim hiperfiltração glomerular, a qual provoca lesão renal. Pelo contrário, na presença de inibidor de co-transportador de glucose 2, há uma diminuição da reabsorção de glicose e sódio, fazendo com que a quantidade de sódio que chega à mácula densa seja maior, restaurando-se o *feedback* glomerular. Assim, ocorre vasoconstrição das arteríolas aferentes, através do aumento da produção de adenosina e dos níveis de cálcio intracelular e uma diminuição da pressão intraglomerular, anulando assim a lesão renal. Esta diminuição da pressão intraglomerular reflete-se na redução de albuminúria. [121] [122] [123] O mecanismo descrito pode ser observado na seguinte figura.

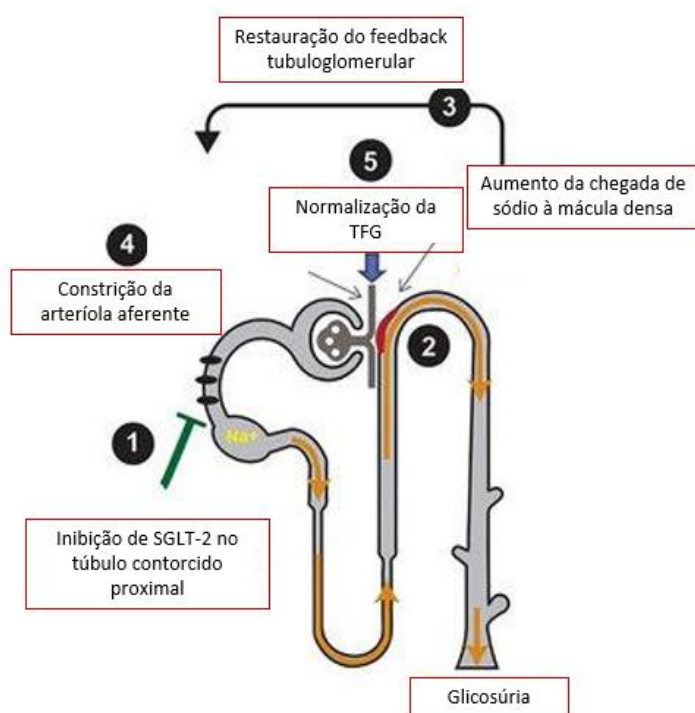


Figura 8 – Restauração do feedback tubuloglomerular através de inibidores SGLT-2, adaptado de [124]

Outro mecanismo possível para os efeitos nefroprotetores destes inibidores é a sua capacidade de atenuar a hipóxia renal. Estes atuam sobre fatores induzíveis de hipóxia, suprimindo o HIF-1 α e ativando o HIF-2 α . Consequentemente, há um aumento da eritropoiese e do hematócrito, e diminuição da inflamação, disfunção organelar e fibrose. Este mecanismo é mais presenciado e mais relevante em pacientes diabéticos, uma vez que estes apresentam hipóxia renal acentuada, stress oxidativo e sinalização defeituosa de nutrientes, no entanto, tem sido também demonstrado em pacientes sem diabetes. [124]

Estes fármacos são também benéficos a nível da redução de citocinas inflamatórias, incluindo IL-6, fator nuclear κ B e fator de crescimento β . [125] [126] Assim, verifica-se diminuição da inflamação, fibrótica e pró-apoptótica, verificando-se também este mecanismo em pacientes sem diabetes. Independentemente da glicose, os inibidores SGLT2 inibem a secreção de IL- β 1 pelos macrófagos, através da via da caspase-1, reduzindo assim a inflamação e a fibrose. Estudos em modelos de animais, mostraram ainda que estes inibidores regulam positivamente o fator de crescimento endotelial vascular, diminuindo assim a fibrose intersticial. [125] [126]

Foi concluído ainda que a dapagliflozina diminui a produção de radicais livres, nomeadamente a nicotinamida dinucleotídeo fosfato oxidase (NOX4), NOX2, MCP-1, NF- κ B diminuindo assim a inflamação tecidual e stress oxidativo, e consequentemente, a lesão renal. [127]

A dapagliflozina e os inibidores de SGLT-2 estão associados a uma diminuição da pressão arterial que, como já referido, é uma das grandes preocupações nestes doentes. A dapagliflozina possui propriedades natriuréticas, contribuindo assim para os efeitos nefroprotetores e melhoria da função endotelial. Esta diminuição da pressão arterial é vista independentemente se o paciente sofre de hipertensão arterial, e também é observada em pacientes com taxa de filtração glomerular baixos. O efeito natriurético é ainda exacerbado pela supressão do trocador de sódio e hidrogénio (NHE3). [128]

A hipercalcemia apresenta-se como outra grande preocupação e desafio na doença renal crónica. Estes fármacos demonstraram ter capacidade de diminuir esta, uma vez que aumentam a excreção distal de sódio e água, regulando assim a excreção de potássio e potássio sérico. [129]

Como se pode concluir, pelo que referi anteriormente, são vários os mecanismos pelos quais os inibidores do SGLT-2 impactam, positivamente, na DRC, os quais é possível ver na figura seguinte.

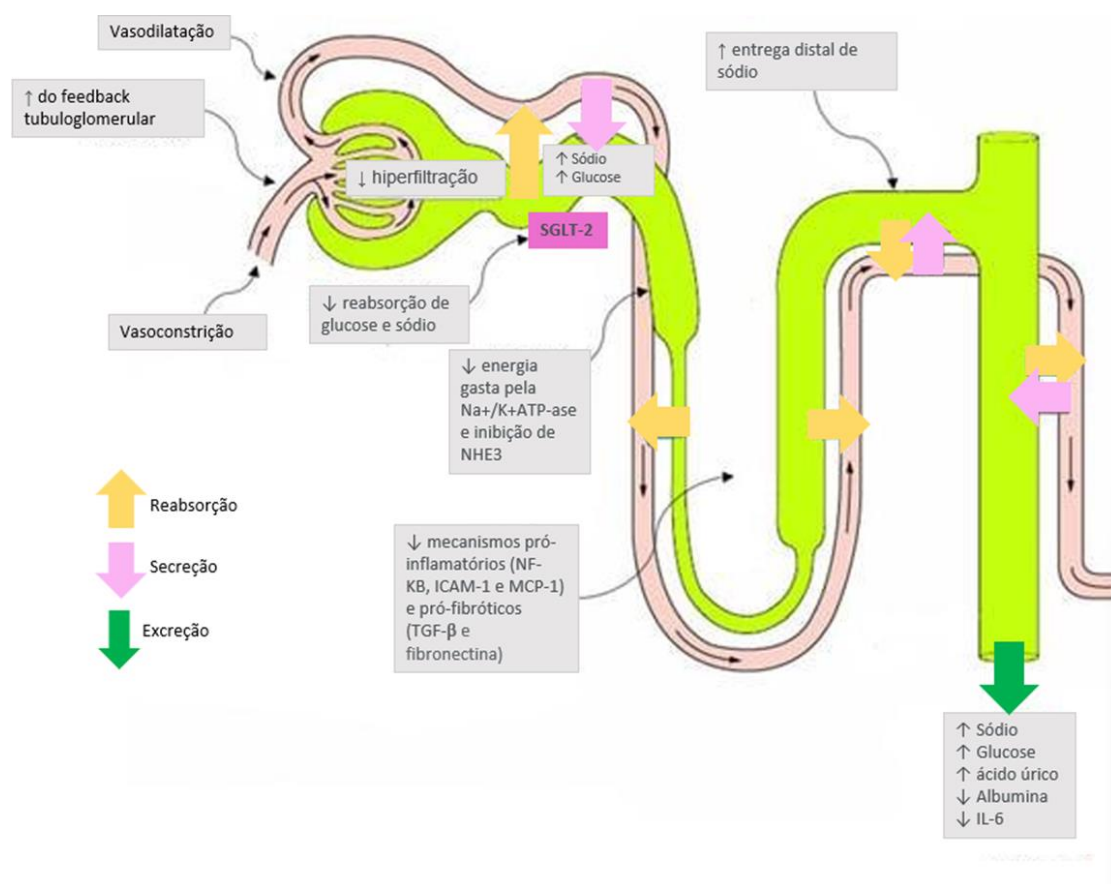


Figura 9 – Mecanismos dos inibidores de SGLT-2, adaptado de [121]

Existem ainda outros mecanismos não tão diretos que estão associados aos benefícios dos inibidores de SGLT-2, incluindo a dapagliflozina, na DRC. Estes fármacos, ao induzir a glicosúria, aumentam a produção de glucagon, sendo benéfico para a função renal e excreção de eletrólitos. [121] [130] Estes fármacos também mostraram efeitos na redução de peso corporal, mostrando benefícios na prevenção das complicações associadas à obesidade. Foi demonstrado, em estudos, que este efeito também é notório mesmo em pacientes sem diabetes. [121] Ainda demonstraram efeitos na dislipidemia, aumentando os níveis de LDL e reduzindo os níveis de triglicéridos plasmáticos. [121] Estes mecanismos são também relevantes, uma vez que se refletem nas diversas complicações e preocupações que a DRC traz.

5. Dapagliflozina na doença renal crônica - Evidências clínicas

1. DAPA-CKD (*Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease*)

Este estudo foi realizado em 386 locais, em 21 países, no período de tempo de 2 de fevereiro de 2017 a 12 de junho de 2020. Caracterizou-se por um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, e constituído por 4304 adultos, com ou sem diabetes, que apresentavam taxa de filtração glomerular entre 25 a 75ml/min/m² e albuminúria (medida em miligramas) e creatinina (medida em gramas) de 200 a 5000. Alguns critérios de exclusão incluíram diabetes tipo 1, doença renal poliquística, entre outras patologias. Já os critérios de inclusão incluíam a toma de uma dosagem estável de um inibidor da enzima conversora de angiotensina ou bloqueador de angiotensina II, por pelo menos 4 semanas antes. O grupo experimental recebeu 10mg de dapagliflozina todos os dias. [132] [133]

O ensaio apresentava como desfecho primário uma combinação de um declínio sustentado na taxa de filtração glomerular estimada de pelo menos 50% (confirmado por uma segunda medição de creatinina sérica após > 28 dias), o início de doença renal em estado terminal (definida como diálise de manutenção por 28 dias, transplante renal ou uma TFG estimada de <15 ml por minuto por 1,73 m² confirmado por uma segunda medição após ≥28 dias) ou morte por causas renais ou cardiovasculares. Já o desfecho secundário apresentava-se, para além destes fatores separadamente, como resultado cardiovascular composto definido como hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte por causas cardiovasculares, e morte por qualquer causa. [132] [133]

A ocorrência de desfecho composto primário foi menos recorrente no grupo experimental, favorecendo assim a dapagliflozina, tendo ocorrido em 197 participantes (9.2%) do grupo experimental e em 312 participantes (14.5%) do grupo placebo. A ocorrência de cada desfecho secundário também foi menor no grupo experimental do que o placebo. [132] [133]

Com este estudo, foi possível concluir os efeitos nefroprotetores da dapagliflozina, independentemente da presença da diabetes mellitus tipo 2. Este estudo estudou também os efeitos adversos, tendo concluído que a dapagliflozina apresenta um perfil de segurança aceitável, sendo que não houve a ocorrência de estados hipoglicémicos em pacientes sem diabetes, nem cetoacidose diabética. [132] [133]

O presente estudo mostrou que pessoas com DRC que receberam dapagliflozina tiveram um risco significativamente menor do desfecho composto primário, isto é, de declínio sustentado na TFG estimada de pelo menos 50%, doença renal em estágio terminal, hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte por causas renais ou cardiovasculares do que aqueles que receberam placebo, independentemente da presença ou ausência de diabetes tipo 2.. [132] [133]. Neste estudo, 624 pacientes (14%) apresentaram DRC em estágio 4, o que possibilitou a avaliação da segurança nestes pacientes que apresentam a doença em estado avançado. Nestes pacientes, os efeitos da dapagliflozina mostraram-se igualmente consistentes, sem evidência de riscos aumentados. [134]

2. DAPA-HF (*Dapagliflozin and Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure*)

DAPA-HF caracterizou-se por um estudo duplo-cego realizado em 4742 pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida, juntamente com DRC, que apresentavam (TFG) ≥30 mL/min /1,73 m². O grupo experimental recebeu dapagliflozina 10mg todos os dias. [135]

Neste estudo, o desfecho primário baseava-se na morte cardiovascular ou agravamento da insuficiência cardíaca, enquanto o desfecho secundário incluía hospitalização por insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular. O resultado renal foi caracterizado por um composto de declínio sustentado ≥50% da TFG ou doença renal em estágio terminal ou morte renal. [135]

Apesar deste estudo ser mais focado na utilização da dapagliflozina na insuficiência cardíaca, também estudou e demonstrou resultados na DRC. Demonstrou assim que, a dapagliflozina, levou ao retardo da taxa de declínio da TGF, em pacientes que apresentavam insuficiência cardíaca, independentemente da presença de diabetes mellitus. [135]

3. Outros estudos

Outros estudos realizados, nomeadamente, com outros inibidores de SGLT-2, também mostraram eficácia na sua utilização em doentes com doença renal. É o caso do estudo CREDENCE, um estudo randomizado duplo-cego, constituído por 4401 pacientes que apresentavam TFG entre 30–90 mL/min/1,73 m², relação albumina/creatinina na urina (UACR) >300 a 5.000 mg/g, e diabetes mellitus tipo 2. Neste caso, o grupo experimental recebeu outro inibidor do SGLT-2, a canagliflozina 100mg por dia. Os resultados foram também positivos, comprovando uma diminuição dos desfechos renais no grupo experimental. [136]

Já os efeitos da empagliflozina a nível renal também foram comprovados no estudo EMPEROR-reduced, um ensaio randomizado, duplo-cego, com 3730 pacientes que apresentavam insuficiência cardíaca. Nestes, foram incluídos pacientes com diabetes, pré-diabéticos e pacientes normoglicémicos, porém, não foram demonstradas diferenças relevantes dentro destes grupos. No entanto, a empagliflozina apresentou resultados positivos e significativos a nível cardiovascular e renal, em pacientes que apresentavam insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida, demonstrando um menor declínio da TGF. [137]

5.1. Efeitos adversos

Os estudos referidos anteriormente demonstraram uma segurança consistente da utilização da dapagliflozina, nomeadamente nos doentes que apresentavam DRC, incluindo em estados avançados. A reação adversa que mais se sobressaiu foi infeções genitais, que ocorreram tanto no estudo DAPA-HF, como no estudo DAPA-CKD, onde apenas ocorreram nos grupos experimentais e nenhum no grupo placebo. [133] [134]

6. Papel do farmacêutico

O farmacêutico, enquanto profissional de saúde, apresenta o dever de ser proativo nos cuidados de saúde, estando sempre atualizado sobre as novas terapêuticas. O farmacêutico deve ter um especial cuidado na dispensa de alguns fármacos em caso de doentes com danos renais, uma vez que, com esta patologia, pode ser necessário um ajuste de dose. O conhecimento da nova indicação terapêutica da dapagliflozina, por parte do farmacêutico é essencial, de forma a poder passar esse conhecimento ao utente, para esclarecer a sua utilização nesta patologia e para não haver indução de erro por parte do utente. O papel do farmacêutico inclui aumentar a sua literacia em saúde, ajudando a um maior conhecimento e esclarecimento sobre as patologias e o uso dos medicamentos, o qual se enquadra perfeitamente nesta situação.

7. Conclusão

A DRC apresenta-se como um grande desafio e preocupação a nível mundial, tanto devido à sua progressão, como às suas complicações associadas. A descoberta dos efeitos da dapagliflozina, assim como os outros inibidores de SGLT-2, a nível da DRC demonstrou ter grande interesse e importância para o

tratamento e prevenção do avanço desta. Três fármacos desta categoria encontram-se já aprovados para o tratamento desta patologia: canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina.

Em suma, os inibidores de SGLT-2 conseguem atuar na DRC através da melhoria do controlo glicémico (redução da glicémia), melhoria de variações hemodinâmicas, promoção de perda de peso (prevenção de complicações associadas à obesidade), prevenção de danos oxidativos, inibição de processos inflamatórios, redução dos níveis do ácido úrico no plasma e redução da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Esta nova indicação terapêutica da dapagliflozina expandiu o arsenal terapêutico da DRC, mostrando ser uma alternativa para esta, tanto em pacientes diabéticos, como em pacientes sem esta patologia.

A dapagliflozina encontra-se indicada, segundo as guidelines do NICE (National Institute for Health and Care Excellence) em terapia combinada com os fármacos tradicionais utilizados na DRC (bloqueadores de recetor de angiotensina e inibidores da enzima de conversão de angiotensina), de forma a otimizar os efeitos do tratamento padrão, ou em terapêutica isolada em pacientes que apresentam taxa de filtração glomerular estimada de 25 ml/min/1,73 m² a 75 ml/min/1,73m², juntamente com uma relação de albumina/creatinina na urina de 22.6mg/mmol ou mais, ou diabetes tipo 2.

Conclusão global

O estágio marca o fim de todo o percurso do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Estes seis meses dedicados ao estágio permitiram a minha evolução e enriquecimento em diversos níveis. É o conhecimento que adquiri durante estes meses que vou levar comigo para o futuro profissional. Todas as atividades realizadas foram fundamentais para a melhor compreensão do papel do farmacêutico na sociedade, bem como para a preparação para o futuro que aí vem.

A realização do estágio na componente hospitalar e comunitária permitiu-me estar familiarizada com duas vertentes de trabalho.

A componente hospitalar deu-me a conhecer a importância do farmacêutico em diversas áreas deste contexto, e como este se encontra integrado em tantas componentes diferentes. Para além disso, o facto desta parte do estágio ter sido realizada fora do país, desafiou-me em várias situações, obrigando-me a adaptar-me a elas e evoluir. Aqui, tive a oportunidade de ganhar experiência em vários departamentos que constam da farmácia hospitalar, que até agora nunca tinha presenciado.

No que toca à componente em farmácia comunitária, é um ramo que demonstrou merecer muito valor. O farmacêutico comunitário apresenta muita responsabilidade, uma vez que está em contacto direto constante com o utente, apresentando capacidades para melhorar as condições de saúde e vida do mesmo. Este contacto permitiu a minha evolução em diversos parâmetros. Por um lado, aprimorei os meus conhecimentos científicos pelos constantes desafios que aparecem, através do aconselhamento, compreensão de planos terapêuticos e resolução de dúvidas. Por outro lado, o desenvolvimento do lado humano e empático, que se mostra igualmente importante nesta profissão. Tudo isto foi crucial para o sucesso da realização do meu estágio.

Os ambientes proporcionados em ambos os locais de estágio mostraram-me o que é interajuda, e, sobretudo, preocupação e esforço para nos tornarmos melhores profissionais de saúde.

Concluindo, levo comigo para o meu futuro a motivação para ser uma profissional de saúde proativa, à procura de desafios, que são constantes nesta profissão, para o melhor conhecimento e profissionalismo, e sobretudo, para me sentir realizada e feliz.

Bibliografia

- [1] Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara. www.ausl.fe.it. [cited 2023 March 14]. Available from: <https://www.ausl.fe.it/>
- [2] Farmacia Ospedaliera. www.ospfe.it. [cited 2023 March 14]. Available from: <https://www.ospfe.it/reparti/farmacia-ospedaliera>
- [3] Deputati C dei. I farmaci e la spesa farmaceutica Welfare. Documentazione parlamentare. 2022. Available from: https://temi.camera.it/leg18/post/pl18_classificazione_dei_farmaci_e_regime_di_rimborsabilit_.html
- [4] AIFA Notes. aifa.gov.it. [cited 2023 April 3]. Available from: <https://www.aifa.gov.it/en/note-aifa>
- [5] Singer P, Berger MM, Greet Van den Berghe, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care. *Clinical Nutrition*. 2009;28(4):387–400.
- [6] Linee guida sinpe. (n.d.). SINPE. Retrieved June 26, 2023, from <https://www.sinpe.org/linee-guida-sinpe.html>
- [7] Hydroxyurea - an overview | ScienceDirect Topics. www.sciencedirect.com. [cited 2023 May 20]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/nursing-and-health-professions/hydroxyurea>
- [8] Ternelli, D. M. (2019, November 4). Onco Carbide sciroppo: idrossiurea farmaco da bere. Farmagalenica. <https://www.farmagalenica.it/onco-carbide-sciroppo-idrossiurea-farmaco/>
- [9] Zheng KH, Tzolos E, Dweck MR. Pathophysiology of Aortic Stenosis and Future Perspectives for Medical Therapy. *Cardiology Clinics*. 2020 Feb;38(1):1–12.
- [10] Howard C, Jullian L, Joshi M, Noshirwani A, Bashir M, Harky A. TAVI and the future of aortic valve replacement. *Journal of Cardiac Surgery*. 2019 Dec 1 [cited 2021 May 2];34(12):1577–90.
- [11] What's new in the 2021 ESC/EACTS VHD Guidelines? - TAVI.today. 2022 [cited 2023 February 24]. Available from: <https://tavi.today/lp/esc-eacts-vhd-guidelines-2021/>
- [12] Goody PR, Hosen MR, Christmann D, Niepmann ST, Zietzer A, Adam M, et al. Aortic Valve Stenosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2020 Apr;40(4):885–900.
- [13] Zheng KH, Tzolos E, Dweck MR. Pathophysiology of Aortic Stenosis and Future Perspectives for Medical Therapy. *Cardiology Clinics*. 2020 Feb;38(1):1–12.
- [14] Teitelbaum M, Kotronias RA, Sposato LA, Bagur R. Cerebral Embolic Protection in TAVI: Friend or Foe. *Interventional Cardiology Review*. 2019;14(1):22.
- [15] Gallo M, Putzu A, Conti M, Pedrazzini G, Demertzis S, Ferrari E. Embolic protection devices for transcatheter aortic valve replacement. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2017 Dec 13;53(6):1118–26.
- [16] Antony I, Mehari Abraha H, Hameed A, Conway C. A European update on transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in the COVID era. *Journal of Anatomy*. 2022 Sep 24;242(1):50–63.
- [17] CoreValve™ System Transcatheter Aortic Valve. [cited 2019 Oct 29]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf13/P130021c.pdf
- [18] Health C for D and R. Edwards SAPIEN 3 and SAPIEN 3 Ultra Transcatheter Heart Valve System - P140031/S112. FDA. 2020 Nov 12 [cited 2020 Dec 3]; Available from: <https://www.fda.gov/medical->

[devices/recently-approved-devices/edwards-sapien-3-and-sapien-3-ultra-transcatheter-heart-valve-system-p140031s112](#)

[19] Programa Nacional para a Prevenção e Controlo do Tabagismo. (n.d.). Wwww.dgs.pt.

<https://www.dgs.pt/programa-nacional-para-a-prevencao-e-controlo-do-tabagismo/quer-deixar-de-fumar.aspx>

[20] Quit smoking. (n.d.). SNS24. Retrieved September 14, 2023, from

<https://www.sns24.gov.pt/en/guia/deixar-de-fumar/>

[21] CDCTobaccoFree. (2018, April 24). Quit Smoking. Centers for Disease Control and Prevention.

https://www.cdc.gov/tobacco/quit_smoking/index.htm

[22] Dia Mundial Sem Tabaco. (2019, May 31). Fundação Portuguesa Do Pulmão.

<https://www.fundacaoportuguesadopulmao.org/destaques/conteudos/dia-mundial-sem-tabaco-366-pt/>

[23] Prevenção e Controlo do Tabagismo. (n.d.). Wwww.sns.gov.pt.

<https://www.sns.gov.pt/noticias/2021/06/25/prevencao-e-controlo-do-tabagismo-3/>

[24] Smoking and tobacco. (n.d.). Wwww.healthdata.org. Retrieved September 14, 2023, from

<https://www.healthdata.org/research-analysis/health-risks-issues/smoking-and-tobacco>

[25] Benowitz, N. L. (2010). Pharmacology of Nicotine: Addiction, Smoking-Induced Disease, and Therapeutics. Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 49(1), 57–71.

<https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094742>

[26] Health and Social Services. (2021). Nicotine: It's why smoking is so addictive | Health and Social

Services. Gov.nt.ca. <https://www.hss.gov.nt.ca/en/services/health-effects-tobacco/nicotine-it%E2%80%99s-why-smoking-so-addictive>

[27] YOUR PHARMACIST'S ROLE IN SMOKING CESSATION. (n.d.). Pharmasave.

<https://pharmasave.com/blog/your-pharmacists-role-in-smoking-cessation/>

[28] De Fagerström, T. (2237). [https://usf-camelias.min-](https://usf-camelias.min-saude.pt/PublishingImages/Teste%20de%20Fagerstrom.pdf)

[saude.pt/PublishingImages/Teste%20de%20Fagerstrom.pdf](https://usf-camelias.min-saude.pt/PublishingImages/Teste%20de%20Fagerstrom.pdf)

[29] Dextazin. (n.d.). Wwww.dextazin.pt. Retrieved September 14, 2023, from <https://www.dextazin.pt/>

[30] Produtos - Deixar de Fumar | NiQuitin®. (n.d.). Niquitin Pt. Retrieved September 14, 2023, from

<https://www.niquitin.pt/>

[31] Wilkes, S. (2008). The use of bupropion SR in cigarette smoking cessation. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 3(1), 45–53.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2528204/>

[32] Singh, D., & Saadabadi, A. (2020). Varenicline. PubMed; StatPearls Publishing.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534846/>

[33] Hipertensão Arterial: definição e classificação - Portal das Normas Clínicas. (n.d.). Normas.dgs.min-

Saude.pt. <https://normas.dgs.min-saude.pt/2011/09/28/hipertensao-arterial-definicao-e-classificacao/>

[34] Hypertension. (n.d.). SNS24. Retrieved September 15, 2023, from

<https://www.sns24.gov.pt/en/tema/doencas-do-coracao/hipertensao-arterial/>

- [35] Oparil, S., Acelajado, M. C., Bakris, G. L., Berlowitz, D. R., Cífková, R., Dominiczak, A. F., Grassi, G., Jordan, J., Poulter, N. R., Rodgers, A., & Whelton, P. K. (2018). Hypertension. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(4), 1–48. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.14>
- [36] Soubra, L., & Elba, G. (2023). Pharmacist Role in Hypertension Management in the Community Setting: Questionnaire Development, Validation, and Application. *Patient Preference and Adherence*, Volume 17, 351–367. <https://doi.org/10.2147/ppa.s394855>
- [37] World Health Organization. (2023, March 16). Hypertension. World Health Organization; World Health Organization: WHO. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
- [38] CDC. (2019). Measuring blood pressure. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/bloodpressure/measure.htm>
- [39] Hipertensão arterial: o que é, fatores de risco e tratamento. (n.d.). Médis. <https://www.medis.pt/mais-medis/saude-e-medicina/hipertensao-arterial-o-que-e-fatores-de-risco-e-tratamento/>
- [40] DIRETRIZES DA OMS PARA ATIVIDADE FÍSICA E COMPORTAMENTO SEDENTÁRIO NUM PISCAR DE OLHOS. (n.d.). <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337001/9789240014886-por.pdf>
- [41] Alimentação saudável - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde. (n.d.). www.paho.org. <https://www.paho.org/pt/topicos/alimentacao-saudavel>
- [42] Saúde do sono | Sociedade Portuguesa de Medicina do Estilo de Vida. (n.d.). spmev.org.pt. https://spmev.org.pt/saude_sono.php
- [43] Ruenger, T. M. (2021, April 7). Dermatite seborreica. *Manual MSD Versão Saúde Para a Família; Manuais MSD*. <https://www.msmanuals.com/pt-pt/casa/dist%C3%BArbios-da-pele/coceira-e-dermatite/dermatite-seborreica>
- [44] Tucker, D., & Masood, S. (2020). Seborrheic Dermatitis. *PubMed; StatPearls Publishing*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551707/>
- [45] Dall'Oglio, F., Nasca, M. R., Gerbino, C., & Micali, G. (2022). An Overview of the Diagnosis and Management of Seborrheic Dermatitis. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, Volume 15, 1537–1548. <https://doi.org/10.2147/ccid.s284671>
- [46] Mughal, S., Faizy, R. M., & Saadabadi, A. (2021). Autism Spectrum Disorder. *PubMed; StatPearls Publishing*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30247851/>
- [47] Hodges, H., Fealko, C., & Soares, N. (2020). Autism spectrum disorder: Definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. *Translational Pediatrics*, 9(1), S55–S65. <https://doi.org/10.21037/tp.2019.09.09>
- [48] Centers for Disease Control and Prevention. (2022, December 9). What is autism spectrum disorder? Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/facts.html>
- [49] Landa, R. J., Holman, K. C., & Garrett-Mayer, E. (2007). Social and communication development in toddlers with early and later diagnosis of autism spectrum disorders. *Archives of General Psychiatry*, 64(7), 853–864. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.7.853>

- [50] World Health Organization. (2023, March 29). Autism Spectrum Disorders. Who.int; World Health Organization: WHO. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>.
- [51] Oliveira, G. (2005). Epidemiologia do autismo em Portugal: Um estudo de prevalência da perturbação do espectro do autismo e de caracterização de uma amostra populacional de idade escolar. Coimbra: Universidade de Coimbra.
- [52] Al-Dewik, N. I. (2020). Risk factors diagnosis prognosis and treatment of autism. *Frontiers in Bioscience*, 25(9), 1682–1717. <https://doi.org/10.2741/4873>
- [53] Pardo, C. A., & Eberhart, C. G. (2007). The Neurobiology of Autism. *Brain Pathology*, 17(4), 434–447. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2007.00102.x>
- [54] Sauer, A. K., Stanton, J. E., Hans, S., & Grabrucker, A. M. (2021). Autism Spectrum Disorders: Etiology and Pathology (A. M. Grabrucker, Ed.). PubMed; Exon Publications. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573613/>
- [55] Modabbernia, A., Velthorst, E., & Reichenberg, A. (2017). Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Molecular Autism*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s13229-017-0121-4>
- [56] Rylaarsdam, L., & Gumez-Gamboa, A. (2019). Genetic causes and modifiers of autism spectrum disorder. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13(13). <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00385>
- [57] Won, H., Mah, W., & Kim, E. (2013). Autism spectrum disorder causes, mechanisms, and treatments: focus on neuronal synapses. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2013.00019>
- [58] Fowlie, G., Cohen, N., & Ming, X. (2018). The Perturbance of Microbiome and Gut-Brain Axis in Autism Spectrum Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(8), 2251. <https://doi.org/10.3390/ijms19082251>
- [59] Magistris, L., Familiari, V., Pascotto, A., Sapone, A., Froli, A., Iardino, P., Carteni, M., De Rosa, M., Francavilla, R., Riegler, G., Militerni, R., & Bravaccio, C. (2010). Alterations of the Intestinal Barrier in Patients With Autism Spectrum Disorders and in Their First-degree Relatives. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 51(4), 418–424. <https://doi.org/10.1097/mpg.0b013e3181dcc4a5>
- [60] Al-Ayadhi, L., Zayed, N., Bhat, R. S., Moubayed, N. M. S., Al-Muammar, M. N., & El-Ansary, A. (2021). The use of biomarkers associated with leaky gut as a diagnostic tool for early intervention in autism spectrum disorder: a systematic review. *Gut Pathogens*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s13099-021-00448-y>
- [61] Srikantha, P., & Mohajeri, M. H. (2019). The Possible Role of the Microbiota-Gut-Brain-Axis in Autism Spectrum Disorder. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(9), 2115. <https://doi.org/10.3390/ijms20092115>
- [62] Fattorusso, A., Di Genova, L., Dell’Isola, G., Mencaroni, E., & Esposito, S. (2019). Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. *Nutrients*, 11(3), 521. <https://doi.org/10.3390/nu11030521>

- [63] Wong, R. S. Y. (2022). Neuroinflammation in autism spectrum disorders: potential target for mesenchymal stem cell-based therapy. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, 58(1). <https://doi.org/10.1186/s41983-022-00525-2>
- [64] Eissa, N., Sadeq, A., Sasse, A., & Sadek, B. (2020). Role of Neuroinflammation in Autism Spectrum Disorder and the Emergence of Brain Histaminergic System. Lessons Also for BPSD? *Frontiers in Pharmacology*, 11, 886. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00886>
- [65] Matta, S. M., Hill-Yardin, E. L., & Crack, P. J. (2019). The influence of neuroinflammation in Autism Spectrum Disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, 79, 75–90. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.04.037>
- [66] Centers for Disease Control and Prevention. (2015). Screening and Diagnosis of Autism Spectrum Disorder. Centers for Disease Control and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/screening.html>
- [67] Autism Speaks. (2019). Learn the Signs of Autism | Autism Speaks. Autism Speaks. <https://www.autismspeaks.org/signs-autism>
- [68] Autism Speaks. (2013). Autism diagnosis criteria: DSM-5. Autism Speaks. <https://www.autismspeaks.org/autism-diagnosis-criteria-dsm-5>
- [69] Scahill, L. D., Kooros, K., Barinaga, R., Brooks, R., Huerta, M., Sterling, L., Wood, J. J., Groskreutz, M., Ingersoll, B., Wainer, A., Quintana, A. F., Spencer, T. D., El-Fishawy, P., Fernandez, T., Staal, W., Deegan, W. T. N., Nevers, M., Mottron, L., Dawson, M., & Robinson, J. (2013). Gilliam Autism Rating Scale (GARS). *Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders*, 1441–1444. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1698-3_879
- [70] Bravo Oro, A., Navarro-Calvillo, M. E., & Esmer, C. (2014). Autistic Behavior Checklist (ABC) and Its Applications. *Comprehensive Guide to Autism*, 2787–2798. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-4788-7_164
- [71] Al-Beltagi, M. (2021). Autism medical comorbidities. *World Journal of Clinical Pediatrics*, 10(3), 15–28. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v10.i3.15>
- [72] Gesundheit, B., Rosenzweig, J. P., Naor, D., Lerer, B., Zachor, D. A., Procházka, V., Melamed, M., Kristt, D. A., Steinberg, A., Shulman, C., Hwang, P., Koren, G., Walfisch, A., Passweg, J. R., Snowden, J. A., Tamouza, R., Leboyer, M., Farge-Bancel, D., & Ashwood, P. (2013). Immunological and autoimmune considerations of Autism Spectrum Disorders. *Journal of Autoimmunity*, 44, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.05.005>
- [73] Madra, M., Ringel, R., & Margolis, K. G. (2021). Gastrointestinal Issues and Autism Spectrum Disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 44(1), 69–81. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2020.11.006>
- [74] LeClerc, S., & Easley, D. (2015). Pharmacological therapies for autism spectrum disorder: a review. *P & T: A Peer-Reviewed Journal for Formulary Management*, 40(6), 389–397. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4450669/>
- [75] Mano-Sousa, B. J., Pedrosa, A. M., Alves, B. C., Galduróz, J. C. F., Belo, V. S., Chaves, V. E., & Duarte-Almeida, J. M. (2021). Effects of Risperidone in Autistic Children and Young Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Current Neuropharmacology*, 19(4), 538–552. <https://doi.org/10.2174/1570159x18666200529151741>

- [76] Hirsch, L. E., & Pringsheim, T. (2016). Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). Cochrane Database of Systematic Reviews. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009043.pub3>
- [77] RCM de risperidona
- [78] RCM de aripipazol
- [79] Fieiras, C., Chen, M. H., Escobar Liquitay, C. M., Meza, N., Rojas, V., Franco, J. V. A., & Madrid, E. (2022). Risperidone and aripiprazole for autism spectrum disorder in children: an overview of systematic reviews. *BMJ Evidence-Based Medicine*, 28(1), bmjebm-2021-111804. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2021-111804>
- [80] Bent, S., Bertoglio, K., & Hendren, R. L. (2009). Omega-3 Fatty Acids for Autistic Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 39(8), 1145–1154. <https://doi.org/10.1007/s10803-009-0724-5>
- [81] Stachowicz, K. (2023). The role of polyunsaturated fatty acids in neuronal signaling in depression and cognitive processes. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 737, 109555. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2023.109555>
- [82] Rk, S., & Ys, K. (2018, June 15). Omega-3 and omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids: Dietary Sources, Metabolism, and Significance - A Review. *Life Sciences*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29715470/>
- [83] Agostoni, C., Nobile, M., Ciappolino, V., Delvecchio, G., Tesei, A., Turolo, S., Crippa, A., Mazzocchi, A., Altamura, C. A., & Brambilla, P. (2017). The Role of Omega-3 Fatty Acids in Developmental Psychopathology: A Systematic Review on Early Psychosis, Autism, and ADHD. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(12). <https://doi.org/10.3390/ijms18122608>
- [84] National Institute of Health. (2017). Office of Dietary Supplements - Omega-3 Fatty Acids. Nih.gov. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcids-HealthProfessional/>
- [85] Crupi, R., & Cuzzocrea, S. (2022). Role of EPA in Inflammation: Mechanisms, Effects, and Clinical Relevance. *Biomolecules*, 12(2), 242. <https://doi.org/10.3390/biom12020242>
- [86] Veselinović, A., Petrović, S., Žikić, V., Subotić, M., Jakovljević, V., Jeremić, N., & Vučić, V. (2021). Neuroinflammation in Autism and Supplementation Based on Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: A Narrative Review. *Medicina*, 57(9), 893. <https://doi.org/10.3390/medicina57090893>
- [87] Stachowicz, K. (2023). The role of polyunsaturated fatty acids in neuronal signaling in depression and cognitive processes. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 737, 109555. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2023.109555>
- [88] Cheng, Y.-S., Tseng, P.-T., Chen, Y.-W., Stubbs, B., Yang, W.-C., Chen, T.-Y., Wu, C.-K., & Lin, P.-Y. (2017). Supplementation of omega 3 fatty acids may improve hyperactivity, lethargy, and stereotypy in children with autism spectrum disorders: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Volume 13, 2531–2543. <https://doi.org/10.2147/ndt.s147305>
- [89] Mazahery, H., Stonehouse, W., Delshad, M., Kruger, M., Conlon, C., Beck, K., & von Hurst, P. (2017). Relationship between Long Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Autism Spectrum Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control and Randomised Controlled Trials. *Nutrients*, 9(2), 155. <https://doi.org/10.3390/nu9020155>

- [90] Parletta, N., Niyonsenga, T., & Duff, J. (2016). Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acid Levels and Correlations with Symptoms in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Autistic Spectrum Disorder and Typically Developing Controls. *PLOS ONE*, 11(5), e0156432.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156432>
- [91] Chang, J. P.-C., & Su, K.-P. (2020). Nutritional Neuroscience as Mainstream of Psychiatry: The Evidence-Based Treatment Guidelines for Using Omega-3 Fatty Acids as a New Treatment for Psychiatric Disorders in Children and Adolescents. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 18(4), 469–483.
<https://doi.org/10.9758/cpn.2020.18.4.469>
- [92] Joffre, C., Rey, C., & Layé, S. (2019). N-3 Polyunsaturated Fatty Acids and the Resolution of Neuroinflammation. *Frontiers in Pharmacology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01022>
- [93] Brigandi, S., Shao, H., Qian, S., Shen, Y., Wu, B.-L., & Kang, J. (2015). Autistic Children Exhibit Decreased Levels of Essential Fatty Acids in Red Blood Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(12), 10061–10076. <https://doi.org/10.3390/ijms160510061>
- [94] Mazahery, H., Stonehouse, W., Delshad, M., Kruger, M., Conlon, C., Beck, K., & von Hurst, P. (2017). Relationship between Long Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Autism Spectrum Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control and Randomised Controlled Trials. *Nutrients*, 9(2), 155. <https://doi.org/10.3390/nu9020155>
- [95] Doaei, S., Bourbour, F., Teymoori, Z., Jafari, F., Kalantari, N., Abbas Torki, S., Ashoori, N., Nemat Gorgani, S., & Gholamalizadeh, M. (2021). The effect of omega-3 fatty acids supplementation on social and behavioral disorders of children with autism: a randomized clinical trial. *Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism*, 27(1), 12–18. <https://doi.org/10.5114/pedim.2020.101806>
- [96] Amminger, G. P., Berger, G. E., Schäfer, M. R., Klier, C., Friedrich, M. H., & Feucht, M. (2007). Omega-3 Fatty Acids Supplementation in Children with Autism: A Double-blind Randomized, Placebo-controlled Pilot Study. *Biological Psychiatry*, 61(4), 551–553. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.05.007>
- [97] Fallah, R., Eiliaei, S., & Ferdosian, F. (2018). Clinical Trial of Efficacy Evaluation of Omega-3 with Risperidone on Seizures Frequency in Children with Refractory Epilepsy and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Iranian Journal of Child Neurology*, 12(4), 28–36.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6160632/>
- [98] CTG Labs - NCBI. (n.d.). Clinicaltrials.gov. Retrieved August 23, 2023, from <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00592683?tab=results>
- [99] Autism and Omega-3: How the Brain is Positively Impacted. (n.d.). www.transformationsnetwork.com. Retrieved August 3, 2023, from <https://www.transformationsnetwork.com/post/autism-and-omega-3-how-the-brain-is-positively-impacted>
- [100] Kovesdy, C. P. (2022). Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney International Supplements*, 12(1), 7–11. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.003>
- [101] Vaidya, S. R., & Aeddula, N. R. (2022). Chronic renal failure. [Nih.gov; StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535404/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535404/)

- [102] National Kidney Foundation. (2020, April 7). Kidney Failure Risk Factor: Urine Albumin-to-Creatinine Ratio (UACR). National Kidney Foundation. <https://www.kidney.org/content/kidney-failure-risk-factor-urine-albumin-to-creatinine-ratio-uacr>
- [103] Romagnani, P., Remuzzi, G., Glassock, R., Levin, A., Jager, K. J., Tonelli, M., Massy, Z., Wanner, C., & Anders, H.-J. (2017). Chronic kidney disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(17088), 17088. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.88>
- [104] Kazancıoğlu, R. (2013). Risk factors for chronic kidney disease: an update. *Kidney International Supplements*, 3(4), 368–371. <https://doi.org/10.1038/kisup.2013.79>
- [105] Jha, V., Garcia-Garcia, G., Iseki, K., Li, Z., Naicker, S., Plattner, B., Saran, R., Wang, A. Y.-M., & Yang, C.-W. (2013). Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *The Lancet*, 382(9888), 260–272. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60687-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60687-x)
- [106] Chen, T. K., Knicely, D. H., & Grams, M. E. (2019). Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management. *JAMA*, 322(13), 1294. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14745>
- [107] Webster, A. C., Nagler, E. V., Morton, R. L., & Masson, P. (2017). Chronic Kidney Disease. *The Lancet*, 389(10075), 1238–1252. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32064-5)
- [108] Estádios da doença renal. (n.d.). APIR - Associação Portuguesa de Insuficientes Renais. <https://www.apir.org.pt/estadios-da-doenca-renal/>
- [109] KDIGO. (2013). Official Journal Of the international Society Of nephrology KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
- [110] Zhang, Y., He, D., Zhang, W., Xing, Y., Guo, Y., Wang, F., Jia, J., Yan, T., Liu, Y., & Lin, S. (2020). ACE Inhibitor Benefit to Kidney and Cardiovascular Outcomes for Patients with Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Stages 3–5: A Network Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Drugs*, 80(8), 797–811. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01290-3>
- [111] Amorim, R. G., Guedes, G. da S., Vasconcelos, S. M. de L., & Santos, J. C. de F. (2019). Kidney Disease in Diabetes Mellitus: Cross-Linking between Hyperglycemia, Redox Imbalance and Inflammation. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. <https://doi.org/10.5935/abc.20190077>
- [112] Lin, Y.-C., Chang, Y.-H., Yang, S.-Y., Wu, K.-D., & Chu, T.-S. (2018). Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *Journal of the Formosan Medical Association*, 117(8), 662–675. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.02.007>
- [113] Watanabe, K., Sato, E., Mishima, E., Miyazaki, M., & Tanaka, T. (2022). What's New in the Molecular Mechanisms of Diabetic Kidney Disease: Recent Advances. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(1), 570. <https://doi.org/10.3390/ijms24010570>
- [114] Sun, D., Wang, J., Shao, W., Wang, J., Yao, L., Li, Z., & Ohno, S. (2020). Pathogenesis and damage targets of hypertensive kidney injury. *Journal of Translational Internal Medicine*, 8(4), 205–209. <https://doi.org/10.2478/jtim-2020-0033>
- [115] Pathophysiology - Pathogenesis of Chronic Kidney Disease #Pathophysiology ... (2018, August 5). GrepMed. <https://www.grepmed.com/images/3124/pathophysiology-nephrology-disease-chronic-kidney>

- [116] Dhillon, S. (2019). Dapagliflozin: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs*, 79(10), 1135–1146.
<https://doi.org/10.1007/s40265-019-01148-3>
- [117] CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 202293Orig1s000 SUMMARY REVIEW. (n.d.). Retrieved September 26, 2023, from
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/202293Orig1s000SumR.pdf
- [118] Forxiga (dapagliflozin). (n.d.). Retrieved September 26, 2023, from
https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/forxiga-epar-medicine-overview_en.pdf
- [119] Commissioner, O. of the. (2021, April 30). FDA Approves Treatment for Chronic Kidney Disease. FDA.
<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-treatment-chronic-kidney-disease>
- [120] ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO. (n.d.).
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pt.pdf
- [121] Yau, K., Dharia, A., Alrowiyti, I., & Cherney, D. Z. I. (2022). Prescribing SGLT2 Inhibitors in Patients With CKD: Expanding Indications and Practical Considerations. *Kidney International Reports*, 0(0).
<https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.04.094>
- [122] Skrabic, R., Kumric, M., Vrdoljak, J., Rusic, D., Skrabic, I., Vilovic, M., Martinovic, D., Duplancic, V., Ticinovic Kurir, T., & Bozic, J. (2022). SGLT2 Inhibitors in Chronic Kidney Disease: From Mechanisms to Clinical Practice. *Biomedicines*, 10(10), 2458. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102458>
- [123] Gérard, A. O., Laurain, A., Guillaume Favre, Milou-Daniel Drici, & Esnault, V. (2022). Activation of the Tubulo-Glomerular Feedback by SGLT2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes and Advanced Chronic Kidney Disease: Toward the End of a Myth? *Diabetes Care*, 45(10), e148–e149.
<https://doi.org/10.2337/dc22-0921>
- [124] Nelinson, D. S., Sosa, J. M., & Chilton, R. J. (2021). SGLT2 inhibitors: a narrative review of efficacy and safety. *Journal of Osteopathic Medicine*, 121(2), 229–239. <https://doi.org/10.1515/jom-2020-0153>
- [125] Packer, M. (2020). Mechanisms Leading to Differential Hypoxia-Inducible Factor Signaling in the Diabetic Kidney: Modulation by SGLT2 Inhibitors and Hypoxia Mimetics. *American Journal of Kidney Diseases*. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.04.016>
- [126] Kanduri, S. R., Kovvuru, K., Hansrivijit, P., Thongprayoon, C., Vallabhajosyula, S., Pivovarova, A. I., Chewcharat, A., Garla, V., Medaura, J., & Cheungpasitporn, W. (2020). SGLT2 Inhibitors and Kidney Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease. *Journal of Clinical Medicine*, 9(9), 2723.
<https://doi.org/10.3390/jcm9092723>
- [127] Dekkers, C. C. J., Petrykiv, S., Laverman, G. D., Cherney, D. Z., Gansevoort, R. T., & Heerspink, H. J. L. (2018). Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 20(8), 1988–1993. <https://doi.org/10.1111/dom.13301>
- [128] Tang, L., Wu, Y., Tian, M., Sjöström, C. D., Johansson, U., Peng, X.-R., Smith, D. M., & Huang, Y. (2017). Dapagliflozin slows the progression of the renal and liver fibrosis associated with type 2 qdiabetes. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 313(5), E563–E576.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00086.2017>

- [129] Scholtes, R. A., Muskiet, M. H. A., van Baar, M. J. B., Hesp, A. C., Greasley, P. J., Karlsson, C., Hammarstedt, A., Arya, N., van Raalte, D. H., & Heerspink, H. J. L. (2020). Natriuretic Effect of Two Weeks of Dapagliflozin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes and Preserved Kidney Function During Standardized Sodium Intake: Results of the DAPASALT Trial. *Diabetes Care*, 44(2), 440–447. <https://doi.org/10.2337/dc20-2604>
- [130] Kristensen, S. L., Docherty, K. F., Jhund, P. S., Bengtsson, O., Demets, D. L., Inzucchi, S. E., Kober, L., Kosiborod, M. N., Langkilde, A. M., Martinez, F. A., Ponikowski, P., Sabatine, M. S., Sjostrand, M., Solomon, S. D., & McMurray, J. J. V. (2020). Dapagliflozin reduces the risk of hyperkalaemia in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a secondary analysis DAPA-HF. *European Heart Journal*, 41(Supplement_2). <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.0939>
- [131] Armour, S. L., Frueh, A., & Knudsen, J. G. (2022). Sodium, Glucose and Dysregulated Glucagon Secretion: The Potential of Sodium Glucose Transporters. *Frontiers in Pharmacology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.837664>
- [132] Heerspink, H. J. L., Stefánsson, B. V., Correa-Rotter, R., Chertow, G. M., Greene, T., Hou, F.-F., Mann, J. F. E., McMurray, J. J. V., Lindberg, M., Rossing, P., Sjöström, C. D., Toto, R. D., Langkilde, A.-M., & Wheeler, D. C. (2020). Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*, 383(15). <https://doi.org/10.1056/nejmoa2024816>
- [133] Chertow, G. M., Correa-Rotter, R., Vart, P., Jongs, N., McMurray, J. J. V., Rossing, P., Langkilde, A. M., Sjöström, C. D., Toto, R. D., Wheeler, D. C., & Heerspink, H. J. L. (2023). Effects of Dapagliflozin in Chronic Kidney Disease, With and Without Other Cardiovascular Medications: DAPA-CKD Trial. *Journal of the American Heart Association*, 12(9). <https://doi.org/10.1161/jaha.122.028739>
- [134] Chertow, G. M., Vart, P., Jongs, N., Toto, R. D., Gorris, J. L., Hou, F. F., McMurray, J. J. V., Correa-Rotter, R., Rossing, P., Sjöström, C. D., Stefánsson, B. V., Langkilde, A. M., Wheeler, D. C., Heerspink, H. J. L., & DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. (2021). Effects of Dapagliflozin in Stage 4 Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 32(9), 2352–2361. <https://doi.org/10.1681/ASN.2021020167>
- [135] Jhund, P. S., Solomon, S. D., Docherty, K. F., Heerspink, H. J. L., Anand, I. S., Böhm, M., Chopra, V., de Boer, R. A., Desai, A. S., Ge, J., Kitakaze, M., Merkley, B., O'Meara, E., Shou, M., Tereshchenko, S., Verma, S., Vinh, P. N., Inzucchi, S. E., Køber, L., & Kosiborod, M. N. (2021). Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation*, 143(4), 298–309. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.050391>
- [136] Mahaffey, K. W., Jardine, M. J., Bompont, S., Cannon, C. P., Neal, B., Heerspink, H. J. L., Charytan, D. M., Edwards, R., Agarwal, R., Bakris, G., Bull, S., Capuano, G., de Zeeuw, D., Greene, T., Levin, A., Pollock, C., Sun, T., Wheeler, D. C., Yavin, Y., & Zhang, H. (2019). Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease in Primary and Secondary Cardiovascular Prevention Groups. *Circulation*, 140(9), 739–750. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.042007>
- [137] Packer, M., Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Pocock, S. J., Carson, P., Januzzi, J., Verma, S., Tsutsui, H., Brueckmann, M., Jamal, W., Kimura, K., Schnee, J., Zeller, C., Cotton, D., Bocchi, E., Böhm, M., Choi, D.-J.,

Chopra, V., & Chuquiure, E. (2020). Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, 383(15). <https://doi.org/10.1056/nejmoa2022190>

Anexos

Anexo 1. Cartaz dedicado ao Dia Mundial Sem Tabaco



Anexo 2. Cartaz dedicado ao rastreio de hipertensão arterial



Anexo 3. Panfleto sobre hipertensão arterial para entregar aos utentes



O QUE É A HIPERTENSÃO ARTERIAL?

A hipertensão arterial ocorre quando a pressão sanguínea está mais elevada do que normal, exercendo uma pressão excessiva na parede das artérias.

A hipertensão arterial é diagnosticada quando os valores da:

- > pressão sistólica ≥ 135 mmHg
- > pressão diastólica ≥ 85 mmHg



QUAIS SÃO OS SINTOMAS?

A hipertensão arterial é, normalmente, uma doença silenciosa. Porém, pode despoletar alguns sintomas, tais como:

- Dores de cabeça;
- Falta de ar;
- Dor no peito;
- Aumento dos batimentos cardíacos;
- Tonturas;
- Zumbidos;
- Náuseas;
- Alterações na visão.

COMO EVITAR?



Diminua o consumo de sal



Faça exercício físico



Tenha uma alimentação saudável e variada



Diminua o consumo de álcool



Não fume



Tenha bons hábitos de sono



QUAIS SÃO AS COMPLICAÇÕES?

- Insuficiência cardíaca;
- AVC;
- Falha cardíaca;
- Insuficiência renal;
- Perda de visão;
- Ataque cardíaco.



SABIA QUE...?

- A pressão arterial tende a aumentar com a idade;
- Hipertensão arterial é mais provável quando há histórico familiar;
- Em Portugal, estima-se que a prevalência de hipertensão arterial seja de cerca de 42%.
- Das pessoas com hipertensão arterial, apenas 11,2% estão controlados.

É fundamental estar atento, medindo a pressão arterial regularmente!



O seu farmacêutico está sempre disposto a ajudar!



Anexo 4. Cartão para registo de valores de pressão arterial

Nome: _____

Valores tensão arterial

Data	Tensão máxima	Tensão mínima	Pulso

Valores de referência

- Tensão máxima ≤ 135 mmHg
- Tensão mínima ≤ 85 mmHg
- Pulso: 60 a 100 bpm



Farmácia d'Arrábida
Pinheiro Manso

U.PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Anexo 5. Cartão para registo dos valores de medição de parâmetros bioquímicos



Valores de referência

Pressão arterial

- Pressão máxima ≤ 135 mmHg
- Pressão mínima ≤ 85 mmHg
- Pulso: 60 - 100 bpm

Glicemia

- Em jejum: > 70 mg/dL e < 100 mg/dL
- Pós-pandrial: < 140 mg/dL

Colesterol total

- < 190 mg/dL

HDL

- Mulheres: > 45 mg/dL
- Homens: > 40 mg/dL

Triglicerídeos

- Em jejum: < 150 mg/dL

Ácido úrico

- Mulheres: 2,4 - 6,0 mg/dl;
- Homens: 3,4 - 7,0 mg/dl



**Farmácia
d'Arrábida**

Parâmetros Bioquímicos



Data	Pressão arterial	Glicemia	Colesterol total	HDL	Triglicerídeos	Ácido úrico

Anexo 6. Questionário relativo ao rastreio de hipertensão arterial



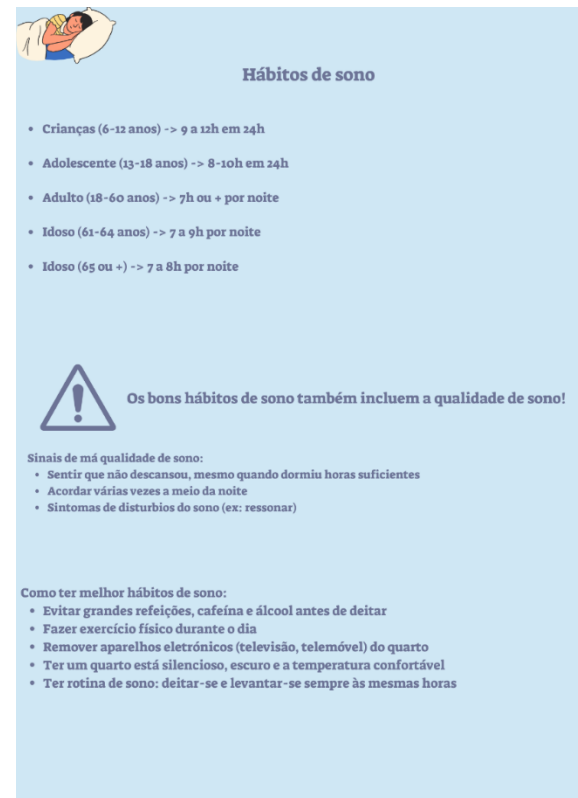
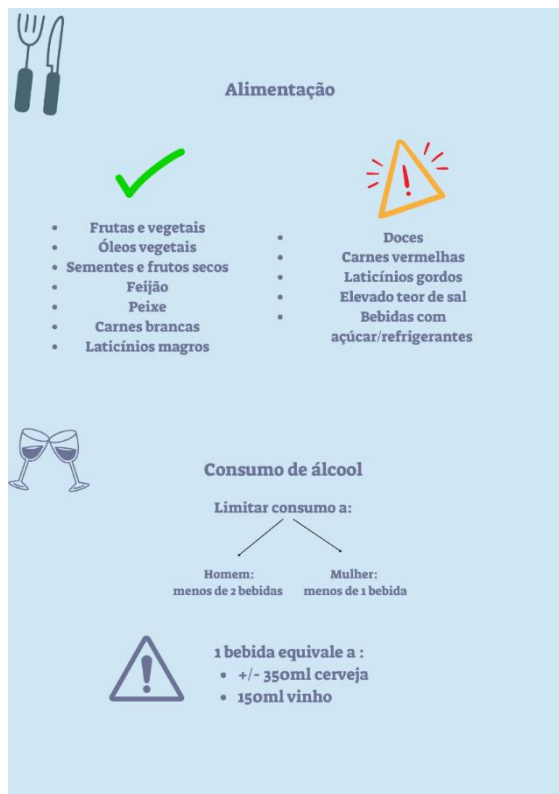
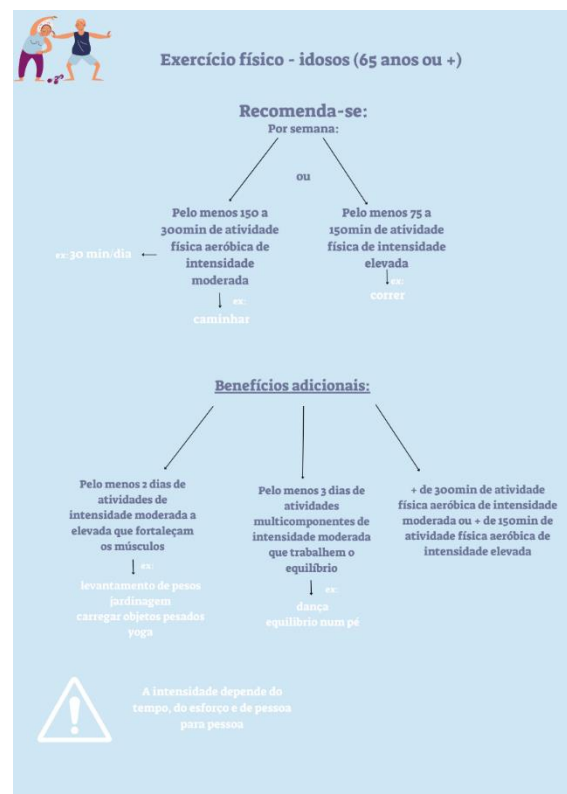
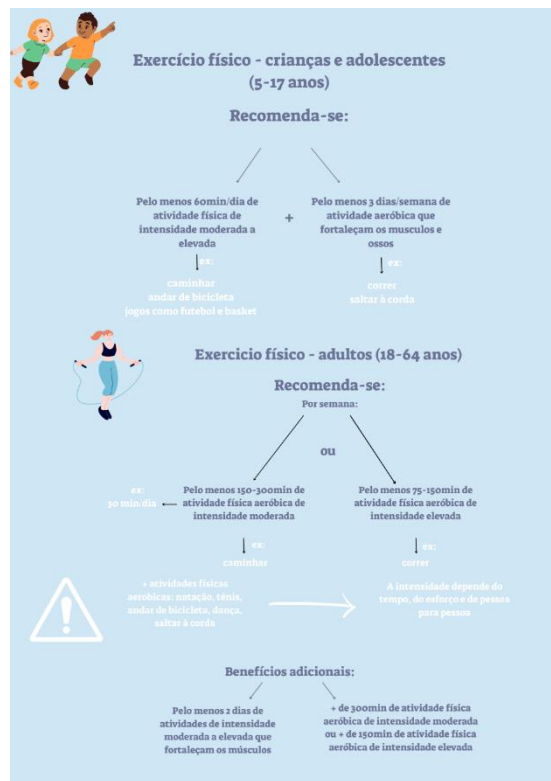
Questionário

Nome: _____

Idade: _____

- Toma alguma medicação para a tensão?
☒ ☐
- Pratica exercício físico? (*)
☒ ☐
- Tem antecedentes familiares com hipertensão arterial?
☒ ☐
- É fumador?
☒ ☐
- Consome álcool com frequência? (*)
☒ ☐
- Tem bons hábitos alimentares? (*)
☒ ☐
- Tem bons hábitos de sono? (*)
☒ ☐

Anexo 7. Guidelines de apoio ao questionário relativo ao rastreio de hipertensão arterial



Anexo 8. PowerPoint relativo à formação interna sobre o tema A



Suplementação de ômega-3 no espetro de autismo

Formação interna



Índice

01

O que é o espectro de
autismo?

02

Fisiopatologia e
etiologia

03

Diagnóstico

04

Abordagens
terapêuticas

05

Ômega-3 no autismo

06

Conclusão



O que é o espectro de autismo?

-> Perturbação a nível do neurodesenvolvimento, podendo ser expressa por:

- Défices na comunicação e interação social;
- Comportamentos e atividades restritas e repetitivas.

-> As necessidades destes pacientes variam muito, desde serem completamente independentes até necessitarem de apoio substancial.

-> Segundo a OMS, 1 em cada 100 crianças apresenta a síndrome do espectro de autismo.



Etiologia e fisiopatologia



Diagnóstico

Segundo os critérios DSM-V, para o diagnóstico de síndrome de espectro de autismo, é necessária a presença dos três défices de comunicação e interação social, mais pelo menos dois tipos de restrição/comportamentos repetitivos.

Défices persistentes na comunicação e interação social em diversos contextos	Padrões repetitivos de comportamento, interesses ou atividades
Défices na reciprocidade social-emocional	Movimentos motores, uso de objetos ou discurso repetitivos e estereotipados
Défices na comunicação não-verbal utilizados para interação social	Insistência no mesmo, aderência inflexível a rotinas, ou padrões ritualizados de comportamentos verbal ou não verbal
Défices no desenvolvimento, manutenção e compreensão de relações	Interesses altamente restritos e fixos
	Hiper ou hipo reatividade a estímulos sensoriais ou interesse incomum por aspetos sensoriais do ambiente

Abordagens terapêuticas

Risperidona

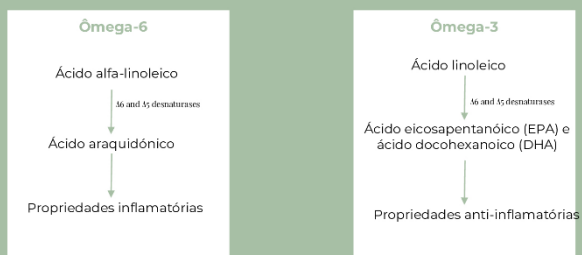
Antipsicótico de 2ª geração.
Aprovado para o tratamento da irritabilidade em crianças de 5-16 anos.

Aripripazol

Antipsicótico atípico.
Aprovado para o tratamento da irritabilidade em crianças de 6-17 anos.

! Efeitos secundários

O que são os ácidos gordos polinsaturados?



Como é que o ômega-3 atua no autismo?

-> Evidências demonstraram níveis baixos de ômega-3 nos pacientes com a síndrome do espectro de autismo. Assim, a suplementação pode ser benéfica, atuando a vários níveis.



Conclusão

- Estudo realizado com suplementação com 180mg EPA + 120mg DHA demonstrou melhorias de comportamentos estereotipados e comunicação social.
- É necessário mais evidências científicas para comprovar a correlação benéfica entre suplementação com ômega-3 e a síndrome do espectro de autismo.
- O farmacêutico apresenta um papel essencial no aconselhamento de suplementos alimentares, podendo estes ser uma alternativa a tratamentos que apresentam diversos efeitos adversos.

Bibliografia

- Mughal, S., Faizy, R. M., & Saadabadi, A. (2021). Autism Spectrum Disorder. PubMed; StatPearls Publishing.
- Hodges, H., Feilko, C., & Soanes, N. (2020). Autism spectrum disorder: Definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. *Translational Pediatrics*, 9(1), 555–565. <https://doi.org/10.21037/tp.2019.09.09>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2022, December 9). What is autism spectrum disorder? Centers for Disease Control and Prevention.
- Landa, R. J., Holman, K. C., & Garrett-Mayer, E. (2007). Social and communication development in toddlers with early and later diagnosis of autism spectrum disorders. *Archives of General Psychiatry*, 64(7), 853–864.
- World Health Organization. (2023, March 29). Autism Spectrum Disorders. Who.int; World Health Organization: WHO.
- Oliveira, G. (2005). Epidemiologia do autismo em Portugal: Um estudo de prevalência da perturbação do espectro do autismo e de caracterização de uma amostra populacional de idade escolar. Coimbra: Universidade de Coimbra
- Al-Dewik, N. I. (2020). Risk factors diagnosis prognosis and treatment of autism. *Frontiers in Bioscience*, 25(9), 1682–1717. <https://doi.org/10.2741/4873>
- Pardo, C. A., & Eberhart, C. G. (2007). The Neurobiology of Autism. *Brain Pathology*, 17(4), 434–447.
- Sauer, A. K., Stanton, J. E., Hans, S., & Grubucker, A. M. (2021). Autism Spectrum Disorders: Etiology and Pathology (A. M. Grubucker, Ed.). PubMed; Exon Publications.



Bibliografia

- Modabbernia, A., Velthorst, E., & Reichenberg, A. (2017). Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Molecular Autism*, 8(1).
- Rylaarsdam, L., & Guemez-Gamboa, A. (2019). Genetic causes and modifiers of autism spectrum disorder. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13(13). <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00385>
- Won, H., Mah, W., & Kim, E. (2013). Autism spectrum disorder causes, mechanisms, and treatments: focus on neuronal synapses. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 6.
- Fowle, G., Cohen, N., & Ming, X. (2018). The Perturbance of Microbiome and Gut-Brain Axis in Autism Spectrum Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(8), 2251.
- Magistris, L., Familiari, V., Pascotto, A., Sapone, A., Froli, A., Iardino, P., Carteni, M., De Rosa, M., Francavilla, R., Riegler, G., Militeri, R., & Bravaccio, C. (2010). Alterations of the Intestinal Barrier in Patients With Autism Spectrum Disorders and in Their First-degree Relatives. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 51(4), 418–424.
- Al-Ayadi, L., Zayed, N., Bhat, R. S., Moubayed, N. M. S., Al-Muammar, M. N., & El-Ansary, A. (2021). The use of biomarkers associated with leaky gut as a diagnostic tool for early intervention in autism spectrum disorder: a systematic review. *Gut Pathogens*, 13(1).
- Srikanth, P., & Mohajeri, M. H. (2019). The Possible Role of the Microbiota-Gut-Brain-Axis in Autism Spectrum Disorder. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(9), 2115.



Bibliografia

- Fattorusso, A., Di Genova, L., Dell'Isola, G., Mencaroni, E., & Esposito, S. (2019). Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. *Nutrients*, 11(3), 521.
- Wong, R. S. Y. (2022). Neuroinflammation in autism spectrum disorders: potential target for mesenchymal stem cell-based therapy. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, 58(1).
- Eissa, N., Sadeq, A., Sasse, A., & Sadek, B. (2020). Role of Neuroinflammation in Autism Spectrum Disorder and the Emergence of Brain Histaminergic System. Lessons Also for BPSD? *Frontiers in Pharmacology*, 11, 886.
- Matta, S. M., Hill-Yardin, E. L., & Crack, P. J. (2019). The influence of neuroinflammation in Autism Spectrum Disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, 79, 75–90.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2015). Screening and Diagnosis of Autism Spectrum Disorder. Centers for Disease Control and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention.
- Autism Speaks. (2019). Learn the Signs of Autism | Autism Speaks. Autism Speaks
- Autism Speaks. (2013). Autism diagnosis criteria: DSM-5. Autism Speaks.
- Al-Beltagi, M. (2021). Autism medical comorbidities. *World Journal of Clinical Pediatrics*, 10(3), 15–28. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v10.i3.15>
- Gesundheit, B., Rosenzweig, J. P., Naor, D., Lerner, B., Zachor, D. A., Procházka, V., Melamed, M., Krist, D. A., Steinberg, A., Shulman, C., Hwang, P., Koren, G., Wallfisch, A., Passweg, J. R., Snowden, J. A., Tamouza, R., Leboyer, M., Farge-Bancel, D., & Ashwood, P. (2013). Immunological and autoimmune considerations of Autism Spectrum Disorders. *Journal of Autoimmunity*, 44, 1–7.



Bibliografia

- Madra, M., Ringel, R., & Margolis, K. G. (2021). Gastrointestinal Issues and Autism Spectrum Disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 44(1), 69–81.
- LeClerc, S., & Easley, D. (2015). Pharmacological therapies for autism spectrum disorder: a review. *P & T : A Peer-Reviewed Journal for Formulary Management*, 40(6), 389–397.
- Mano-Sousa, B. J., Pedrosa, A. M., Alves, B. C., Galduróz, J. C. F., Belo, V. S., Chaves, V. E., & Duarte-Almeida, J. M. (2021). Effects of Risperidone in Autistic Children and Young Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Current Neuropharmacology*, 19(4), 538–552.
- Hirsch, L. E., & Pringsheim, T. (2016). Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- RCM de risperidona
- RCM de aripiprazol
- Fieiras, C., Chen, M. H., Escobar Liquitay, C. M., Meza, N., Rojas, V., Franco, J. V. A., & Madrid, E. (2022). Risperidone and aripiprazole for autism spectrum disorder in children: an overview of systematic reviews. *BMJ Evidence-Based Medicine*, 28(1), bmjebm-2021-111804.
- Bent, S., Bertoglio, K., & Hendren, R. L. (2009). Omega-3 Fatty Acids for Autistic Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 39(8), 1145–1154.
- Stachowicz, K. (2023). The role of polyunsaturated fatty acids in neuronal signaling in depression and cognitive processes. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 737, 109555.



Bibliografia

- Rk, S., & Ys, K. (2018, June 15). Omega-3 and omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids: Dietary Sources, Metabolism, and Significance - A Review. *Life Sciences*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29715470/>
- Agostoni, C., Noble, M., Ciappolino, V., Delvecchio, G., Tesei, A., Turolo, S., Crippa, A., Mazzocchi, A., Altamura, C. A., & Brambilla, P. (2017). The Role of Omega-3 Fatty Acids in Developmental Psychopathology: A Systematic Review on Early Psychosis, Autism, and ADHD. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(12).
- National Institute of Health. (2017). Office of Dietary Supplements - Omega-3 Fatty Acids. [Nih.gov](https://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcids/).
- Crupi, R., & Cuzzocrea, S. (2022). Role of EPA in Inflammation: Mechanisms, Effects, and Clinical Relevance. *Biomolecules*, 12(2), 242.
- Veselinović, A., Petrović, S., Žikić, V., Subotić, M., Jakovljević, V., Jeremić, N., & Vučić, V. (2021). Neuroinflammation in Autism and Supplementation Based on Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: A Narrative Review. *Medicina*, 57(9), 893. <https://doi.org/10.3390/medicina57090893>
- Stachowicz, K. (2023). The role of polyunsaturated fatty acids in neuronal signaling in depression and cognitive processes. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 737, 109555.
- Cheng, Y.-S., Tseng, P.-T., Chen, Y.-W., Stubbs, B., Yang, W.-C., Chen, T.-Y., Wu, C.-K., & Lin, P.-Y. (2017). Supplementation of omega 3 fatty acids may improve hyperactivity, lethargy, and stereotypy in children with autism spectrum disorders: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Volume 13, 2531–2543.



Bibliografia

- Mazahery, H., Stonehouse, W., Delshad, M., Kruger, M., Conlon, C., Beck, K., & von Hurst, P. (2017). Relationship between Long Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Autism Spectrum Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control and Randomised Controlled Trials. *Nutrients*, 9(2), 155.
- Parletta, N., Niyonsenga, T., & Duff, J. (2016). Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acid Levels and Correlations with Symptoms in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Autistic Spectrum Disorder and Typically Developing Controls. *PLOS ONE*, 11(5), e0156432.
- Chang, J. P.-C., & Su, K.-P. (2020). Nutritional Neuroscience as Mainstream of Psychiatry: The Evidence-Based Treatment Guidelines for Using Omega-3 Fatty Acids as a New Treatment for Psychiatric Disorders in Children and Adolescents. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 18(4), 469–483.
- Joffre, C., Rey, C., & Layé, S. (2019). N-3 Polyunsaturated Fatty Acids and the Resolution of Neuroinflammation. *Frontiers in Pharmacology*, 10.
- Brigandì, S., Shao, H., Qian, S., Shen, Y., Wu, B.-L., & Kang, J. (2015). Autistic Children Exhibit Decreased Levels of Essential Fatty Acids in Red Blood Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(12), 10061–10076.
- Mazahery, H., Stonehouse, W., Delshad, M., Kruger, M., Conlon, C., Beck, K., & von Hurst, P. (2017). Relationship between Long Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Autism Spectrum Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control and Randomised Controlled Trials. *Nutrients*, 9(2), 155. <https://doi.org/10.3390/nu9020155>



Bibliografia

- Doaei, S., Bourbour, F., Teymoori, Z., Jafari, F., Kalantari, N., Abbas Torki, S., Ashoori, N., Nemat Gorgani, S., & Gholamalizadeh, M. (2021). The effect of omega-3 fatty acids supplementation on social and behavioral disorders of children with autism: a randomized clinical trial. *Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism*, 27(1), 12–18.
- Scahill, L. D., Kooros, K., Barinaga, R., Brooks, R., Huerta, M., Sterling, L., Wood, J. J., Groskreutz, M., Ingersoll, B., Wainer, A., Quintana, A. F., Spencer, T. D., El-Fishawy, P., Fernandez, T., Staal, W., Deegan, W. T. N., Nevers, M., Motttron, L., Dawson, M., & Robinson, J. (2013). Gilliam Autism Rating Scale (GARS). *Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders*, 1441–1444.
- Amminger, G. P., Berger, G. E., Schäfer, M. R., Klier, C., Friedrich, M. H., & Feucht, M. (2007). Omega-3 Fatty Acids Supplementation in Children with Autism: A Double-blind Randomized, Placebo-controlled Pilot Study. *Biological Psychiatry*, 61(4), 551–553.
- Bravo Oro, A., Navarro-Calvillo, M. E., & Esmer, C. (2014). Autistic Behavior Checklist (ABC) and Its Applications. *Comprehensive Guide to Autism*, 2787–2798.
- Autism and Omega-3: How the Brain is Positively Impacted. (n.d.). www.transformationsnetwork.com. Retrieved August 3, 2023, from





RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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