



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Ana Rita Moreira Ribeiro

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Ana Rita Moreira Ribeiro

Centro Hospitalar Universitário de Santo António

setembro de 2023 a outubro de 2023

Farmácia MAG

novembro de 2023 a março de 2024

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

Orientador: Professora Doutora Lúcia Saraiva

Monitor Farmácia Hospitalar: Dras. Luísa Álvares, Sara Madureira e Sofia Fontes

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Bárbara Peixoto

Abril de 2024

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, dia 5 de abril de 2024

Ana Rita Moreira Ribeiro

Resumo

No âmbito do Estágio, uma Unidade Curricular (UC) que se distingue por ser o culminar de cinco anos de estudo no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto (FFUP), foi desenvolvido o presente Relatório. Efetivamente, este documento descreve as vivências passadas em duas vertentes do domínio farmacêutico, nomeadamente Farmácia Hospitalar e Comunitária. Na realidade, o estágio foi fracionado em duas componentes, a de Farmácia Hospitalar que ocorreu no Centro Hospitalar Universitário de Santo António (CHUdSA) nos meses de setembro e outubro de 2023 e a de Farmácia Comunitária que decorreu na Farmácia MAG entre os meses de novembro e dezembro do mesmo ano prolongando-se até março de 2024.

Este Relatório está dividido em 2 partes. A Parte 1 está bipartida em 2 secções: a Secção A concernente à Farmácia Hospitalar e a Secção B respeitante à Farmácia Comunitária. Já, a Parte 2 é destinada aos 2 temas de desenvolvimento, ambos alusivos a situações que nasceram no panorama de Farmácia Comunitária.

Em primeiro lugar, a Secção A contempla a contextualização do local onde se realizou o estágio, o cronograma do estágio curricular e respetiva explicação das atividades aí concebidas que se intitulam: “Prescrição do antimicrobiano Ceftriaxona/ Avibactam para o tratamento da infeção de um paciente internado na Unidade de Cuidados Intensivos com sépsis”, “Preparação de um medicamento manipulado destinado a uma criança com hipotireoidismo, utilizando comprimidos de levotiroxina”, “Validação de uma prescrição médica para um caso de tuberculose multirresistente num indivíduo com HIV” e “Radioembolização transarterial *versus* Quimioembolização transarterial no tratamento do carcinoma hepatocelular”.

Seguidamente, a Secção B é introduzida da mesma forma que a secção anterior, só que no contexto de Farmácia Comunitária. As atividades aí relatadas são: “Preparação para a colonoscopia”, “Frieira, uma dermatose típica de inverno” e “Aconselhamento de um suplemento alimentar para o cansaço e fadiga psicológicas”. Como material complementar às atividades supramencionadas, a primeira deu origem a dois folhetos, um destinado aos utentes e outro aos profissionais de saúde; a segunda incentivou a realização de um *post* para as redes sociais; e a terceira resultou numa apresentação em formato *PowerPoint* para a concretização de uma formação interna na farmácia.

Na Parte 2 do documento, os temas explanados enquadram-se no plano da componente farmacêutica focada na comunidade e designam-se: “O papel da vitamina D no desenvolvimento do/a lactente/ criança” e “Insuficiência venosa crónica: O papel ativo do farmacêutico no tratamento desta condição patológica”, tendo este último servido como mote para uma formação interna. Estes dois temas surgiram na sequência de diversos atendimentos que abordavam medicamentos, suplementos alimentares ou dispositivos médicos relacionados com as temáticas selecionadas e exploradas.

Agradecimentos

Completado o ciclo de estudos do MICF, não poderia deixar de aproveitar esta ocasião para demonstrar a minha gratidão perante todos aqueles que fizeram parte da minha trajetória académica e contribuíram para a formação do ser humano que sou hoje.

Para começar, um enorme agradecimento à instituição que me acolheu durante estes últimos cinco anos da minha vida, a Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, bem como a todo o pessoal docente e não docente que se cruzou comigo e que, de uma maneira ou de outra, me marcou e cooperou na construção da minha pessoa. Obrigada a todos os professores que me acompanharam, me despertaram o espírito crítico e despoletaram a minha sede incessável pelo conhecimento através das suas aulas e conversas, quer num âmbito formal ou informal. Estou certa de que as aprendizagens que me concederam e os ensinamentos que me forneceram foram, são e serão essenciais para alcançar o sucesso profissional e a conseguir ascender ao ponto, que no presente, almejo. Um agradecimento especial à Professora Doutora Lúcia Saraiva, minha orientadora de estágio, que ao longo do último semestre, sempre se mostrou disponível para avaliar o meu trabalho e, com sensatez, delicadeza e perspicácia, tecer as críticas que considerou pertinentes para levar o presente documento a bom porto.

Agradeço a toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário de Santo António pelo conhecimento rigoroso e diferenciado que me transmitiram e por me demonstrarem o papel vital que o farmacêutico desempenha num hospital; em particular à Diretora Técnica Dra. Patrocínia Rocha e às Farmacêuticas Hospitalares responsáveis pela formação dos estagiários, Dra. Luísa Álvares, Dra. Sara Madureira e Dra. Sofia Fontes, por nunca deixarem de acreditar nos estudantes e na sua vontade de aprender. Presto aqui também uma palavra de agradecimento a toda a equipa da Farmácia MAG pela amabilidade, apreço e ensinamentos diários, dando especial ênfase à Direção Técnica ao encargo da Dra. Maria João Contreiras, bem como à minha monitora de estágio, a Dra. Bárbara Peixoto por incitar em mim a paixão pela profissão e me fascinar todos os dias com o seu brio e profissionalismo. Nunca serão suficientes todas as palavras que possa escrever ou dizer-vos para exprimir a gratidão eterna pela experiência mais inspiradora, neste quase quarto de século, da minha vida.

Aos meus amigos, sobretudo às minhas “tertulianas” um obrigada colossal e arrebatador pela vossa amizade, sensibilidade, por me darem a mão quando mais necessitei e por me consentirem o privilégio de fazerem parte da minha vida.

Os vocábulos a seguir elencados representam o apogeu do meu agradecimento. Como não poderia ser de outra forma, agora dirijo-me ao meu núcleo familiar, pais e irmã, que nunca me deixaram perder o ânimo e foram o meu grande pilar, obrigada, obrigada por todo o apoio, incentivo e amor incondicional. Vocês são a razão da minha existência e a força motriz que me faz querer ser melhor todos os dias. Enfim, obrigada por tudo!

A todos, o meu mais profundo e sincero obrigada!

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos	v
Índice geral	vi
Índice de Figuras/ Tabelas/ Anexos	viii
Lista de Abreviaturas, siglas e acrónimos	ix
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
Secção A - Farmácia Hospitalar	1
1 - Contextualização do estágio curricular	1
2 - Cronograma do estágio curricular e sua explicação	2
3 - Atividades desenvolvidas	4
3.1. Atividade 1 - Prescrição do antimicrobiano Ceftazidima/ Avibactam para o tratamento da infeção de uma paciente internada na Unidade de Cuidados Intensivos com sépsis	4
3.2. Atividade 2 - Preparação de um medicamento manipulado destinado a uma criança com hipotireoidismo, utilizando comprimidos de levotiroxina	6
3.3. Atividade 3 - Validação de uma prescrição médica para um caso de tuberculose multirresistente num indivíduo com HIV	8
3.4. Atividade 4 - Radioembolização transarterial versus Quimioembolização transarterial no tratamento do carcinoma hepatocelular	10
Secção B – Farmácia Comunitária	13
1 - Contextualização do estágio curricular	13
2 - Cronograma do estágio curricular e sua explicação	14
3 - Atividades desenvolvidas	16
3.1. Atividade 1 - Preparação para a colonoscopia	16
3.2. Atividade 2 - Frieira, uma dermatose típica de inverno	18
3.3. Atividade 3 - Aconselhamento de um suplemento alimentar para o cansaço e fadiga psicológicas	20
Parte 2 – Temas de desenvolvimento	23
Tema 1 – O papel da vitamina D no desenvolvimento do/a lactente/ criança	23
1. Introdução	23
2. Vitamina D	23
2.1. Estrutura química, formação e metabolismo da vitamina D	23
2.1.1. Metabolitos da vitamina D e suas características	24
2.2. Fontes de vitamina D	24
2.3. Função da vitamina D	25
2.4. Vitamina D nas grávidas, lactantes e lactentes	26
2.5. Dose de vitamina D diária recomendada	28
2.6. Défice de vitamina D	29

2.6.1. Patologias associadas ao défice de vitamina D	31
2.7. Suplementação de vitamina D	32
2.7.1. Suplementação materna de vitamina D	32
2.7.2. Suplementação de vitamina D no lactente	32
2.8. A vitamina D e as fórmulas de substituição de leite materno.....	35
3. Conclusão	35
Tema 2 - Insuficiência venosa crónica: O papel ativo do farmacêutico no tratamento desta condição patológica.....	36
1. Introdução	36
2. Insuficiência venosa crónica	36
2.1. Fisiopatologia.....	36
2.2. Apresentações clínicas	37
2.3. Estádios	38
2.4. Diagnóstico	38
2.5. Tratamento	40
2.5.1. Terapia de compressão	40
2.5.2. Tratamento farmacológico	41
2.5.2.1. Flavonoides	41
2.5.2.1.1. MPFF	42
2.5.2.1.2. Diosmina	42
2.5.2.1.3. Rutina e seus derivados	43
2.5.2.1.4. Proantocianidinas e Antocianidinas ..	43
2.5.2.1.4.1. Picnogenol	43
2.5.2.2. Cumarina	44
2.5.2.3. Saponinas	44
2.5.2.3.1. Escina	44
2.5.2.4. <i>Ginkgo biloba</i>	44
2.5.2.5. Flebotónicos sintéticos	44
2.5.2.6. Pentoxifilina e Sulodexida	44
3. Conclusão	45
Conclusão global	46
Bibliografia	48
Anexos	56

Índice de Figuras/Tabelas/Anexos

Índice de Tabelas

Tabela 1. Cronograma do estágio curricular em Farmácia Hospitalar nos Serviços Farmacêuticos do CHUdSA.....	2
Tabela 2. Ficha de Preparação da Formulação oral de Levotiroxina.	7
Tabela 3. Prescrição médica de um doente internado no Serviço de Internamento de Infeciologia do CHUdSA.....	8
Tabela 4. Cronograma das atividades desenvolvidas durante o Estágio Curricular na Farmácia MAG.....	14
Tabela 5. Definição de <i>status</i> de vitamina D (Consenso Global)	29
Tabela 6. Classificação CEAP	38
Tabela 7. Índice de Gravidade Clínica Venosa (VCSS)	39
Tabela 8. Quadro resumo das principais categorias de fármacos venoativos.....	41

Índice de Anexos

Anexo 1. Folheto realizado no âmbito da temática “Preparação para a colonoscopia” direcionado aos utentes.....	56
Anexo 2. Folheto realizado no âmbito da temática “Preparação para a colonoscopia” direcionado ao pessoal farmacêutico.....	57
Anexo 3. <i>Post</i> nas redes sociais da Farmácia MAG subordinado ao tema “Frieira, uma dermatose típica de inverno”	58
Anexo 4. Apresentação <i>PowerPoint</i> relativa à formação interna sobre “Suplementos alimentares para o cansaço e fadiga psicológicas”	61
Anexo 5. Apresentação <i>PowerPoint</i> utilizada para a formação interna sobre o tema “Insuficiência venosa crónica: O papel do farmacêutico no tratamento desta condição patológica”	70
Anexo 6. Formações assistidas durante o estágio curricular na Farmácia MAG	81
Anexo 7. Certificado de participação no <i>Workshop</i> “Transformação Digital na Saúde Hospitalar”	81

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

5-HT: 5-hidroxitriptamina

5-HTP: 5-hidroxitriptofano

AAP: American Academy of Pediatrics

AcetilCoA: Acetil-Coenzima A

ALP: *Alcalin Phosphatase* (fosfatase alcalina)

APF: Armazém de Produtos Farmacêuticos

ARA: Atividade Antirraquítica

B. monniera: *Bacopa monniera* L.

BCLC: *Barcelona Clinic Liver Cancer*

BHE: Barreira Hematoencefálica

BPaL/M: *Bedaquiline, Pretomanid, Linezolid*

CAUL: Certificado de Autorização de Utilização do Lote

CEAP: clínica, etiológica, anatómica, fisiopatológica

CFT: Comissão de Farmácia e Terapêutica

CGM: Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães

CHC: Carcinoma Hepatocelular

CHUDSA: Centro Hospitalar Universitário de Santo António

CICA: Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório

CMIN: Centro Materno Infantil do Norte Albino Aroso

CNFT: Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica

CO₂: Dióxido de carbono

COX: Cicloxigenase

DA: Dermatite Atópica

DA: Doença de Alzheimer

DIDDU: Unidade de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

DNA: Ácido desoxirribonucleico

DVC: Doença Venosa Crónica

ECA: enzima de conversão da angiotensina

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*

ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*

ECR: Ensaio Clínico Randomizado

eNOS: Sintetase de óxido nítrico nas células das paredes vasculares

ERC: Enterobacteriácea Resistente a Carbapenemos

ESBLs: β -lactamases de amplo espectro

ESPGHAN: Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição

EUA: Estados Unidos da América

FF: Forma Farmacêutica

FFUP: Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

HDL: *High Density Lipoprotein* (Lipoproteína de alta densidade)

HIV: *Human Immunodeficiency Virus* (Vírus da Imunodeficiência Humana)

HR: O-(β -hidroxietil)-rutosídeos

HSA: Hospital de Santo António

ICAM-1: molécula de adesão intracelular-1

IL: Interleucina

IMC: Índice de Massa Corporal

iNOS: Sintetase de óxido nítrico no núcleo

INR: Internacional Normalized Ratio

IOM: Institute of Medicine

IPC: Bomba de compressão pneumática intermitente

IVC: Insuficiência Venosa Crónica

KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase

LDL: *Low Density Lipoprotein* (Lipoproteína de baixa densidade)

LES: Lúpus Eritematoso Sistémico

M. tuberculosis: *Mycobacterium tuberculosis*

MAF: *Macrophage Activate Factor* (fator ativador de macrófagos)

MICF: Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MMP: Metaloproteinases de matriz

MNSRM: Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MPFF: Fração de flavonoides purificados micronizados

MSRM: Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

NF- κ B: Fator Nuclear kappa B

NO: Óxido nítrico

O₂: Oxigénio

OH: Hidroxilo

OMS: Organização Mundial de Saúde

OXA: Oxacilinase

PBP: *Penicilin Binding Proteins* (proteínas de ligação à penicilina)

PE: Preparação de Medicamentos Estéreis

PEG: Propilenoglicol

PGE₂: Prostaglandina E₂

PGF₂: Prostaglandina F₂

PLA₂: Fosfolipase A₂

PM: Peso Molecular

PNE: Preparação de Medicamentos Não Estéreis

PTH: *Paratiroid Hormone* (Hormona da Paratiroide)

R. rosea: *Rhodiola rosea* L.

RCM: Resumo das Características do Medicamento

RDA: Dose Dietética Recomendada

Redox: Oxidação- redução

REM: *Rapid Eyes Movement*

ROS: *Reactive Oxygen Species* (Espécies Reativas de Oxigênio)

RXR: Recetor X dos Retinoides

SF: Serviços Farmacêuticos

SFH: Serviços Farmacêuticos Hospitalares

SIDA: Síndrome da imunodeficiência adquirida

SN: Sistema Nervoso

SNC: Sistema Nervoso Central

SNS: Sistema Nacional de Saúde

T4: Tiroxina

TACE: Quimioembolização Arterial ou Transarterial

TARE: Radioembolização Transarterial

TARV: Terapêutica Antirretroviral

TB: Tuberculose

TB-IRIS: Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imunológica associada à Tuberculose

TB-MDR: *Multi-Drug Resistant Tuberculosis* (Tuberculose resistentes a múltiplos fármacos)

TG: Triglicerídeos

TNF- α : *Tumor Necrosis Factor α* (Fator de Necrose Tumoral α)

TRPs: Canais de Potencial Recetor Transitório

TVP: Trombose Venosa Profunda

UC: Unidade Curricular

UCI: Unidade de Cuidados Intensivos

UEC: Unidade de Ensaios Clínicos

UFA: Unidade de Farmácia do Ambulatório

UFO: Unidade de Farmácia Oncológica

UI: Unidades Internacionais

UV: Ultravioleta

VCAM-1: molécula de adesão vascular celular-1

VCSS: Índice de Gravidade Clínica Venosa

VDBP: *Vitamin D Binding Protein* (proteína de ligação à vitamina D)

VDR: *Vitamin D Receptor* (Recetor da Vitamina D)

VDRE: *Vitamin D Response Elements* (elementos de resposta à vitamina D)

VDS: Score de Incapacidade Venosa

VEGF: Fator de Crescimento Endotelial Vascular

VSDS: Score de Doença Segmentar Venosa

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1-Contextualização do estágio curricular: Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário de Santo António

O Estágio Curricular iniciou-se com a vertente de farmácia hospitalar, decorrendo nos meses de setembro e outubro de 2023, no Centro Hospitalar Universitário de Santo António (CHUdSA). Este complexo alberga o Hospital de Santo António (HSA), com todas as suas Clínicas, nomeadamente a Clínica de Cirurgia, de Medicina, de Neurociências, de Anestesiologia, Medicina Intensiva e Urgência, de Imagiologia Diagnóstica e de Intervenção e de Genética e Patologia, o Centro Materno Infantil do Norte Albino Aroso e o Hospital Magalhães Lemos. Assim, neste momento, o CHUdSA é constituído por 4 núcleos distintos, mais concretamente pelo HSA, ao qual foi apendido o anteriormente denominado Hospital Joaquim Urbano; pelo Centro Materno Infantil do Norte Albino Aroso (CMIN), que resultou da anexação do Hospital Central Especializado de Crianças Maria Pia com a Maternidade Júlio Dinis; pelo Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães (CGM) e pelo Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório (CICA) (1).

Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) do CHUdSA estão sediados no HSA, no Edifício Neoclássico, piso 0, com exceção da Unidade de Farmácia Oncológica, que se encontra temporariamente localizada num contentor nas imediações, do CMIN, do Ambulatório de Doenças Infetoc contagiosas, da Unidade de Radiofarmácia e do Hospital Magalhães Lemos que também não estão fisicamente neste edifício. Na realidade, estes SFH têm como principal função oferecer o suporte farmacoterapêutico aos utentes em regime de internamento e de ambulatório (hospital de dia, internamento domiciliário e consultas) e, como tal, apresentam total autonomia técnico-científica. Efetivamente, os Serviços Farmacêuticos deste Centro Hospitalar estão divididos por 6 unidades essenciais, designadamente a Unidade de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU), a Unidade de Farmacotecnia (que engloba toda a produção de medicamentos estéreis e não estéreis e de nutrição parentérica), a Unidade de Farmácia Oncológica (UFO), o Armazém de Produtos Farmacêuticos (APF), a Unidade de Ensaio Clínicos (UEC) e a Unidade de Farmácia do Ambulatório (UFA). Para além destas, ainda existem outras unidades anexadas aos SFH, como é o caso da Unidade de Radiofarmácia, do CMIN, do Ambulatório de Doenças Infetoc contagiosas e do Hospital Magalhães Lemos. Por outro lado, o Sistema de Gestão de Qualidade e a Farmacovigilância, bem como a Formação são processos que estão subjacentes a todos os setores dos SF. Com efeito, todas as secções supracitadas e os recursos humanos que nelas intervêm estão sob a direção técnica da Farmacêutica Dra. Patrocínia Rocha. Aliás, a equipa é constituída por Farmacêuticos, Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica, Técnicos Auxiliares de Saúde e Assistentes Técnicos.

No que concerne ao estágio, a sua programação esteve ao encargo de três Farmacêuticas Hospitalares, a Dra. Luísa Álvares, a Dra. Sara Madureira e a Dra. Sofia Fontes, que também fizeram o acompanhamento e orientação a par com a restante corporação responsável pelos distintos setores com os quais tive a oportunidade de contactar ao longo do período que estive em estágio nos Serviços Farmacêuticos (SF) do CHUdSA. Para efeitos laborais, o horário praticado foi das 9h às 16h dos dias úteis dos dois meses anteriormente mencionados.

2-Cronograma do estágio curricular e sua explicação

Na *Tabela 1* estão elencadas as unidades dos SFH pelas quais passei e em que intervalos de tempo.

Tabela 1: Cronograma do estágio curricular em Farmácia Hospitalar nos Serviços Farmacêuticos do CHUdSA.

Semana 1	11 a 15 de setembro	DIDDU
Semana 2	18 a 22 de setembro	Farmacotecnia
Semana 3	25 a 29 de setembro	UFA
Semana 4	2 e 6 de outubro	CMIN
	3 de outubro	Sistema de Gestão de Qualidade
	4 de outubro	Ambulatório de Doenças Infetocontagiosas/ Farmacovigilância
Semana 5	9 de outubro	APF
	10 de outubro	Radiofarmácia
	11 e 12 de outubro	UEC
Semana 6	16 a 20 de outubro	UFO
Semana 7	23 a 30 de outubro	Reconciliação da Medicação/ Atividades/ Relatório

Num primeiro momento, o estágio nos SFH do CHUdSA iniciou-se com uma breve exposição feita pela Dra. Patrocínia Rocha que mostrava as competências e valências dos SF deste Centro Hospitalar. Em seguida, conheci as instalações dos SFH através de uma pequena visita guiada. Posteriormente, iniciei o estágio na DIDDU cuja principal função do farmacêutico consiste na validação da prescrição médica, que inclui medicação e produtos de saúde, como material de penso e nutrição parentérica. Aliás, também é nesta unidade que se faz a dispensa de hemoderivados e de estupefacientes, no entanto, estes dois grupos de medicamentos requerem o preenchimento do Anexo X (2), no caso dos estupefacientes, e do impresso 1804, de requisição/ distribuição/ administração no caso dos medicamentos derivados do sangue (3), já que estes apresentam um circuito próprio/especial. Importa também referir que no caso dos hemoderivados, este formulário permite rastrear os lotes utilizados (CAUL) (4). De seguida, integrei a equipa da Unidade de Farmacotecnia. Na verdade, esta é composta por dois setores: preparação de medicamentos estéreis (PE) e preparação de medicamentos não estéreis (PNE). Esta unidade tem como principal função colmatar as lacunas existentes no mercado, ou seja, o papel do farmacêutico consiste em dar resposta às necessidades dos doentes que, por algum motivo, não conseguem aderir à terapêutica instituída pelo médico ou o medicamento prescrito não é fabricado pela Indústria Farmacêutica. Assim, o propósito basilar desta unidade é a personalização da terapêutica. Efetivamente, na PE tive a oportunidade de ver a preparação individualizada de misturas de nutrição parentérica, a preparação de colírios, injetáveis, bem como o fracionamento de fármacos para administração intravítrea. Neste setor, a manutenção da esterilidade (técnica assética) é essencial, pelo que é importante ter instalações e material adequados que a assegurem, como uma câmara de fluxo laminar no interior de uma sala limpa com pressão positiva, equipamento de proteção individual, como luvas, máscara, bata, touca e protetores de calçado. No que concerne às misturas de nutrição parentérica, é crucial fazer os controlos gravimétrico e microbiológico e o correto embalamento e rotulagem da preparação (controlo de qualidade). Por outro lado, no setor PNE tive a oportunidade de observar a preparação de cápsulas de várias substâncias ativas, de soluções e suspensões orais. Para todas estas formulações é primordial fazer o controlo de qualidade, através do ensaio de uniformidade de massa para as cápsulas, e propriedades organoléticas e pH para as soluções e suspensões. Outra das competências do farmacêutico nesta unidade é a elaboração das fichas de preparação e a libertação do lote de cada um dos medicamentos preparados. A UFA é a unidade dos SFH responsável pela dispensa da

medicação hospitalar de forma totalmente comparticipada aos doentes abrangidos pela legislação em vigor (5, 6) ou deliberação emitida pelo CHUdSA, em regime de ambulatório, de modo que estes utentes possam fazer a sua terapêutica de forma contígua no seu domicílio. Para além disso, é da incumbência do farmacêutico prestar informação e aconselhamento para que haja um uso racional do medicamento, bem como validar a prescrição médica e fazer a monitorização da terapêutica, confirmando a adesão à terapêutica de cada utente. No CMIN, presenciei tanto a validação de prescrições médicas como a dispensa de medicação em ambulatório, em tudo muito semelhantes às unidades DIDDU e UFA do HSA, contudo para uma população pediátrica e do Serviço de Ginecologia. Relativamente ao Sistema de Gestão de Qualidade que se encontra sob a tutela da Norma Portuguesa EN ISO 9001:2015, faz parte das funções do farmacêutico fazer cumprir todas as premissas elencadas na mesma (7). De facto, foi-me providenciada uma apresentação sobre o tema que me elucidou sobre aspetos relacionados com a Gestão da Qualidade e a sua importância no ambiente hospitalar, mais concretamente na preparação de medicamentos manipulados. Já no Ambulatório de Doenças Infetoc contagiosas, assisti à dispensa de medicamentos antirretrovirais, contra as hepatites A, B e C e antituberculosos acompanhada da informação necessária para a utilização apropriada de cada medicamento. Por fim, fui advertida para a relevância que a Farmacovigilância detém, designadamente no que diz respeito à notificação das reações adversas às autoridades competentes e as repercussões que daí podem surgir, como a remoção de um medicamento do mercado, alterações ao RCM (Resumo das Características do Medicamento) do medicamento, entre outros. No APF, as principais tarefas do farmacêutico baseiam-se na aquisição de medicamentos e produtos de saúde através da Indústria Farmacêutica, de modo a suprir as necessidades do CHUdSA. É fundamental garantir que todos os produtos adquiridos cumprem os requisitos de qualidade e que são encomendados nas quantidades adequadas, de modo a assegurar que as exigências (condições físicas, de temperatura e humidade controladas e monitorizadas) da instituição são satisfeitas (gestão de *stocks*: sistema de *kanbans*), e a um custo baixo, tendo em vista a sustentabilidade da mesma. O armazenamento também é um pilar para este setor, já que se este aprovisionamento não for feito corretamente pode haver deterioração da medicação e dos produtos de saúde, prejuízos para a entidade financiadora e, sobretudo para a saúde dos utentes. Para além disso, este armazém realiza a distribuição clássica dos mesmos. Na radiofarmácia, o papel do farmacêutico incide na preparação de radiofármacos, no respetivo controlo de qualidade e na laboração de ordens de preparação dos mesmos. O Serviço de Medicina Nuclear utiliza radiofármacos como meio de diagnóstico ou de tratamento de certas patologias neoplásicas. Na UEC, os farmacêuticos gerem o circuito do medicamento experimental, desde a sua receção, acondicionamento, preparação e dispensa até à sua devolução. A Lei nº. 21/2014, de 16 de abril (8) rege esta unidade e as Boas Práticas Clínicas (9) também são uma obrigatoriedade deste setor. Na UFO, o farmacêutico valida a prescrição médica de ciclos de quimioterapia, emite as ordens de preparação, bem como a respetiva libertação do lote. Esta medicação, pelo seu caráter citotóxico, é manipulada em câmara de fluxo laminar vertical com extração total (10) dentro de uma sala limpa com pressão negativa, de modo a proteger os operadores que participam no manuseamento destes fármacos. Quanto ao projeto da Reconciliação da Medicação que se realiza nos pontos de transição do doente (admissão, alta), trata-se de uma iniciativa pioneira no CHUdSA que tem como objetivo evitar discrepâncias, nomeadamente duplicações, omissões ou doses inadequadas, promovendo a adesão à terapêutica e evitando erros de medicação (11-13).

3-Atividades desenvolvidas

3.1. Atividade 1 - Prescrição do antimicrobiano Ceftazidima/ Avibactam para o tratamento da infeção de uma paciente internada na Unidade de Cuidados Intensivos com sépsis

Contextualização:

A Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT) desempenha inúmeras funções, das quais se destacam: a elaboração de protocolos de utilização de medicamentos, a criação e aprovação de critérios de utilização de medicamentos e a monitorização do cumprimento dos mesmos, bem como a emissão de deliberações relacionadas com a utilização de medicamentos no Sistema Nacional de Saúde (SNS) (14).

Para além da CNFT, existem outras organizações, nomeadamente Comissões de Farmácia e Terapêutica (CFT) próprias das entidades hospitalares. Por exemplo, o CHUdSA dispõe de uma CFT que emite deliberações quanto ao uso de certos medicamentos, como é o caso da associação dos antibacterianos Ceftazidima e Avibactam. De facto, o medicamento que contém estes dois antibióticos só pode ser administrado sob determinadas condições, de modo a haver um controlo do risco da emergência de resistências bacterianas em ambiente hospitalar, bem como a poder garantir a sustentabilidade financeira da instituição, já que se trata de um medicamento com um custo bastante elevado.

Desenvolvimento:

A sépsis trata-se de uma infeção sistémica grave que envolve a falência de órgãos, com consequente risco de vida, provocada pela resposta inadequada (e descontrolada) do organismo à mesma. Aliás, ao longo dos anos o conceito de sépsis tem sofrido diversas mutações, com efeito a definição mais atual e aceite pela comunidade médico-científica declara-a como uma “disfunção orgânica, potencialmente fatal, causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infeção” (15-18). De acordo com as *guidelines* mais recentemente publicadas, o diagnóstico atempado desta condição fisiopatológica é fulcral, uma vez que a sépsis não é apenas um processo de resposta inflamatória sistémica ou um mero distúrbio imunológico, mas também encerra um conjunto de alterações na funcionalidade de múltiplos órgãos. Além disso, tanto a nível celular como molecular, a sépsis engloba uma enorme complexidade, nomeadamente um desequilíbrio na resposta à inflamação, disfunção imunológica, dano mitocondrial, coagulopatia, anormalidades da rede imunológica neuroendócrina, *stress* do retículo endoplasmático, autofagia entre outros processos fisiopatológicos que, em última instância, levam à disfunção orgânica (17). Na realidade, é perentória a atuação imediata num caso destes, visto que sem uma intervenção rápida e eficaz, as taxas de mortalidade podem facilmente ultrapassar os 30-35% (15). De facto, a estratégia a adotar num paciente com sépsis abrange três vertentes de tratamento, nomeadamente o controlo da infeção subjacente, a estabilização hemodinâmica e a modulação da resposta do hospedeiro (15).

Para este caso em concreto, de um doente internado na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) do CHUdSA, a terapêutica instituída para a erradicação da infeção foi Ceftazidima/ Avibactam (medicamento de uso exclusivo hospitalar). A escolha desta antibioterapia teve por base vários parâmetros cujo seu cumprimento é obrigatório para a administração deste conjunto de fármacos neste tipo de quadros clínicos. Em primeiro lugar, foi detetada e documentada a presença de uma infeção grave (sépsis), de seguida procedeu-se à identificação microbiológica de uma enterobactéria resistente a carbapenemos (ERC) e sensível a Ceftazidima + Avibactam. Ademais, todos estes critérios relativos à bactéria em questão foram verificados através de um antibiograma que demonstrou que esta era resistente a todos os antibióticos exceto à combinação eleita.

Relativamente ao antimicrobiano supracitado, este é composto pela ceftazidima que é uma cefalosporina de 3^a geração de largo espectro e pelo avibactam, um inibidor de β -lactamases (19, 20). Efetivamente, a ceftazidima possui ação bactericida pelo mecanismo de ligação às proteínas de ligação à penicilina (PBP) que faz com que a síntese de peptidoglicanos seja interrompida e consequentemente, com que a síntese da parede celular bacteriana cesse, sendo farmacologicamente ativa num grande número de *Enterobacteriaceae* (20). Por outro lado, o avibactam é um inibidor reversível de β -lactamases não β -lactâmico, que atua através do estabelecimento de uma ligação covalente com a serina do centro ativo da β -lactamase que, posteriormente se separa da molécula e lhe permite restituir a sua estrutura original, dado que não ocorre a hidrólise da enzima (19). Este não exibe atividade antibiótica *per si*, todavia potencia a atividade da ceftazidima (sinergismo) (20). Não obstante, o avibactam inibe as β -lactamases das classes A e C de Ambler e algumas da classe D (19, 20). O espectro da Ceftazidima/Avibactam alberga cerca de 95% dos isolados de *Pseudomonas aeruginosa* e mais de 99% das enterobactérias, incluindo estirpes portadoras de β -lactamases de amplo espectro (ESBLs), carbapenemases KPC e OXA-48 e enzimas AmpC (19).

Conclusão:

Posto isto, o farmacêutico desempenha um papel crucial na validação da prescrição médica de imensos fármacos, nomeadamente naquela que foi previamente abordada, dado que para além de ter de considerar a parte burocrática e respeitante à legislação em vigor, também é da sua competência ter em linha de conta todos os assuntos pertinentes relacionados com a segurança e qualidade da terapêutica implementada a cada doente.

3.2. Atividade 2 - Preparação de um medicamento manipulado destinado a uma criança com hipotireoidismo, utilizando comprimidos de levotiroxina

Contextualização:

A levotiroxina sódica é um sal de sódio da hormona tiroideia tiroxina (T4) utilizado para o fabrico de comprimidos de levotiroxina. A T4 obtida por síntese química é muito semelhante à hormona produzida pela tiroide. Na realidade, esta substância ativa tem utilização na terapia de substituição para casos de hipotireoidismo congénito ou adquirido em crianças, entre outras indicações terapêuticas. Para além disso, a dose desta substância ativa deve ser cuidadosamente ajustada tendo em conta múltiplos fatores, nomeadamente a sua estreita janela terapêutica, o peso corporal, a patologia em causa, a resposta clínica do paciente, assim como a análise dos parâmetros laboratoriais obtidos durante a monitorização da terapêutica (21, 22).

Num computo geral, o hipotireoidismo traduz-se pelos baixos níveis de hormonas da tiroide que se tornam insuficientes para exercer as suas funções no organismo (23). No entanto, o tratamento e a otimização da saúde da glândula tiroideia torna-se imperativo na infância/ adolescência devido às repercussões que esta doença pode ter no desenvolvimento intelectual e físico destes jovens (24). Primeiramente, o hipotireoidismo primário define-se pelo défice na produção de hormonas como a tiroxina livre, T4 e triiodotironina, bem como pelos elevados níveis séricos da hormona estimulante da tiroide (25, 26). O hipotireoidismo congénito está patente no momento do nascimento e raramente é causado por defeitos hipotalâmicos ou hipofisários, enquanto o hipotireoidismo adquirido tem tendência a desenvolver-se com o avançar da idade (23, 27). Geralmente, este último torna-se evidente na sua forma subclínica, uma vez que se resolve espontaneamente na maioria das crianças (28). Todavia, casos de índole mais grave e que não são alvo de tratamento precoce, podem resultar em danos físicos e neurocognitivos, podendo ter um impacto negativo na vida destes indivíduos na idade adulta (5). Deste modo, é impreterível o estudo prospetivo em doentes pediátricos com hipotireoidismo, devido às consequências que podem surgir a longo prazo (24).

Até meados do ano de 1999, não existiam limitações à utilização da levotiroxina na preparação de medicamentos manipulados, quer fosse no âmbito de farmácia comunitária quer em contexto hospitalar. Com efeito, em março desse ano foi emitido, pelo Ministério da Saúde, o Despacho n.º 4829-A/99 que colocava a levotiroxina entre as substâncias proibidas no fabrico de manipulados (29). Isto aconteceu na sequência de intoxicações graves devido à toma de medicamentos manipulados que continham levotiroxina na sua composição (30). Aliás, atualmente ainda ocorre este fenómeno de “medicalização” em que uma determinada medicação indicada para o tratamento de uma doença é tomada por indivíduos sem diagnóstico da patologia subjacente. Porém, esta convicção de que a farmacoterapia desnecessária pode resultar numa vida melhor, ajudar na perda de peso, na manutenção da energia e atividade mental no seu auge, atenuando, os efeitos do envelhecimento sem comprometer a sua saúde, está a incitar uma enorme polémica e a instituir uma colossal problemática, quanto à iliteracia sobre a saúde que existe na população em geral (31). Alguns anos após este incidente, o Infarmed emite uma nova circular que faz um reposicionamento desta substância. Assim, a levotiroxina passou a ser permitida e utilizada exclusivamente na preparação de medicamentos manipulados feitos em farmácia hospitalar (32), revogando a Deliberação n.º 1498/2004 (33).

Desenvolvimento:

No Estágio Curricular, mais concretamente na componente hospitalar realizada nos SF do CHUdSA na Unidade de Farmacotecnia, tive a oportunidade de intervir na preparação de uma formulação manipulada

partindo de comprimidos de levotiroxina (Eutirox® 100 µg). Na sequência de uma prescrição médica relativa a um doente pediátrico, surgiu a necessidade de preparar uma forma farmacêutica (FF) manipulada, uma vez que não existem no mercado alternativas que possam cumprir os requisitos instituídos pelo médico, quer no que concerne à dose quer à FF. Deste modo, foi solicitado ao setor da Farmacotecnia, mais especificamente à Unidade de PNE, o desenvolvimento de uma fórmula magistral destinada a uma criança. Devido à tenra idade do paciente, concluiu-se que a FF mais adequada seria a suspensão oral de dosagem 25 µg/ mL (que não é comercializada no mercado português, apesar de já existirem algumas formulações líquidas orais noutros países, que representam uma alternativa aos comprimidos de levotiroxina para indivíduos que apresentem dificuldades em os deglutir (21, 25)). Antes de executar a técnica de preparação do medicamento manipulado em questão foram tidos em consideração alguns dados já descritos na literatura, designadamente a sua instabilidade química e física, sensibilidade à luz, pH, água e oxigénio (22).

Tabela 2: Ficha de Preparação da Formulação oral de Levotiroxina.

Matérias-primas	Quantidade para 20 mL	Função
Comprimidos de Levotiroxina 100 µg	500 µg (5 comprimidos)	Substância ativa
Glicerina	8 mL	Agente suspensor, viscosificante e edulcorante
Água ppi	q.b.p.* 20 mL	Veículo
Técnica de preparação		
1. Verificar as condições de higiene e o estado do material a utilizar.		
2. Retirar o êmbolo de uma seringa, colocar os comprimidos no interior e colocar novamente o êmbolo.		
3. Adicionar, através da torneira de 3 vias, a água e aguardar até à total desagregação dos comprimidos.		
4. Adicionar a glicerina, misturando bem até ficar homogéneo.		
5. Acondicionar a suspensão oral num frasco de vidro âmbar tipo III com a capacidade de 20 mL (embalagem primária) e colocar o rótulo com toda a informação pertinente.		
Ensaio de Verificação		
Ensaio	Especificação	Conformidade
Cor	Esbranquiçada	✓
Aspeto	Homogéneo após agitação	✓
pH	5-8 (pH=7)	✓
Quantidade	20 ± (5%) mL	✓

*q.b.p.: quanto baste para

Relativamente às condições de conservação e ao prazo de utilização deste medicamento manipulado, esta suspensão deve ser guardada em recipiente estanque, ao abrigo da luz e a uma temperatura compreendida entre 2°C e 8°C (no frigorífico) (34), por razões de estabilidade da substância ativa anteriormente mencionadas (22). Para além disso, esta formulação oral apresenta um período de utilização bastante curto, de apenas 8 dias (35).

Conclusão:

Em suma, esta atividade permitiu a alteração da perceção que tinha relativamente à variedade de FF disponíveis no mercado, uma vez que em ambiente hospitalar é imperiosa a preparação de várias fórmulas magistrais que se adequem às necessidades dos pacientes, neste caso da população pediátrica, devido à lacuna existente na indústria farmacêutica. Por outro lado, o farmacêutico concentra em si um papel de extrema relevância naquela que é a personalização da terapêutica.

3.3. Atividade 3 - Validação de uma prescrição médica para um caso de tuberculose multirresistente num indivíduo com HIV

Contextualização:

A tuberculose (TB) trata-se de uma patologia infecciosa causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis* que recorre a mecanismos das células do hospedeiro para se multiplicar e aumentar o seu potencial patogénico. Esta doença está associada a uma elevada complexidade, já que existem vários fatores que podem levar à sua persistência no organismo humano, nomeadamente a reativação da forma latente da bactéria, a progressão da doença em indivíduos imunocomprometidos, bem como o surgimento de novas estirpes bacterianas multirresistentes (36).

Os indivíduos com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), para além de terem uma maior probabilidade de vir a desenvolver TB ao longo da vida, esta também constitui a sua principal causa de morte, hospitalização e óbito em ambiente hospitalar (37, 38). Aliás, 13% dos novos casos de TB emergem em pacientes co-infetados com HIV (39). Estes factos são explicados pela evolução mais rápida da doença, graças à imunodepressão inerente ao HIV, e pelo estabelecimento de um diagnóstico mais difícil, pois a carga bacilar no escarro é baixa, já que as cavidades pulmonares são menos abundantes e há uma elevada frequência de doença extrapulmonar (38, 40). Com efeito, a seropositividade para o HIV interfere na patogénese, apresentação clínica e no tratamento da TB (40). Na realidade, o tratamento da TB, não obstante os resultados dos testes de sensibilidade aos medicamentos, foca-se na cura do indivíduo e na minimização da transmissão do *M. tuberculosis* a outras pessoas (41). Contudo, na atualidade, a co-infecção tuberculose resistente a fármacos/ HIV ainda constitui um desafio para a saúde pública a nível global (42).

A tuberculose multirresistente a fármacos (TB-MDR) consiste numa infeção causada pela *M. tuberculosis* que escapa, devido a um conjunto de mutações que vai acumulando, ao mecanismo antituberculostático dos medicamentos, mais concretamente à isoniazida e à rifampicina (37, 43, 44). Para além destas, ainda podem ocorrer outro tipo de mutações que conferem resistência a fármacos como as fluoroquinolonas e alguns aminoglicosídeos injetáveis de 2ª linha, como a amicacina, a capreomicina e a canamicina (37, 43).

Desenvolvimento:

Na sequência da análise de prescrições médicas, no Ambulatório de Doenças Infetocontagiosas, apareceu a seguinte:

Tabela 3: Prescrição médica de um doente internado no Serviço de Internamento de Infeciologia do CHUdSA.

Medicamento	Via de administração	Forma farmacêutica	Frequência	Dose
Bedaquilina	Oral	Comprimido	24/24h	400 mg
Cicloserina	Oral	Comprimido	24/24h	500 mg
Clofazimina	Oral	Cápsula	24/24h	100 mg
Dolutegravir	Oral	Comprimido	12/12h	50 mg
Lamivudina	Oral	Comprimido	24/24h	150 mg
Levofloxacina	Oral	Comprimido	24/24h	750 mg
Linezolida	Oral	Comprimido	24/24h	600 mg
Mirtazapina	Oral	Comprimido	Ceia	15 mg
Prednisolona	Oral	Comprimido	Pequeno-almoço	60 mg

Através da *Tabela 3* é possível deduzir algumas patologias subjacentes a este doente, designadamente a co-infecção HIV/ TB-MDR, que se veio a confirmar no processo do doente. Efetivamente, para o controlo do HIV, o doente está a fazer uma terapêutica antirretroviral (TARV) composta pelos fármacos dolutegravir e lamivudina. De facto, a dupla dolutegravir + lamivudina é cada vez mais defendida como TARV de 1ª linha e apresenta um baixo risco de interações medicamentosas (39). Por outro lado, o resto da sua prescrição contém

fármacos para tratar a TB e/ou prevenir outras morbilidades que possam advir da mesma. Em primeiro lugar, a bedaquilina é um antimicobacteriano (disponível em Portugal desde 2018 (45)) que veio mudar o paradigma de tratamento da TB-MDR, visto que demonstrou evidências clínicas de eficácia na erradicação da infeção, nomeadamente a redução da mortalidade, mesmo em pacientes com HIV (39). Assim, a bedaquilina surge pelo seu mecanismo de ação inovador. Decerto, as suas potencialidades bactericida e esterilizante (sobeiramente superiores às dos fármacos anti-TB de 1ª linha) advêm do facto de esta inibir a bomba de protões da ATP sintetase micobacteriana. No que se refere a propriedades farmacocinéticas, esta possui um tempo de semi-vida bastante longo, o que aumenta a duração do tratamento. Um dos efeitos adversos deste fármaco é a sua ligeira cardiotoxicidade e a elevação das enzimas hepáticas (transaminases) (44, 46). Apesar disso, a bedaquilina constitui um fármaco seguro e bem tolerado (46). Já a cicloserina é classificada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como um medicamento antituberculoso indicado para tratamentos de duração prolongada de TB-MDR. No entanto, esta substância ativa apresenta uma elevada toxicidade a nível neuropsiquiátrico (daí a associação da mirtazapina à prescrição, para tentar controlar estes efeitos), pelo que é importante ter em conta a dose e a frequência com que se administra (47). Relativamente à clofazimina, trata-se de um medicamento com indicação para a Doença de Hanse, com atividade no tratamento da TB-MDR. Aliás, este medicamento é mais seguro, apresenta melhor tolerabilidade e uma menor toxicidade, comparativamente a outros fármacos de 2ª linha. Todavia, este fármaco não é totalmente desprovido de efeitos adversos, uma vez que provoca um prolongamento do intervalo QT, que poderá resultar em arritmias cardíacas, assim como pode suscitar problemas do trato gastrointestinal e alguns distúrbios dermatológicos. Com efeito, mais recentemente foi implementado, pela OMS, um regime de tratamento de TB-DR (“BPaL/M”) que exclui este fármaco, no entanto este permanece como uma das opções de tratamento para este tipo de doença, já que apresenta uma potente atividade contra várias estirpes de *M. tuberculosis* resistentes à rifampicina e à isoniazida, para além de possuir uma ação esterilizante que potencia a ação de outros fármacos e pode reduzir a duração de tratamento de vários regimes de combinação de medicamentos de 1ª e 2ª linhas. Quanto à dose diária recomendada esta é de 100 mg, tal como se pode confirmar na prescrição do paciente em análise (48). Por último, a prednisolona é um corticosteroide utilizado na profilaxia da síndrome inflamatória de reconstituição imunológica associada à tuberculose (TB-IRIS), que apresenta boa tolerabilidade e reduz 30% o risco de desenvolver TB-IRIS. Para além disso, a corticoterapia adjuvante também demonstrou uma redução da mortalidade em pacientes com meningite tuberculosa (38).

Conclusão:

Posto isto, é de extrema importância a pesquisa/ descoberta de novos medicamentos direcionados à TB-MDR, dado que a emergência de resistências à bedaquilina é cada vez mais proeminente. De um outro prisma, é primordial dar robustez aos sistemas de saúde no sentido de travar os processos de transmissão da TB. Aliás, a profilaxia de contactos vulneráveis deve constituir uma prioridade a nível mundial (49), principalmente em pessoas com o sistema imunitário debilitado (como é o caso dos indivíduos com HIV). De acordo com as recomendações da OMS, o regime de bedaquilina, linezolida, levofloxacina com cicloserina e/ ou clofazimina tem indicação para o tratamento da TB-MDR (38, 50). Todos estes medicamentos, quer o novo, como a bedaquilina, quer os reaproveitados, tais como a linezolida e a clofazimina alteraram completamente o panorama terapêutico no que diz respeito à TB-MDR (46).

3.4. Atividade 4 - Radioembolização transarterial *versus* Quimioembolização transarterial no tratamento do carcinoma hepatocelular

Contextualização:

O carcinoma hepatocelular (CHC) trata-se do tumor hepático primário mais predominante a nível global, constitui uma das principais causas de morte associadas ao cancro no planeta e a sua incidência tem vindo a aumentar (51-54). Esta patologia pode apresentar diversos prognósticos dependendo da dimensão do tumor, do grau de disfunção hepática, do estado de desempenho do paciente e das suas comorbilidades, bem como da doença extra-hepática. Todos estes fatores vão estabelecer quais as melhores opções de tratamento para cada caso (53). O sistema de classificação da Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) é o mais consensual na prática clínica e estratifica o CHC em BCLC A, precoce ou muito precoce, BCLC B, intermediário ou BCLC C, avançado (53). No estágio mais prematuro, existem 1 a 3 nódulos, em que nenhum deles ultrapassa os 3 cm, sendo que a indicação para tratamento deste tipo de neoplasias é a cirurgia ablativa ou curativa, tendo uma taxa de sobrevivência bastante elevada (51-53). Para os tumores do tipo BCLC B, em que o CHC é irressecável e a função hepática está salvaguardada, a terapia padronizada é a quimioembolização transarterial (TACE). Para tumores em estados mais avançados, em que já existe invasão vascular e disseminação extra-hepática, o paradigma a seguir é a quimioterapia sistémica com sorafenib (53).

Desenvolvimento:

O sorafenib é um fármaco oral inibidor multi-quinase do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e, como tal, exibe características anti-proliferativas e anti-angiogénicas. Este é o agente quimioterápico de 1ª linha preconizado para o CHC irressecável (BCLC B) ou avançado (BCLC C) (52, 55).

Já a quimioembolização arterial ou transarterial (TACE) consiste na administração intra-arterial de um fármaco citotóxico nas artérias que irrigam o tumor (neste caso, a artéria hepática), bloqueando cerca de 75% do fornecimento de sangue ao mesmo (isquemia), promovendo a supressão do abastecimento de oxigénio e nutrientes, culminando, assim, na sua hipoxia (54) e consequentemente na morte das células que constituem o tumor (52, 56, 57). A TACE está indicada para o CHC intermediário (52, 53, 56). Os critérios de elegibilidade para a TACE são: um estado tumoral avançado, com múltiplos nódulos ou com uma extensão tumoral superior a 3 cm, um tumor que não se enquadre nos parâmetros de ressecção ou transplante, as condições do paciente não lhe permitirem sobreviver a uma cirurgia, ainda que possua uma função hepática relativamente preservada (ECOG-PS 0 e Child-Pugh B) e uma avaliação funcional igual ou acima de PS 2. Para além disso, o doente deve estar suficientemente saudável para resistir a eventuais reações adversas e toxicidade da TACE e ter boas hipóteses de obter alguns meses de vida adicionais com um bem-estar geral satisfatório. Efetivamente, esta técnica pode ser similarmente utilizada em pacientes com tumores maiores do que 5 cm e também em contexto de cuidados paliativos (56). Sob outro ponto de vista, os doentes contraindicados para este tipo de terapêutica apresentam tumores multinodulares, um estado de desempenho nulo, uma cirrose descompensada, trombose da veia porta, tumores bilobulares de grandes dimensões, taxa de filtração glomerular inferior a 30 mL/ min e disseminação extra-hepática (56). Uma das complicações mais frequente da TACE é a síndrome pós-embolização desconfortável, que se traduz em sintomatologia desagradável como febre, dor abdominal, náuseas e vômitos (53, 56). Aliás, podem surgir outros inconvenientes associados a esta terapêutica, nomeadamente insuficiência hepática, lesões arteriais nas vias biliares ou hepáticas e infeção. Ainda assim, a taxa de mortalidade associada a este tipo de tratamento é mínima (56).

A radioembolização transarterial (TARE) ou radioterapia interna seletiva representa uma emboloterapia intra-arterial, inovadora e muito potente (57, 58). No seu mecanismo de ação impera a geração de radicais livres, através de moléculas de água ionizadas, através da excitação por radiação, que, a montante, causam danos irreversíveis no DNA das células do tumor (58). Esta metodologia dirigida ao fígado, para tratar doenças quer primárias quer secundárias, utiliza microesferas radioativas impregnadas com o isótopo ítrio 90 (^{90}Y) ou com o isótopo hólmio 166 (^{166}Ho) (tal como se executa no CHUdSA) (57-60). No âmbito do CHC, estas microesferas de ^{90}Y ou de ^{166}Ho são transferidas via artéria hepática, para as arteríolas do tumor, onde são armazenadas e daí emitem a sua radiação β que origina anomalias no DNA. Assim, é importante preservar o fluxo sanguíneo nos segmentos hepáticos de interesse para suscitar lesões através da radiação emitida pelo decaimento β , culminando, deste modo, na necrose das células malignas (57, 59). Quanto aos critérios de admissão para a TARE, fazem parte os pacientes com: CHC irressecável de grandes dimensões (superior a 6 cm, mas inferior a 70% do volume hepático alvo) ou com uma baixa contagem de nódulos, que têm Child-Pugh classe A (ausência de encefalopatia e ascite, bilirrubina 1-2 mg/dL, albumina >3,5 g/dL e tempo de protrombina 1-4 segundos ou [Internacional Normalized Ratio] INR <1,7) (61), (Eastern Cooperative Oncology Group) ECOG 0-2, em que a função hepática está preservada e os valores de creatinina estão normais (59). Porém, este procedimento está contraindicado em casos de CHC metastático, com ECOG > 2, na cirrose descompensada, quando não existe a capacidade de evitar a lavagem radioativa para o trato gastrointestinal e quando há um desvio pulmonar das microesferas maior que 20% e mais de 50 gray de exposição à radiação nos pulmões. Assim sendo, os problemas instigados pela TARE podem incluir doença hepática induzida por radiação, insuficiência hepática, pneumonite por radiação e distúrbios biliares (52). Além disso, a TARE pode surgir como uma possibilidade de tratamento para doentes com invasão tumoral da veia porta, já que o efeito embólico resultante do mesmo é residual (58). Por outro lado, a TARE é uma terapêutica bastante poderosa e que quase não provoca síndrome de pós-embolização, pelo que pode constituir uma hipótese de cura para CHC precoce promovendo o tratamento primário de lesões hepáticas isoladas, fornecendo um controlo eficaz do tumor, bem como servir de *downstaging* para CHC intermediário e como forma de cuidados paliativos para CHC avançado. Com efeito, a sua recomendação mais forte incide sobre os utentes que estejam na classe A da Child-Pugh, inobstante o estágio do tumor do fígado. A sua principal desvantagem é realmente o custo inerente, pois torna-se muito dispendioso para a entidade que acarreta com esta despesa (58).

Atualmente, já se aborda a temática referente à combinação da TARE com terapia sistémica para o tratamento de tumores hepáticos primários e metastáticos, uma vez que, em teoria, pode haver um sinergismo entre a radiosensibilização das células tumorais e a quimioterapia, contudo ainda não existem evidências clínicas suficientes que suportem este tipo de associação, nem dados que sustentem a segurança desta terapia combinada (55).

Conclusão:

Face ao que foi anteriormente mencionado, é possível inferir que tanto a TACE como a TARE estão indicadas para pacientes com CHC no estágio B e resultam em taxas de sobrevivência semelhante, contudo a TARE mostra-se superior no que concerne à potência, ao perfil de segurança mais favorável, ao tempo de progressão da doença mais longo, à reduzida síndrome de pós-embolização, ao decréscimo do tamanho do tumor para posterior transplante hepático, assim como menor duração do internamento hospitalar, conferindo, deste modo, uma melhor qualidade de vida ao doente, mesmo comparando com o agente quimioterápico

padronizado para este tipo de patologia, o sorafenib. Posto isto, o único elemento que coloca um entrave à TARE é a vertente financeira, visto que esta possui um custo 7 vezes mais elevado do que a TACE (51, 52, 58, 62).

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1 - Contextualização do estágio curricular

A componente de Farmácia Comunitária da UC Estágio apresenta um simbolismo especial para todos os estudantes que querem com que a profissão farmacêutica seja próxima da comunidade. Esta esfera, da área de atuação do farmacêutico, exige aliar informação científica, no âmbito da saúde, com a empatia e cuidado com o utente subjacentes ao atendimento ao público. Efetivamente, o Estágio Curricular representa a conclusão de todas as aprendizagens adquiridas ao longo dos 5 anos de estudo sob a alçada do MICF. Assim, esta UC constitui o desafio final perfeito para os estudantes do MICF colocarem à prova todos os seus conhecimentos teóricos imprescindíveis para a prática farmacêutica, bem como ter o primeiro contacto com o mercado de trabalho.

A farmácia comunitária que me acolheu para a realização do estágio foi a Farmácia MAG, situada em Ermesinde, concelho de Valongo, no número 1132 da Rua de 5 de Outubro (código postal: 4445-310, Ermesinde). Dada a sua localização epicêntrica na freguesia, esta farmácia encontra-se cercada por zonas comerciais, próxima de acessos como transportes públicos, perto de grandes cidades como Porto, Alfena, Gondomar, entre outras e apresenta estabelecimentos de saúde como clínicas dentárias, centros de análises clínicas, centro de saúde de Ermesinde e o Hospital Privado de Alfena (pertencente ao Grupo Trofa Saúde) com ótima acessibilidade para utentes que se queiram deslocar a estes pontos de referência. Dado o seu posicionamento espacial privilegiado, a farmácia apresenta uma vasta panóplia de utentes que a visitam frequentemente, nomeadamente indivíduos que residem nas imediações do estabelecimento, turistas e trabalhadores locais.

Por outro lado, a Farmácia MAG disponibiliza uma variedade de serviços farmacêuticos como, a medição da pressão arterial e frequência cardíaca, de parâmetros antropométricos (peso e altura), de parâmetros bioquímicos (colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL, triglicéridos [TG] e glicemia), consultas de nutrição, administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (Gripe, COVID-19, entre outras) e de injetáveis vias subcutânea ou intramuscular. Para além disso, esta farmácia também dispõe de um serviço de entrega de medicação e produtos de saúde ao domicílio e é parte integrante do programa Valormed que permite a recolha de medicamentos com o prazo de validade expirado ou já sem utilidade, assegurando a sua correta eliminação.

A Farmácia MAG encontra-se sob a direção técnica da Dra. Maria João Nobre Contreiras e a sua equipa é composta por 8 farmacêuticos, 2 técnicas de farmácia e 3 técnicos auxiliares de farmácia. O horário de funcionamento da farmácia é das 8h às 24h, sendo que é periodicamente requisitada para fazer serviço de permanência, ao abrigo do Decreto-Lei nº 53/2007, de 8 de março (63). A farmácia só encerra no dia 25 de dezembro, estando aberta todos os dias remanescentes do ano.

No que concerne ao meu estágio propriamente dito, a sua orientação ficou à responsabilidade da Dra. Bárbara Peixoto. A carga horária praticada foi de 35h semanais, sendo que me apresentei no local de estágio todos os dias úteis das 9h às 17h, desde o dia 6 de novembro de 2023 até ao dia 6 de março de 2024.

2 - Cronograma do estágio curricular e sua explicação

Durante os quatro meses de estágio na Farmácia MAG tive a possibilidade de realizar as atividades elencadas na *Tabela 4*.

Tabela 4: Cronograma das atividades desenvolvidas durante o Estágio Curricular na Farmácia MAG.

Atividades realizadas	Período				
	Novembro	Dezembro	Janeiro	Fevereiro	Março
Receção e confirmação de encomendas	✓	✓	✓	✓	✓
Armazenamento de medicamentos e produtos de saúde	✓	✓	✓	✓	✓
Controlo de prazos de validade	✓	✓	✓	✓	✓
Gestão de <i>stock</i> e reposição de lineares	✓	✓	✓	✓	✓
Realização e regularização (gestão) de devoluções		✓	✓		
Acompanhamento de atendimento ao público	✓	✓	✓	✓	✓
Atendimento com supervisão associada a dispensa de medicamentos e produtos de saúde			✓	✓	✓
Atendimento autónomo com dispensa de medicamentos e produtos de saúde				✓	✓
Aconselhamento farmacêutico					✓
Formações	✓			✓	✓
Medição de parâmetros antropométricos e bioquímicos	✓	✓	✓	✓	✓
Verificação do Receituário e Faturação				✓	✓
Realização de encomendas instantâneas			✓	✓	✓
Dinamização de uma atividade e respetivo folheto no âmbito do assunto “Preparação para a colonoscopia”			✓		
Dinamização de um <i>post</i> nas redes sociais da farmácia no contexto da atividade com o tema “Frieiras: uma dermatose típica de inverno”				✓	
Formação interna sobre “Suplementação alimentar direcionada para o cansaço e fadiga psicológicos”					✓
Formação interna com a temática “Insuficiência Venosa Crónica: O papel ativo do farmacêutico no tratamento desta condição patológica”					✓

A realização de tarefas relacionadas com o *backoffice* e respetiva logística foi o ponto de partida do Estágio Curricular em farmácia comunitária. Logo no mês de novembro, tive a oportunidade de me aperceber da importância que este tipo de trabalho assume em toda a dinâmica do quotidiano de uma farmácia, uma vez que se não houver rigor e sentido de responsabilidade nas atividades aqui executadas, a prática da profissão farmacêutica torna-se muito mais complexa. Tudo teve início com a receção e a devida confirmação de encomendas, reposição e armazenamento de medicamentos e produtos de saúde, bem como com o controlo de prazos de validade e gestão de *stock* de acordo com o mote “*First Expired, First Out*”. Deste modo, pude inteirar-me da forma como estava organizada a farmácia e do local onde os medicamentos e os produtos de saúde eram aprovisionados, o que se revelou muito proveitoso, visto que o conhecimento do *modus operandi* da farmácia é crucial para o êxito e celeridade dos atendimentos prestados. Para além disso, desde muito cedo, tive a oportunidade de tomar contacto com o programa informático utilizado na farmácia. Primeiramente, foi-me introduzido o Sifarma Módulo de Atendimento® e, posteriormente o Sifarma 2000® para a execução de algumas tarefas cujo primeiro sistema citado ainda se encontra inapto. Ainda no decorrer do mês de novembro, tive a possibilidade de começar a assistir a alguns atendimentos e a puder esclarecer dúvidas sobre os mais diversos aspetos relacionados com o exercício farmacêutico, nomeadamente peculiaridades de substâncias ativas, critérios de dispensa de medicamentos sujeitos (MSRM) e não sujeitos a receita médica (MNSRM), dispensa de medicação hospitalar, formalidades/ burocracias relacionadas com as prescrições médicas manuais, receção de medicamentos manipulados, entre outros. Simultaneamente, deu-se o primeiro contacto com o utente através da medição de parâmetros antropométricos e bioquímicos, serviços disponibilizados pela

farmácia que prestados ao longo de todo o estágio. Aliás, durante todo este intervalo de tempo em que realizei estas tarefas, tentei apurar, perante os resultados obtidos na determinação de certos indicadores (tensão arterial, glicemia, colesterol total e TG), a adesão dos utentes à terapêutica e, consoante as suas reações e respostas, apelar ao correto uso do medicamento e promover a literacia em saúde na comunidade, desincentivando a automedicação.

Após ter testemunhado inúmeros atendimentos, pude detetar que a dispensa de medicamentos para a preparação do exame colonoscópico era muito morosa, devido a toda a explicação inerente à correta toma deste tipo de fármacos. Foi nesta altura que surgiu a ideia de desenvolver uma atividade neste contexto, mais concretamente elaborar dois folhetos explicativos sobre a preparação para a colonoscopia, um para fornecer aos utentes aquando da dispensa de determinados medicamentos destinados a este fim, e outro para o pessoal da farmácia ficar mais inteirado sobre o tema. Esta atividade será explorada, mais à frente na Secção 3.1. e os folhetos estão disponíveis para visualização nos Anexos 1 e 2.

À medida que assistia a mais atendimentos, deparei-me com as particularidades associadas à dispensa de estupefacientes e psicotrópicos. Todo este procedimento me foi explicado, assim como os todos os trâmites legais implicados no aviamento deste tipo de medicação.

Em janeiro foi quando me estreei no atendimento ao público, sempre sob a supervisão da minha monitora. Inicialmente, os atendimentos que realizei eram mais simples, na medida em que não exigiam que eu fizesse aconselhamento farmacêutico, ou seja, consistiam meramente na dispensa de medicamentos e produtos de saúde pendentes de prescrição médica e em aceder a pedidos simples dos utentes, nomeadamente a venda livre de MNSRM, suplementos alimentares, dermocosméticos, dispositivos médicos, entre outros. Durante esta fase, aprendi que questões eram imperativas colocar aos utentes, a explicar posologias e modos de toma dos medicamentos, bem como a escutar e interpretar o utente de forma a poder avaliar o seu estado de saúde e, consequentemente, sensibilizar cada indivíduo para a relevância de aderir à terapêutica de forma consciente. Enquanto o meu papel na farmácia passava pela rotatividade de atender sob orientação e assistir ao ato profissional farmacêutico, começou a emergir curiosidade acerca dos mais variados produtos que se encontram à disposição na farmácia. Fórmulas infantis de substituição do leite materno, suplementos alimentares, fitoterápicos, medicamentos que me eram totalmente desconhecidos, são alguns dos exemplos que me suscitaram interesse ao longo destes meses. O despoletar desta vontade de aprender mais sobre muitos aspetos que englobam o setor da farmácia comunitária, fizeram com que eu concebesse duas atividades, abordadas mais à frente nas Secções 3.2. e 3.3., subordinadas às temáticas “Frieira, uma dermatose típica de inverno” (*post*: Anexo 3) e “Suplementos alimentares para o cansaço e fadiga psicológicas” (apresentação *PowerPoint* da formação interna: Anexo 4), respetivamente, e os temas “O papel da vitamina D no desenvolvimento do lactente” e “Insuficiência Venosa Crónica: O papel ativo do farmacêutico no tratamento desta condição patológica” (apresentação *PowerPoint* da formação interna: Anexo 5) aprofundados mais adiante neste Relatório.

Por fim, também importa destacar que, ao longo de todo o tempo de permanência na Farmácia MAG, tive inúmeras ações de formação (Anexo 6) que em muito contribuíram para o conhecimento de novos produtos e que se demonstraram muito pedagógicas, enquanto futura profissional de saúde.

3 – Atividades desenvolvidas

3.1. Atividade 1 - Preparação para a colonoscopia

Contextualização:

No sentido de esclarecer algumas dúvidas dos utentes em relação à colonoscopia e respetiva preparação para o exame, bem como facilitar e servir como material de apoio para o farmacêutico comunitário, surgiu a necessidade de desenvolver um folheto. Este *flyer* fornecerá aos utentes um documento escrito, de fácil consulta e com uma linguagem percetível, de modo que possam ler e ficar elucidados acerca deste exame médico. O conteúdo deste veículo de informação terá nele retratado a forma como o exame se procede, qual a preparação que implica, bem como qual a sua utilidade.

Desenvolvimento:

A colonoscopia constitui o exame de 1ª linha para a deteção de lesões do foro colorretal em indivíduos que apresentem sintomatologia de patologias a este nível (64). Aliás, este rastreio permite diagnosticar o cancro colorretal, uma das 3 principais causas de morte em todo o mundo (65). Do ponto de vista prático, a colonoscopia traduz-se na inserção de um colonoscópio (um “tubo” com uma câmara acoplada) flexível através do ânus que permite a observação do cólon (intestino grosso), podendo, assim, identificar diversos tipos de patologias e efetuar biopsias (recolha de pequenos fragmentos de tecido) e/ou polipectomia (remoção de pólipos intestinais). Na realidade, este exame médico pode demorar cerca de 15 a 60 minutos, dependendo do grau de tortuosidade do intestino e da necessidade ou não de procedimentos diagnósticos e/ou terapêuticos adicionais, como a realização de biopsias ou de polipectomia (64). Para além disso, a colonoscopia poderá ser efetuada com ou sem sedação. No caso de ser realizada sob anestesia, após o exame há um período de recobro de 2 horas. A utilização de sedação implica que o utente venha acompanhado e em jejum (64). Por outro lado, a preparação para a colonoscopia, isto é, a limpeza intestinal representa um passo crucial para o sucesso, eficácia e segurança da mesma, uma vez que se esta não for efetuada corretamente pode requerer a repetição do exame e de toda a preparação que este engloba (66). Efetivamente, para que a colonoscopia seja bem feita e o objetivo do rastreio seja alcançado, é indispensável uma preparação prévia, no sentido de fazer uma limpeza a nível intestinal o mais completa possível, de modo que pequenos fragmentos ou resíduos orgânicos não interferiram na precisão e qualidade do exame colonoscópico, de tal forma que o diagnóstico seja rigoroso e que a deteção de adenoma não seja afetada por qualquer detrito. Com efeito, é preciso ter em conta vários aspetos, nomeadamente a dieta, a medicação que o utente vai fazer para proceder à limpeza intestinal, assim como as recomendações que têm de ser dadas ao doente para que este atue em conformidade, face ao que é exigido para a preparação para a colonoscopia (65, 67).

Em primeiro lugar, a dieta que antecede o exame deve ser isenta de fibra. De facto, pelos menos nos 3 dias prévios ao procedimento, deve haver uma restrição alimentar que exclua alimentos ricos em fibras (como o pão, cereais e o arroz integrais) que devem ser substituídos por uma dieta desprovida de resíduos, mais concretamente por frutas frescas/ cozidas descascadas e descaroçadas, vegetais cozidos, queijo, carne, peixe e pão branco. No dia anterior ao exame, deve-se praticar uma alimentação mais à base de líquidos (dieta líquida clara) com a ingestão de 2 a 4 L de água (67).

Da perspetiva farmacológica, existem várias opções de laxantes que podem ser tidas em conta para a limpeza intestinal. Na verdade, já existem diversas formulações à base de propilenoglicol/ macrogol (PEG), no entanto, a primeira linha para este tipo de procedimentos ainda são as preparações isomóticas de eletrólitos

com PEG de elevado volume, já que vários artigos científicos e meta-análises demonstraram que estes regimes são os mais seguros e eficazes, face aos remanescentes, porém implicam a ingestão de um volume de 2 L de líquidos, na noite que precede o exame e na manhã da colonoscopia, perfazendo um volume total de 4 L. Este regime é preferível em utentes idosos ou hospitalizados ou com doença inflamatória intestinal, falha renal ou doença hepática, porém não está indicado em doentes com insuficiência cardíaca congestiva. Para além desta, ainda existem outras formulações com PEG de baixo volume juntamente com fármacos adjuvantes, que melhoram a tolerabilidade e a adesão à terapêutica. Como adjuvantes existem o ácido ascórbico (melhora o sabor da preparação), o bisacólido, o citrato de magnésio, o sulfato de sódio, o fosfato de sódio e o picossulfato de sódio. Primeiramente, a associação de PEG com um adjuvante reduz para metade (cerca de 2 L de volume total) a ingestão de líquidos para a preparação para a colonoscopia. Os casos do ascorbato e do citrato (com ou sem simeticona) deve ser considerado para utentes saudáveis, apresentam resultados muito semelhantes ao nível da limpeza do trato intestinal e da tolerabilidade. Já o fosfato de sódio, é apropriado para doentes com obstipação crónica, mas pode, eventualmente, causar lesão renal. Seguidamente, o sulfato de sódio está interdito a pacientes com doenças inflamatórias do intestino (doença de Crohn, colite ulcerosa) e a insuficientes renais crónicos, uma vez que é suscetível de induzir nefrotoxicidade. Combinações com o picossulfato de sódio não devem ser opção para utentes idosos passíveis de risco de hiponatremia (histórico de cirurgia bariátrica) ou hipermagnesemia (65, 67-69).

Relativamente aos fatores que podem interferir na qualidade da preparação intestinal que estão associados a este tipo de técnica fazem parte: a dieta, o regime de preparação/ tipo de solução utilizada para a limpeza intestinal, a idade, comorbilidades (como por exemplo patologias inerentes, entre outras), hospitalização e medicação concomitante. Em primeiro lugar, existem evidências científicas de que uma dieta com baixo teor de resíduos obteve melhores resultados em todos os campos (tolerabilidade, limpeza intestinal e incidência de efeitos adversos) comparativamente com uma dieta líquida clara. Por outro lado, estudos mais recentes mostraram que fracionar a preparação entre o dia anterior ao exame e o dia da colonoscopia levam a melhores resultados e reduzem a ocorrência de potenciais lesões. Num computo geral, o aumento da esperança média de vida, o sexo masculino, a diabetes, a obesidade, a doença renal, a doença hepática, o historial de acidente vascular cerebral e o uso de antidepressivos tricíclicos são fatores de risco para a preparação intestinal inadequada. Na população idosa, existem outros aspetos que podem exacerbar a possibilidade de uma preparação intestinal malsucedida, mais concretamente a dificuldade em caminhar ou realizar atividades do quotidiano. Além disso, a pré-existência de comorbilidades como a insuficiência renal crónica e a toma de medicamentos como diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina e antagonistas dos recetores da angiotensina II, condicionam fortemente a utilização de laxantes orais. Finalmente, a hospitalização também está associada a um aumento do risco de má preparação intestinal (70).

Conclusão:

Posto isto, a educação do utente, no sentido de aumentar a sua literacia em saúde, é fulcral, uma vez que se este não for advertido para determinados parâmetros, neste caso, da preparação para a colonoscopia, o exame pode não ser executado da melhor forma e o diagnóstico não ser feito com tanto rigor podendo trazer, mais tarde, consequências para saúde do indivíduo. Portanto, é essencial alertar os utentes que vão ser submetidos a este tipo de exame, principalmente no que diz respeito à dieta, à medicação e à forma como agir perante esta situação clínica.

3.2. Atividade 2 - Frieira, uma dermatose típica de inverno

Contextualização:

As diferenças abruptas de temperatura podem trazer consequências negativas para a saúde, principalmente para a pele, que é um dos órgãos mais expostos a estas alterações térmicas. Efetivamente, uma das dermatites mais frequentes no inverno são as frieiras. Com efeito, a busca do alívio da sintomatologia e tratamento para esta patologia cutânea é algo que surge regularmente ao balcão de uma farmácia comunitária.

Desenvolvimento:

Em primeiro lugar, a frieira, na gíria, ou o pérnio, numa linguagem mais científica, trata-se de uma lesão localizada na superfície pele provocada por um processo inflamatório que provoca constrição dos vasos sanguíneos de baixo calibre (provocando distúrbios na microcirculação), todavia a sua fisiopatologia ainda não está bem esclarecida no seio da comunidade médica. Esta condição afeta, essencialmente a pele das extremidades, nomeadamente dedos das mãos e dos pés, podendo também atingir as orelhas e o nariz, quando estas zonas do corpo são expostas ao frio e/ ou humidade (manifestando-se 12 a 24 horas depois da exposição). Achados histopatológicos mais comumente encontrados abrangem necrose de queratinócitos, infiltrado linfocitário perivascular e periécrino, vacuolização da camada basal de células da epiderme e edema dérmico papilar (71, 72). A nível macroscópico, esta condição caracteriza-se pela presença de nódulos, máculas, placas ou pápulas eritematosas, de tonalidade arroxeada que se podem tornar edematosas, podendo estas lesões evoluir e formar bolhas ou até mesmo feridas ulcerativas (levando à degeneração ou até mesmo à necrose dos tecidos afetados). Os sintomas mais descritos incluem prurido, rubor, parestesia e dor (73-77).

Num computo geral, as frieiras entram espontaneamente em remissão ao fim de poucas semanas, sendo que na maioria das vezes, o seu prognóstico é bom, não suscitando sequelas ou cicatrizes crónicas. Não obstante, também há utentes que apresentam recidivas deste tipo de lesões e, portanto, pode existir alguma cronicidade associada à patologia. Na verdade, o pérnio, apesar de ter essencialmente índole idiopática, pode estar raramente relacionada com outras doenças, como o lúpus eritematoso sistémico (LES), sendo esta a forma mais comum de pérnio secundário (75, 76).

Por outro lado, entre os fatores de risco para aquisição deste tipo de lesões estão: o género, a idade, o clima, o índice de massa corporal (IMC), o LES e o histórico familiar. De facto, dados epidemiológicos mostram que as frieiras afetam em maior número o sexo feminino em detrimento do masculino. Para além disso, mulheres jovens (até aos 30 anos), que residam em locais tipicamente frios, com um IMC inferior a 25 kg/m², que manifestem LES e que tenham precedentes de parentes com doenças do foro circulatório, detêm uma maior suscetibilidade de vir a contrair frieiras (73-76).

Embora o pérnio não seja uma condição patológica muito grave nem que tenha repercussões, em termos de saúde, muito graves, causa algum desconforto e, por isso, o procedimento mais correto a seguir é a prevenção. Assim, as medidas profiláticas a adotar são: manter as mãos, pés, o rosto e orelhas secos e quentes (utilizar meias, luvas, roupas adequadas para proteger o corpo do frio) e sempre que possível, reforçar a hidratação da pele (aplicação de cremes emolientes e hidratantes); evitar a exposição ao frio e as variações de temperatura repentinas, optando por favorecer o aquecimento do corpo de forma progressiva e, por fim, tentar cumprir um estilo de vida saudável privilegiando hábitos como: beber muita água (para prevenir a desidratação de todo o organismo), ter uma alimentação rica, variada e acima de tudo equilibrada; combater o sedentarismo com a prática de exercício físico regular; promover a cessação tabágica e restringir alimentos que contenham

cafeína, uma vez que a nicotina e a cafeína coadjuvam a contração dos vasos sanguíneos e, por conseguinte, podem contribuir para o desenvolvimento ou exacerbação das frieiras (73, 75, 76).

Na eventualidade de haver a formação de frieiras, mesmo tomando todas as prudências acima detalhadas, devem-se tomar algumas precauções, mais concretamente: manter as regiões lesionadas secas e quentes, sem recurso a fontes de calor diretas, proteger as áreas afetadas do frio e, em caso de haver comichão, reprimir o ato de coçar e utilizar produtos que auxiliem ao alívio dessa sintomatologia (76).

Do ponto de vista farmacológico, a nifedipina (em doses diárias compreendidas entre os 20 e os 60 mg (77)) tem sido o fármaco de eleição para o tratamento e profilaxia do pérmio, ainda que outros vasodilatadores bloqueadores dos canais de cálcio também estejam indicados (73, 75). Aliás, há um estudo em que se apresenta um mecanismo alternativo e reposiciona o valor medicinal da nifedipina. Existem evidências de que este fármaco atua na família dos canais de potencial recetor transitório (TRPs), que estão envolvidos na deteção do frio, e nas proteínas inflamatórias, inibindo-as. Pensa-se que a nifedipina regula negativamente, isto é, reduz a expressão genética de TRPC-6 (um dos canais da família dos TRPs associado à angiogénese) e do VEGF. Consequentemente, a diminuição da produção destas proteínas inflamatórias leva ao decréscimo da libertação de citocinas pró-inflamatórias como a IL-1 β , a IL-6, o TNF- α e o VEGF (77).

Como tratamento de 2ª linha, os corticosteróides tópicos, em doses médias a elevadas, concomitantemente com a nifedipina permitem atenuar a dor, assim como prevenir que surjam novas lesões, com o intuito de impulsionar a cura (73, 75). Por outro lado, existem evidências científicas baseadas em ensaios clínicos em que a pentoxifilina, um inibidor da fosfodiesterase que aumenta a perfusão através de mecanismos anti-inflamatórios, anti-fibrinolíticos e redutores da viscosidade sanguínea, mostrou ter uma atividade superior aos glucocorticóides (78, 79). Ainda assim, a utilização deste medicamento é considerada *off-label* em diversas patologias dermatológicas (79).

Conclusão:

Em jeito de conclusão, as frieiras são uma dermatose sazonal, mais usual no inverno, que apesar de apresentarem carácter inflamatório, doloroso e pruriginoso são um pouco negligenciadas pela comunidade científica, visto que a sua fisiopatologia e tratamento ainda não estão bem estabelecidos. Na realidade, a sua contenção baseia-se especialmente na prevenção e na adoção de uma rotina de vida saudável.

3.3. Atividade 3 - Aconselhamento de um suplemento alimentar para o cansaço e fadiga psicológicas

Contextualização:

Na sequência de um atendimento ao balcão da Farmácia MAG, surgiu uma utente que solicitou aconselhamento farmacêutico para escolher um suplemento alimentar, uma vez que se sentia muito cansada e fatigada mentalmente. De facto, a oferta de suplementos alimentares existente no mercado é muito ampla, no entanto é importante ter em linha de conta as características do indivíduo que pede o auxílio do farmacêutico, nomeadamente a medicação crónica do utente, a sua expectativa e os resultados que pretende alcançar com a suplementação, a sintomatologia subjacente, a idade e qual o intervalo de tempo que a pessoa está disposta a aguardar até que o suplemento alimentar comece a causar os efeitos pretendidos.

Desenvolvimento:

Primeiramente, é fulcral realçar que os suplementos alimentares não devem substituir um regime alimentar variado e equilibrado e um estilo de vida saudável (80).

Com efeito, o suplemento alimentar eleito para satisfazer as necessidades da utente em questão foi o Absorvit® Smart Neuro Ampolas que é composto por ingredientes ativos que promovem o benefício do desempenho mental, a otimização do Sistema Nervoso (SN) e a melhoria da função psicológica. Aliás, este suplemento está indicado para casos em que os indivíduos apresentam oscilações no humor, com predominância de estados de angústia, bem como sintomas emocionais e/ou físicos relacionados com a fadiga, escassez de ânimo e perturbações do sono (80). Ademais, a utente pretendia que o suplemento começasse a surtir os seus efeitos o mais celeremente possível, portanto a forma farmacêutica elegida foi a ampola (solução oral diluída num pouco de água).

Efetivamente, os principais constituintes deste suplemento alimentar são os extratos das plantas *Rhodiola rosea* L. e *Bacopa monniera* L., 5-hidroxitriptofano (5-HTP) e vitaminas do complexo B, em particular as vitaminas B1 (tiamina), B2 (riboflavina), B5 (ácido pantoténico), B6 (piridoxina), B7 (biotina) e B12 (cobalamina) (80).

Já há muito tempo que as raízes da planta *Rhodiola rosea* L. são utilizadas na medicina para tratar distúrbios psiquiátricos como a ansiedade e a depressão, apresentando propriedades neuroprotetoras que melhoram o desempenho mental e cognitivo prevenindo, deste modo, a fadiga intelectual. Na realidade, esta planta está repleta de compostos biologicamente ativos, designadamente os flavonoides e o salidrosideo, adaptogénos, que protegem o organismo do stress e ajudam na redução da fadiga e na recuperação de energia. A *R. rosea* interfere no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, modulando a segregação de cortisol, que é uma hormona libertada em situações de stress. Adicionalmente, este fitoterápico pode atuar na prevenção de doenças neurodegenerativas, como é o caso da doença de Alzheimer (DA), já que interage com proteínas essenciais para as vias de transdução do sinal do stress, que estão intimamente relacionadas com a acumulação de peptídeos β -amilóides patognomónicos da DA. Além disso, esta planta também apresenta características antioxidantes que atuam na eliminação de radicais livres e espécies reativas de oxigénio (ROS) gerados pelo stress oxidativo das células neuronais, apresentando também atividade imunomoduladora, antienvhecimento e antifadiga. Devido a todas estas propriedades benéficas, a *R. rosea* encerra um grande potencial para o tratamento adjuvante de outras doenças crónicas, nomeadamente cardiovasculares, do SNC, sépsis e distúrbios metabólicos como a diabetes e o cancro, que podem resultar na melhoria da qualidade de vida dos utentes.

Estudos científicos concluíram que os efeitos adaptogénicos, cardioprotetores e estimulantes do SNC se devem à ativação de monoaminas biogénicas, uma vez que esta inibe a atividade da monoaminoxidase e da catecol-O-metiltransferase, enzimas responsáveis pela degradação de alguns neurotransmissores, e à estimulação de β -endorfinas. Simultaneamente, a atividade anti-inflamatória proveniente do salidrosideo, para além de outras funções, suprime a via NF- κ B. Por fim, a atividade anticancerígena da *R. rosea* impede o desenvolvimento tumoral através da eliminação de ROS, da supressão dos processos inflamatórios e da angiogénese e pela estimulação das vias de sinalização associadas à apoptose, autofagia e necrose. Posto isto, as premissas anteriormente elencadas mostram que a utilização da *R. rosea* é segura para o ser humano e não foram documentados (nas doses testadas) quaisquer reações adversas (81, 82). Neste caso específico, a utente não tomava qualquer medicação crónica, mais concretamente nenhum antidepressivo, nem detinha nenhuma doença de índole cardíaca, pelo que não haveria o eventual problema de ocorrer uma interação do tipo medicamento-suplemento.

Seguidamente, a *Bacopa monniera* L. tem sido empregue em situações de decadência cognitiva e perda da memória (caraterísticas da DA). Na realidade, esta planta tem como principal composto bioativo o bacosídeo, que exerce os seus efeitos antioxidante e anti-inflamatório diretamente no cérebro, já que atravessa facilmente a barreira hematoencefálica (BHE). Mais uma vez, os estudos feitos revelaram a segurança e quase inexistência de efeitos colaterais indesejados da *B. monniera* (81).

O 5-HTP é um precursor da serotonina (5-HT) e da melatonina, dois neurotransmissores vitais para o bem-estar mental. Este composto é sintetizado a partir do triptofano (aminoácido essencial) e a sua descarboxilação constitui a etapa limitante para a síntese dos mensageiros químicos supracitados, que estão envolvidos na modulação do humor, desempenho intelectual, recompensa, aprendizagem, memória, sono, entre outros processos fisiológicos. Assim, o 5-HTP é fundamental na gestão de doenças dos foros neurológico e metabólico, visto que pode atuar na profilaxia de várias doenças como a cefaleia/ enxaqueca, a obesidade, a diabetes, a depressão, a ansiedade, ataques de pânico, distúrbios do sono (aumenta o tempo de sono REM) entre outras. Por outro lado, a estimulação desmedida com 5-HTP pode originar efeitos indesejáveis como é o caso da síndrome serotoninérgica, problemas gastrointestinais, náuseas e vômitos, ansiedade aguda, entre outros (83).

Relativamente às vitaminas do complexo B, estas desempenham um papel crucial nas reações químicas envolvidas na síntese de proteínas, lípidos, ácidos nucleicos, neurotransmissores e hormonas e constituem um pilar para o correto desenvolvimento, manutenção e performance cerebrais (81, 84). Aliás, está descrito que a ingestão insuficiente das vitaminas B se associa a sintomas de depressão, ansiedade e a níveis de *stress* elevados. Em primeiro lugar, a vitamina B1, mais precisamente o cloridrato de tiamina, está no centro do metabolismo de hidratos de carbono, proteínas, e lípidos para posterior formação da acetilCoA. A riboflavina é constituinte de vários cofatores implicados no metabolismo energético e equilíbrio oxidação-redução (redox) (85). O ácido pantoténico, também apelidado de “vitamina anti-stress”, está subjacente à síntese de acetilcolina, um neurotransmissor do SNParassimpático, é um precursor biossintético da coenzima A (CoA) e também é visto como um elemento regulador do equilíbrio redox no organismo. Em situações de carência de vitamina B5, a produção de cortisol é reduzida e isso reflete-se através da fadiga, cefaleias, depressão, insónia e da libertação de mediadores da resposta imunológica que promovem a inflamação (84, 86). Por outro lado, a piridoxina é primordial para a produção de energia, uma vez que está envolvida numa

panóplia de reações com essa finalidade. De facto, a vitamina B6 atua indiretamente no ciclo de Krebs, no metabolismo de ácidos gordos (e ação hormonal), aminoácidos (transformação da niacina em triptofano) e hidratos de carbono (glicogenólise e gliconeogénese) e na síntese do grupo heme (85). Já a biotina reduz o risco de depressão, stress e ansiedade (84). E, por fim, a cianocobalamina, ubiquamente usada para revigorar a cognição, eliminar sintomas depressivos e colocar um término à exaustão psicológica (87), está metabolicamente relacionada com processos de síntese e regulação do DNA e também é um dos compostos com influência no metabolismo dos aminoácidos, assim como dos ácidos gordos (85).

Conclusão:

Tendo consciência do impacto da saúde mental na qualidade de vida da população, é de extrema relevância e faz parte das funções do farmacêutico, ajudar o utente a tomar as melhores decisões para que esse bem-estar psicológico seja alcançado e se mantenha ao longo do tempo. Assim, aquando da dispensa de suplementos alimentares, o farmacêutico deve destacar-se pelo seu conhecimento abrangente acerca destes produtos de saúde e direcionar o seu foco ao utente, no sentido de fazer um aconselhamento personalizado e que vá de encontro às necessidades do mesmo.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 - O papel da vitamina D no desenvolvimento do/a lactente/ criança

1. Introdução

A vitamina D desempenha um papel central no desenvolvimento e crescimento dos bebés, pelo que, cerca de 95% dos lactentes, que são amamentados logo a partir do momento do nascimento, obtêm a vitamina D através do leite materno (88).

Na realidade, a vitamina D é fulcral para a saúde óssea de todos os indivíduos ao longo de toda a vida, principalmente nos lactentes, crianças e adolescentes que se encontram em processo de crescimento físico e intelectual. Este papel de destaque é ainda sustentado por evidências científicas que apoiam o benefício da vitamina D a nível dos sistemas nervoso e imunitário, doenças respiratórias, alergias, doenças cardiovasculares, obesidade, resistência à insulina e cancro em populações pediátricas (89). Por outro lado, a deficiência em vitamina D em neonatos e crianças pode resultar em hipocalcemia, com consequente impacto no seu crescimento. Assim, a ingestão insuficiente de vitamina D, bem como o inadequado aporte de cálcio pode resultar em raquitismo e noutras consequências supramencionadas (90).

2. Vitamina D

2.1. Estrutura química, formação e metabolismo da vitamina D

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel, que é classificada como um secosteróide solúvel em gordura. De facto, esta vitamina apresenta-se sob duas formas: a vitamina D₃ de origem animal ou sintetizada a partir da fotólise do colecalciferol, e a vitamina D₂ de origem vegetal (nas plantas e nos fungos) produzida a partir do ergosterol (89, 91-93).

É nas células epidérmicas da pele humana que, 90% da vitamina D disponível no organismo é formada, sendo obtida através de um precursor similar ao colesterol, o 7-desidrocolesterol (1, 2). Este esteroide é convertido em pré-vitamina D através de uma reação fotoquímica com radiação UVB da luz solar. Posteriormente, através de várias isomerizações térmicas surge a vitamina D₃ (88, 91, 92).

De facto, tanto a vitamina D₂ como a D₃ são biologicamente inativas no organismo, no entanto sofrem uma série de hidroxilações e conversões enzimáticas até se transformarem em metabolitos que exercem as suas funções no organismo (88, 91).

No que concerne ao metabolismo da vitamina D₃, primeiramente o precursor da síntese endógena desta vitamina, o 7-desidrocolesterol, sofre uma hidroxilação na posição 25 no fígado, formando o calcidiol (25-hidroxitamina D₃ [25(OH)D₃]). Esta corresponde à forma de vitamina D circulante predominante e, como tal, constitui o biomarcador do *status* de vitamina D. Seguidamente, nos rins, a hormona da paratiroide, a hormona de crescimento e outros fatores como a hipofosfatemia, catalisam a 1- α -hidroxilação, do calcidiol em calcitriol, a forma ativa desta vitamina (1,25-di-hidroxitamina D₃ [1,25(OH)₂D₃]). Aliás, esta 1- α -hidroxilação ocorre não só em ambiente renal, mas também noutros locais que apresentam recetores da vitamina D (VDR) (universalmente expressos em células nucleadas, mais concretamente na sua membrana nuclear), nomeadamente em células do sistema imunitário (macrófagos alveolares), osteoblastos, paratiroide, linfonodos, placenta, próstata, cólon, mamas, cérebro, fígado, células β -pancreáticas e queratinócitos (89, 91, 92, 94-98).

2.1.1. Metabolitos da vitamina D e suas características

Tal como constatado anteriormente, a vitamina D₃ apresenta múltiplas formas que se distinguem entre si através do número de grupos hidroxilo (OH) presentes na molécula. Em primeiro lugar, o colecalciferol possui o grupo OH na posição 3 e, como tal, possui uma certa hidrofobicidade que lhe permite ser armazenado no tecido adiposo com elevada afinidade. Para além disso, o seu tempo de semi-vida é de cerca de 24 horas. Esta forma da vitamina D é a que é utilizada para a suplementação ou fortificação das fórmulas de substituição do leite materno, uma vez que representa a isoforma mais abundantemente encontrada no leite materno (88).

Por outro lado, o calcidiol, um epímero de D₃, apresenta os grupos OH nas posições 3 e 25 da molécula e constitui a principal forma da vitamina D transportada na corrente sanguínea, podendo ser quantificada no soro, plasma ou sangue. Apresenta um tempo de semi-vida longo, de 2 a 3 semanas e, portanto, a sua homeostase é fácil de manter. Deste modo, esta conformação constitui um bom indicador do nível de ingestão de vitamina D, quer seja através de alimentos ou pela síntese a nível do tecido cutâneo (88, 89).

Por fim, o calcitriol possui três grupos OH na sua estrutura, mais concretamente nas posições 1, 3 e 25. Esta é a forma de vitamina D mais ativa e representa o ligando do fator de transcrição dos recetores da vitamina D (VDR). Assim, esta isoforma da vitamina D influencia os efeitos da expressão genética dos VDR, nomeadamente na indução da transcrição de genes que promovem o crescimento, como a hormona do crescimento e o fator de crescimento semelhante à insulina-1; na regulação da homeostase do cálcio, incrementando a sua absorção intestinal; na ativação da sinalização molecular das células imunes em respostas rápidas, entre outros efeitos não genómicos. O seu tempo de semi-vida ronda as 4 e as 8 horas e, em indivíduos saudáveis a sua concentração sanguínea costuma ser constante (88, 89, 99).

2.2. Fontes de vitamina D

A ingestão de vitamina D através da alimentação é um dos principais fatores limitantes do consumo deste micronutriente, já que são escassos os alimentos que o possuem na sua constituição. A vitamina D pode ser obtida através de fontes naturais de origem animal como é o caso de alguns peixes e carnes, ovos ou alguns cogumelos. Deste modo, a ingestão dietética de vitamina D pouco contribui para a manutenção de níveis recomendados de vitamina D no organismo. Para além disso, a vitamina D pode ser sintetizada a nível cutâneo como resultado da incidência da radiação UVB na pele como o principal trâmite de obtenção da vitamina D, visto que 90% da reposição desta no organismo provém desta via (89, 91).

Por outro lado, o leite materno constitui a principal ou única fonte de energia dos lactentes e crianças até aos 2 anos de idade. Efetivamente, a OMS aconselha a amamentação exclusiva a bebés até aos 6 meses de vida, sendo o leite materno a sua única fonte alimentícia de vitamina D. Por conseguinte, a partir do meio ano de vida já é permitida a introdução de outros alimentos nutricionalmente complementares, simultaneamente com a amamentação continuada até, pelo menos aos 2 anos. Desta forma, é possível assegurar o crescimento, evolução e saúde infantis ideais (89, 91).

2.3. Função da vitamina D

A principal função biológica da vitamina D no organismo consiste na regulação da homeostasia do metabolismo fósforo-cálcio. Esta contribui para a manutenção de níveis adequados de cálcio, que, por sua vez, permitem a correta diferenciação dos enterócitos e absorção intestinal deste metal alcalino, garantindo a

mineralização óssea normal (93). Para além disso, esta vitamina também assume um papel fulcral na modulação das funções do músculo esquelético, sistemas imunológico, nervoso e cardiovascular (89, 91, 92, 100).

Na eventual ocorrência de uma baixa nos níveis plasmáticos de cálcio, os recetores da glândula da paratiroide irão detetar esta diminuição. Consequentemente, a hormona da paratiroide (PTH) vai ser libertada, resultando na estimulação da 1- α -hidroxilação nos rins. Após esta estimulação, ocorre a produção de 1,25(OH)₂D (na gravidez, a sua concentração aumenta 2 a 3 vezes (10)) a partir da 25(OH)D circulante. O incremento deste metabolito da vitamina D leva ao aumento do transporte do cálcio nos intestinos, ossos e rins e, desta forma, regula a atividade dos osteoblastos e dos osteoclastos. Assim sendo, à medida que o cálcio plasmático regressa aos seus níveis adequados, a secreção de PTH vai diminuindo gradualmente, até que toda a homeostasia seja restabelecida. Desta forma, é possível constatar que possuir 25(OH)D circulante suficiente é crucial para manter a biossíntese adequada de 1,25(OH)₂D e o nível plasmático de cálcio. Portanto, quando existe uma situação de deficiência de vitamina D no organismo, que pode ser consequência de níveis de 25(OH)D circulante inadequados, existe um decréscimo da transformação de 25(OH)D em 1,25(OH)₂D e na absorção de cálcio, o que pode levar à elevação dos níveis de PTH (91).

Realça-se ainda que, o papel da vitamina D não se limita somente ao crescimento e mineralização ósseas (inicia-se no 3º trimestre da gravidez, atingindo o seu pico na adolescência (91, 100)), mas também se centra na regulação da função imunológica, da secreção de insulina, controlo da proliferação celular, estimulação da diferenciação celular, indução da apoptose, regulação da homeostase do fósforo-cálcio e no transporte muscular de cálcio (92).

Face ao supracitado, a 1,25(OH)₂D₃ pode desempenhar um papel na função imunitária e na regulação da proliferação e diferenciação celular numa variedade de linhagens celulares como linfócitos, células endoteliais, osteoblastos e queratinócitos (92, 96). Além disso, a vitamina D pode ser um fator modificador do risco de desfecho de várias doenças cardiovasculares como a hipertensão ou até a diabetes *mellitus*. Apesar de se encontrar bem descrita e documentada a função reguladora da vitamina D em inúmeros processos biológicos, não existem, até ao momento, evidências suficientemente sólidas que possam suportar o uso terapêutico da suplementação de vitamina D para a prevenção e tratamento de doenças imunoinflamatórias, infecciosas ou hiperproliferativas (92).

Por outro lado, os VDR, como se encontram em vários tecidos e órgãos, permitem deduzir que a vitamina D não se cinge a funções esqueléticas. Na realidade, a 1,25(OH)₂D₃ exerce a maior parte de suas funções via VDR nuclear, isto é, liga-se ao recetor retinoide X (RXR) e forma o heterodímero VDR/RXR. Com efeito, a regulação da transcrição genética ocorre quando este dímero estabelece uma ligação com elementos de resposta à vitamina D (VDRE) em genes-alvo. A via VDR interage com outras vias de sinalização intracelular para exercer os seus efeitos biológicos (92, 98). Em alguns casos, 1,25(OH)₂D₃ pode influenciar, mas não afetar a expressão genética ou a síntese proteica (devido à redundância do código genético) (92, 96).

Para além disso, a vitamina D e os seus metabolitos são normalmente transportados, do local de produção para o tecido alvo, através da proteína de ligação à vitamina D (VDBP) que apresenta uma afinidade para estes metabolitos muito maior que a albumina, já que se liga a cerca de 85% da 25(OH)D₃ e 1,25(OH)₂D₃ circulantes. Tal contribui para a manutenção dos seus níveis sanguíneos adequados. De uma perspetiva farmacocinética, a biodisponibilidade da vitamina D e seus semelhantes também é bastante maior

quando ligados à VDBP do que à albumina. Além disso, a VDBP demonstrou possuir propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, sem se ligar à vitamina D, o que provavelmente contribui para o seu papel ativo na prevenção e tratamento de doenças. Estudos indicam que a VDBP regula a função imunológica e é um dos intervenientes na remoção de toxinas e agentes patogénicos da corrente sanguínea. A VDBP também está envolvida na regulação do metabolismo do cálcio, que é fundamental para a manutenção de ossos saudáveis, e pode ter propriedades anticancerígenas na forma do fator ativador de macrófagos da proteína de ligação à vitamina D (VDBP-MAF) (92, 97).

Por outro lado, a ingestão de vitamina D, quer seja através de uma alimentação equilibrada ou através de suplementação, funciona como um elemento de apoio à saúde mental em crianças, pelo que deve ser recomendado estabelecer um nível sanguíneo necessário de colecalciferol base para prevenir ou atenuar problemas cognitivos. Na realidade, a vitamina D atravessa facilmente a BHE e ativa recetores nas células neuronais, exercendo diretamente o seu efeito no SNC. Aliás, já existem provas de que a interação entre a vitamina D e os VDR presentes ao nível do córtex, do cerebelo e do sistema límbico podem modular o comportamento humano. O mesmo se passa com os VDR presentes no hipotálamo, que são muito importantes para o funcionamento de mecanismos neuroendócrinos. Contudo, deve ser salvaguardado que os genes VDR são muito polimórficos e que, portanto, as suas variações podem ocorrer com alguma frequência o que pode causar diversas disfunções relacionadas à vitamina D. Em suma, a vitamina D assume um papel neuroprotetor no cérebro, que se reflete na modulação da sinalização neurotrófica e na regulação da inflamação através da inibição de citocinas pró-inflamatórias e do *stress* oxidativo (95, 101). Face ao que já foi anteriormente referido e tendo em conta que os VDR estão presentes em todo o organismo, nomeadamente em células apresentadoras de antígenos, estes vão exercer um papel ativo no sistema imunitário, tanto nas componentes inata como adaptativa.

2.4. Vitamina D nas grávidas, lactantes e lactentes

No decurso da gravidez, a vitamina D não é produzida pelo feto, uma vez que é transferida da mãe para o mesmo via transplacentária, mais concretamente através do cordão umbilical. Este processo é favorecido pelo gradiente de concentrações existente entre a progenitora e o feto, já que a mãe terá uma concentração superior de vitamina D circulante à do bebé, devido às reservas de vitamina D acumuladas no útero através da placenta, da síntese de vitamina D pelas células cutâneas e também através da ingestão dietética e suplementação. Aliás, sabe-se que a concentração de sangue venoso de 25(OH)D no feto é cerca de 60% a 80% da concentração de 25(OH)D no sangue venoso materno (88, 90, 100). No entanto, entre 8% e 100% das mulheres gestantes apresentam concentrações plasmáticas de vitamina D insuficientes, pelo que a suplementação desta vitamina desempenha um papel fundamental, tanto para a saúde da grávida como para o aporte adequado deste micronutriente para o feto. Ainda durante a gravidez, os níveis de vitamina D no útero refletem o nível de vitamina D da mãe, no entanto, estes valores reduzirão drasticamente após o nascimento do bebé (88).

Os recém-nascidos exclusivamente amamentados pelo leite materno (composto por moléculas bioativas, bactérias e células do sistema imunitário que o protegem contra processos inflamatórios e infecciosos (102)) dependem totalmente deste alimento, sendo que esta é a sua única fonte (natural) de vitamina D, já que a exposição direta à luz solar não é, de todo, recomendada a crianças com menos de 6 a 12 meses de idade (88).

Por outro lado, a averiguação da concentração de vitamina D que passa, efetivamente, para o lactente pode ser medida através da avaliação da vitamina D circulante materna ou ser determinada através da sua quantificação no leite materno. Com efeito, este último constitui o método mais fidedigno, uma vez que a quantidade de vitamina D transferida do plasma da mãe para o leite materno pode oscilar substancialmente, entre os 1% e os 30%. Face ao que foi anteriormente exposto, pode constatar-se que os níveis circulantes de vitamina D materna não são um indicador confiável dos níveis de vitamina D no leite materno, sendo que, é bastante mais provável que a medição dos metabolitos da vitamina D no leite materno forneça uma análise mais exata da quantidade transferida para o bebé e uma avaliação direta da ingestão no recém-nascido (88).

Tal como já foi referido, durante a lactação, a vitamina D passa para a criança através do leite materno e os metabolitos desta vitamina transferem-se para a componente lipídica do leite da mãe após a sua produção. Assim, estes metabolitos, quando ligados à VDBP, atravessam o complexo mamário. Com efeito, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ pode-se ligar tanto à VDBP como a um recetor mamário citosólico, havendo, assim, a alternativa de dois modos de transporte destes metabolitos para o leite materno (88).

Por outro lado, mais especificamente para efeitos de cálculo de concentrações, a concentração de vitamina D presente no leite é, normalmente, reportada tendo por base a atividade antirraquítica (ARA), que é expressa em UI/L. A ARA é baseada no cálculo da atividade biológica dos diversos metabolitos da vitamina D medidos no leite. Com efeito, dos vários metabolitos presentes nesta matriz, a vitamina D_3 é a que apresenta maior contribuição para o seu valor final. Ao revés, a $25(\text{OH})\text{D}$ corresponde somente a 0,4% dos níveis séricos da mãe. Estes 2 metabolitos representam mais de 90% da atividade total da vitamina D no leite materno. Na realidade, 1 ARA, ou seja, 1 UI/L corresponde a 25 pg/mL de vitamina D, que é equivalente a 5 pg/mL de $25(\text{OH})\text{D}$. De facto, apenas uma quantidade muito pequena (cerca de 1%) de $25(\text{OH})\text{D}$ que circula no sangue materno passa para o leite, em oposição à vitamina D_3 , em que cerca de 20% a 30% da que circula na corrente sanguínea é transferida para o leite materno. No entanto, a vitamina D é rapidamente convertida em $25(\text{OH})\text{D}$, portanto, a concentração de vitamina D circulante no sangue materno diminui rapidamente, a não ser que tenha havido uma exposição solar recente ou suplementação adequada de vitamina D (88-90).

O primeiro leite, ou também designado colostro, é uma fração do leite materno muito importante para o recém-nascido, no entanto apresenta um elevado teor em água, logo, um aporte de lípidos e vitaminas lipossolúveis, como é o caso da vitamina D, mais pobre. Com efeito, à medida que o complexo mamário vai ficando mais vazio, a concentração em gordura juntamente com o aporte calórico aumentam, tomando uma nova denominação: leite posterior, que apresenta uma concentração de $25(\text{OH})\text{D}$ significativamente maior que o leite anterior e que a percentagem de metabolito transferida do sangue para o leite materno é quase o dobro, comparativamente com o leite anterior (88).

Tendo em conta todos os factos acima referidos, é possível constatar que a ingestão adequada de vitamina D é fulcral para a saúde a longo prazo da mãe e da criança e que os bebés correm um risco considerável de, devido à deficiência materna, à amamentação exclusiva e a um ou mais dos outros fatores de risco primários, como a falta de exposição solar, a pele escura ou uma condição médica que afete o metabolismo da vitamina D. Aliás, foram feitos outros estudos, em que apesar das mães terem sido expostas à luz solar abundante durante toda a vida, os níveis de vitamina D do leite materno não atenderam às necessidades de vitamina D de bebés amamentados exclusivamente. Assim sendo, surge uma nova necessidade de fornecimento

de vitamina D através de fórmulas fortificadas de leite materno ou suplementação, de modo a poder prevenir o raquitismo e reduzir o risco de outras doenças (88).

2.5. Dose de vitamina D diária recomendada

Existem várias Organizações e Comitês de elevada credibilidade e relevância que já definiram limites de doses diárias recomendadas dos mais diversos macro e micronutrientes, não sendo a vitamina D uma exceção.

O Comité do Institute of Medicine (IOM) dos Estados Unidos da América (EUA), estabeleceu as necessidades diárias de ingestão alimentar de cálcio e vitamina D. De facto, para crianças até aos 12 meses de idade, a dose dietética recomendada (RDA) de vitamina D corresponde a 400 UI por dia, ao passo que para a população pediátrica acima de 1 ano (até aos 18 anos) esta dose já passa para as 600 UI por dia. Com efeito, doses diárias superiores às acima referidas podem suscitar efeitos tóxicos ou reações adversas (91, 97). Na realidade, o IOM recomenda uma ingestão diária de 10 µg (400 UI) de vitamina D para os bebés dos 0 aos 6 meses e para respetivas mães grávidas ou a amamentar 15 µg (600 UI) (88, 91, 103). Tendo em conta que o consumo médio diário de leite por crianças desta idade é de 780 mL, o leite materno teria de apresentar uma ARA de 513 UI/L para atingir os 10 µg que o bebé precisa. Porém, as mães ocidentais têm uma ARA média do leite materno que varia entre 8 e 332 UI/L e depende do uso materno de suplementos de vitamina D. Segundo o ARA recomendado, conclui-se que a maioria do leite materno se revela uma fonte inadequada de vitamina D e, por conseguinte, todas as crianças que se alimentassem exclusivamente deste leite correriam o risco de vir a desenvolver um défice nutricional de vitamina D. No entanto, foi calculada a ingestão de vitamina D que seria necessária para alcançar a ARA alvo e o resultado foi um valor surreal de 213 µg por dia, ou seja, 8520 UI diárias. Visto que estes números são astronómicos e inalcançáveis, mesmo com suplementação adequada, já para não abordar os efeitos tóxicos completamente desconhecidos provocados pela ordem de grandeza destas concentrações de vitamina D no organismo, a monitorização do estado de vitamina D da mãe durante a gravidez e, posteriormente, do leite materno após o parto é impreterível para garantir a prevenção de complicações inerentes (hipocalcemia tardia e raquitismo nutricional do neonato (100)) à deficiência de vitamina D (88).

A American Academy of Pediatrics (AAP) e a Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society estipularam a mesma RDA, todavia estas duas entidades defendem a suplementação dos bebés exclusivamente amamentados a partir dos primeiros dias de vida, de modo que as necessidades de vitamina D possam ser supridas. Na realidade, estas duas instituições defendem que esta suplementação deve ser feita de forma contígua até que os bebés ingiram mais de 1000 mL de fórmula enriquecida com vitamina D por dia. Visto que, a maior parte das fórmulas infantis contém pelo menos 400 UI/L de vitamina D, as crianças alimentadas com leite de substituição (fórmula) também podem carecer de suplementação de vitamina D, a menos que consumam mais de 1000 mL por dia (91, 103). No que diz respeito às crianças obesas (têm uma maior predisposição para a deficiência em vitamina D, devido à sua absorção excessiva pelo tecido adiposo (95, 96)) ou que tomam medicação crónica, as necessidades podem duplicar ou até mesmo quadruplicar (91).

Por outro lado, o Comité de Nutrição da Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição (ESPGHAN) propôs a meta de RDA das 800 a 1000 UI de vitamina D para bebés prematuros. Contudo, mais tarde, a AAP corrigiu esta dose para os 200 a 400 UI de vitamina D por dia para

bebés prematuros com peso muito baixo ao nascer e 400 UI em bebés com peso superior. Esta RDA foi ajustada devido ao menor tamanho dos bebés prematuros e, consequentemente a menor necessidade de vitamina D para atingir níveis adequados de 25(OH)D. Este ajuste foi feito à luz de vários estudos que esclarecem que a absorção de cálcio em bebés com baixo peso à nascença, principalmente durante os primeiros meses de vida, era proporcional à sua ingestão diária de cálcio, todavia independente da vitamina D. Não obstante, pode haver casos em que a necessidade pode aumentar para as 1000 UI por dia em bebés com mais de 1500 g para atingir uma concentração sérica de 25(OH)D sérica superior a 20 ng/mL (ainda não existe consenso científico quanto a este valor, no entanto, esta é a concentração considerada minimamente aceitável), uma vez que este é o limite superior de ingestão para bebés nascidos a termo (91).

2.6. Défice de vitamina D

O IOM institui, já há vários anos, valores limite de concentração de 25(OH)D para definir a deficiência, a insuficiência e a suficiência de vitamina D no organismo. Assim, os valores para a deficiência em vitamina D apontam para concentrações menores do que 12 ng/mL; para a insuficiência para concentrações entre 12 e 20 ng/mL e para a suficiência para valores entre os 20 e os 30 ng/mL. Apesar de existir um consenso generalizado entre entidades para os valores que definem a “deficiência de vitamina D”, os conceitos de “insuficiência” e “suficiência” ainda não estão bem estabelecidos junto da comunidade científica. De facto, para níveis de 25(OH)D menores do que 12 ng/mL existem evidências clínicas claras da sua associação a patologias subjacentes, nomeadamente o raquitismo nutricional (crianças), a osteomalacia (adultos) e o hiperparatireoidismo secundário, o que corrobora os dados anteriormente elencados e apoiam a unanimidade deste critério. Com efeito, nos dias de hoje, a definição do *status* de vitamina D divide a população em duas partes: a população geral, ou seja, “normal” e saudável, sem qualquer tipo de comorbilidade e a população em risco de hipovitaminose D (bebés, crianças com menos de 5 anos, adolescentes e idosos com mais de 75 anos, indivíduos institucionalizados ou em condições associadas a uma exposição solar inadequada, obesidade, gravidez e amamentação, prematuridade, doenças ósseas metabólicas e outras patologias esqueléticas, ingestão dietética inapropriada, vegetarianismo e veganismo, distúrbios alimentares, insuficiência renal crónica, cancro, especialmente da mama, próstata e cólon, diabetes *mellitus* tipo 2, má absorção intestinal, cirurgia bariátrica, síndrome do intestino curto, síndrome de colestase, fibrose quística, hiperparatireoidismo, resistência hereditária de vitamina D e medicação que interfere na absorção ou no metabolismo hepático da vitamina, como é o caso dos anticonvulsivantes, glucocorticoides, antirretrovirais para o tratamento da SIDA, antifúngicos azólicos e colestiramina) ou em tratamento com agentes modificadores ósseos (91, 93, 95, 99, 102, 104).

Tabela 5: Definição de *status* de vitamina D (Consenso Global). Adaptada de (91) e (104).

	[25(OH)D] _{séica}			
	Deficiência	Insuficiência	Ótimo	Intoxicação
População geral	< 12 ng/mL	12-20 ng/mL	> 20 (20-50) ng/mL	> 100 ng/mL
População de risco ou em tratamento com agentes modificadores ósseos	< 12 ng/mL	< 30 ng/mL	30-50 ng/mL	> 100 ng/mL

À luz dos factos anteriormente expostos e dos dados epidemiológicos atuais, pode considerar-se que a deficiência de vitamina D é uma condição ubíqua que abrange quase toda a população humana, constituindo, desta forma, uma preocupação de saúde pública (96, 100, 105, 106).

Na realidade, o melhor indicador do *status* de vitamina D do corpo humano é a concentração sérica de 25(OH)D, sendo que o nível de referência deste metabolito da vitamina D para alcançar um bom estado de saúde esquelética e extraesquelética varia consoante a população em causa. Na idade adulta, o nível essencial de vitamina D é determinado através de estudos da homeostase do cálcio, mineralização óssea e níveis de PTH. Na população infantil, o *status* ideal de vitamina D assenta em evidências clínicas de raquitismo ou remodelação óssea, como a elevação da fosfatase alcalina (ALP) sérica.

Efetivamente, a elevada prevalência de deficiência de vitamina D em mulheres grávidas, lactantes e bebés é discutida em vários estudos. Regiões como a Ásia, o Médio Oriente e a África são consideradas áreas de alto risco, uma vez que a deficiência materna de vitamina D oscila entre os 26% e os 95% e os resultados de múltiplos estudos mostram que bebés provenientes de mães com défice de vitamina D nascem com deficiência neste micronutriente que teve origem no útero materno. Estas zonas do globo, em que a economia não está tão desenvolvida, constituem um risco e fazem com que haja uma maior propensão para que as crianças tenham défices nutricionais, já que a deficiência de vitamina D na população pediátrica pode chegar aos 86%. Por outro lado, a prevalência do défice de vitamina D em mulheres lactantes tem vindo a crescer devido à falta de exposição ao sol. Isto poderá dever-se a inúmeros fatores, designadamente a cor da pele da lactante, o local onde reside, a estação do ano, a poluição ambiental, o crescendo da oferta de atividades no interior de edifícios, fatores culturais, e, principalmente o uso de protetor solar e a privação à exposição ao sol devido a preocupações relacionadas com o risco de cancro da pele (88, 89, 93, 96).

Tal como já se pôde aferir, a vitamina D desempenha um papel significativo na saúde do esqueleto, no desenvolvimento do sistema imunológico, no crescimento e maturação celular normal da criança. Neste sentido, já foram realizados uma série de estudos que sugerem que a vitamina D está envolvida em diversos processos fisiológicos muito importantes no período neonatal e na infância. Por exemplo, foram relatadas associações entre o *status* de vitamina D e o crescimento linear e a adiposidade, desenvolvimento e função do sistema imunológico (relevante para a sépsis neonatal, alergias, asma), neurodesenvolvimento, maturação pulmonar neonatal e composição da microbiota intestinal (o aumento sérico da 25(OH)D aumentou as bactérias benéficas no intestino e provocou uma diminuição das bactérias patogénicas) infantil. Além disso, estudos vocacionados para a mãe e para o feto mostraram que existe uma associação entre os níveis de vitamina D e o risco de complicações na gravidez. De facto, a deficiência em vitamina D por parte da grávida acarreta muitos perigos, não só para a sua saúde como para a saúde fetal. Efetivamente, existem evidências clínicas que provam que este défice em vitamina D pode resultar em pré-eclâmpsia, diabetes *mellitus* gestacional, nascimento prematuro, cesariana, bebés pequenos para a idade gestacional, afetar a formação óssea fetal, o desenvolvimento cognitivo e aumentar o risco de transtorno de défice de atenção e hiperatividade, bem como traços do espectro do autismo e ansiedade, mais tarde na vida (88, 91, 93, 95, 99, 100).

É ainda de ressaltar que, bebés cuja ingestão alimentar depende exclusivamente da amamentação encontram-se numa posição vulnerável e mais predispostos à deficiência em vitamina D, visto que o leite materno apresenta, regra geral, um baixo teor de vitamina D e, portanto, não satisfaz as necessidades dos lactentes, a sua exposição solar é limitada (orientação de saúde pública), globalmente existe cada vez mais poluição e as fontes dietéticas naturais carecem cada vez mais deste micronutriente (89, 90, 106). Apesar de tudo o que já foi veiculado, o leite materno humano é considerado o alimento ideal para os bebés e recém-nascidos, fornecendo a maior parte dos nutrientes necessários para o seu correto desenvolvimento e

crescimento, não podendo ser ignorado, a presença de algumas lacunas nos parâmetros anteriormente mencionados (90).

Para além disso, a hipovitaminose D está muito associada a transtornos psiquiátricos, como a depressão, em crianças e adolescentes que podem ter repercussões na vida adulta (101). Aliás, existem indicadores que revelam a associação entre a deficiência de vitamina D materna/ na primeira infância e o crescimento e diferenciação neuronal, o que potencialmente pode contribuir para o desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos futuramente (88).

2.6.1. Patologias associadas ao défice de vitamina D

Em primeiro lugar, a tuberculose (TB) é uma doença cuja taxa de mortalidade tem vindo a aumentar nos últimos anos, segundo dados da OMS. Embora esteja comprovada a sua natureza infecciosa (causa: bactéria *Mycobacterium tuberculosis*), o sistema imunitário é o principal interveniente na sua resolução, visto que é essencial na produção de mecanismos de proteção contra este microrganismo, já que o processo patológico decorre de manifestações autoimunes iniciadas pela exposição ao agente infeccioso. Para além disso, muita da sintomatologia que advém desta patologia, permite inferir que os antígenos micobacterianos, após interagirem com o hospedeiro, despoletam outros processos inflamatórios autoimunes que agravam ainda mais o curso da TB (20). Com efeito, estudos científicos sugerem que a radiação UVB (que resulta na produção de vitamina D) trouxe benefícios na terapia da TB (91, 98). Aliás, existem evidências claras de que a vitamina D inibe a replicação *in vitro* da *M. tuberculosis*, tornando-se num elemento promissor para o tratamento da TB (92).

Para além disso, no que a infeções do trato respiratório diz respeito, verificou-se que recém-nascidos com níveis de 25(OH)D inferiores a 20 ng/mL apresentaram risco 6 vezes maior de vir a desenvolver bronquiolite aos 12 meses de idade, comparativamente com aqueles que revelavam níveis sanguíneos desta vitamina superiores a 30 ng/mL. Para corroborar estes dados, uma meta-análise demonstrou uma diminuição da incidência de infeção aguda do trato respiratório após suplementação com vitamina D (produção de peptídeos antimicrobianos (100)), o que se torna ainda mais evidente em indivíduos com uma grave deficiência em vitamina D (concentrações plasmáticas inferiores a 10 ng/mL) (91, 102).

Por outro lado, a asma consiste na indução, por vários fatores (alergenos, infeções, obesidade, hormonas, ar frio, mutações genéticas, fatores ambientais [fumo, tabaco, poluição], entre outros), da inflamação crónica das vias respiratórias aéreas, o que leva à sua obstrução, hiperreatividade e hiperresponsividade (108, 109). Tudo isto faz com que a asma envolva a ativação do sistema imunológico inato e adaptativo para causar esta inflamação que, consequentemente, leva a edema das vias aéreas, hipersecreção de muco, oclusão e remodelação das vias respiratórias (109). Relativamente à associação entre a asma e a ingestão de vitamina D, apurou-se que níveis mais baixos de 25(OH)D estavam mais significativamente associados à asma. A suplementação de vitamina D teve benefícios na redução do risco de exacerbação que requer glucocorticoides sistémicos e risco de pelo menos uma exacerbação que implica visita às urgências, hospitalização ou ambos (91, 98).

Já a dermatite atópica (DA) é uma dermatose inflamatória recorrente, crónica e não infecciosa, caracterizada por um prurido persistente na pele, com especial ocorrência na idade pediátrica e que tem vindo a aumentar a sua incidência nos últimos anos. A fisiopatologia da DA é complexa e multifatorial, já que inclui doenças genéticas, defeitos na barreira epidérmica, respostas imunológicas alteradas e perturbação do

equilíbrio da microbiota da pele (110). No que concerne à relação DA-vitamina D, um estudo demonstrou que os níveis séricos de 25(OH)D eram menores em indivíduos com DA. Contudo, a suplementação de vitamina D para estes doentes ainda não está recomendada, uma vez que não está estabelecido um benefício claro da mesma para estes utentes. Apesar de um ensaio clínico randomizado (ECR) ter revelado resultados benéficos da suplementação de vitamina D em crianças com DA relacionada ao inverno, outro estudo sugeriu que 1,25(OH)₂D também funciona como um inibidor da maturação das células dendríticas, o que reduz a ativação da imunidade adquirida e pode aumentar o risco de doenças autoimunes, como diabetes tipo 1, esclerose múltipla e doença inflamatória intestinal. Tal como se verificou anteriormente, já existem vários artigos científicos que exploram esta vertente, no entanto, ainda não há um consenso e muitos deles possuem factos ambíguos, pelo que a suplementação com vitamina D não indicada, à luz dos dias de hoje, para esta população em particular (91).

Doenças do foro ocular, como retinopatia diabética, miopia, degenerescência macular associada à idade e a síndrome do olho seco também estão relacionadas com a vitamina D, pois esta vitamina não tem apenas impacto na homeostase do metabolismo mineral, mas também possui propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, que afetam processos anti-angiogénicos, que modulam vários aspetos do ciclo celular, como a divisão, a proliferação e a apoptose celulares. O tecido ocular contém VDR, bem como enzimas reguladoras da vitamina D, e estudos recentes demonstraram que estes tecidos podem ativar e regular a vitamina D, revelando a sua importância na manutenção da saúde ocular. (92).

As doenças cardiovasculares, o cancro, dores músculo-esqueléticas, enxaquecas, distúrbios neuropsiquiátricos (esquizofrenia, demência, depressão, autismo), diabetes *mellitus*, esclerose múltipla, COVID-19, bem como as mencionadas nos parágrafos imediatamente anteriores, podem estar correlacionadas com deficiência em vitamina D, no entanto, evidências atuais de intervenção da vitamina D no tratamento ou prevenção, destas e de tantas outras patologias, são escassas (91, 95, 100).

2.7. Suplementação de vitamina D

A suplementação de vitamina D pode trazer inúmeras vantagens para quem a faz, visto que quase toda a gente apresenta défices de vitamina D no seu organismo pelos mais diversos motivos já explorados. No sentido de ir ao encontro da temática abordada nesta dissertação, a suplementação de vitamina D do bebé pode ser feita de três formas distintas, ou através da suplementação da lactante (que pode ser feita antes até da conceção, uma vez que a vitamina D tem um impacto positivo na fertilidade (100)), mediante a suplementação diretamente no lactente ou ambas.

2.7.1. Suplementação materna de vitamina D

Em primeiro lugar, a suplementação de vitamina D na mãe que está a amamentar ainda não está descrita como sendo imperiosa, no entanto é aconselhada por quase todos os obstetras logo no início da gravidez, apesar da baixa adesão à suplementação materna diária estar na base da maior parte do défice de vitamina D populacional, mesmo a longo prazo (103).

O renomado Oxford University Hospital defende que a suplementação materna de vitamina D deve ser discutida em todas as consultas de início de acompanhamento de todas as mulheres grávidas e lactantes e, perante todos os esclarecimentos, estas mulheres devem tomar uma decisão com a maior brevidade possível.

Ainda de acordo com esta fonte, a suplementação indicada para mulheres não caucasianas de alto risco, com excesso de peso, que residem em elevadas latitudes e cujo parto ocorre entre novembro e março (gravidez durante o inverno), deve ser iniciada com a dosagem mais elevada possível (1000 UI por dia) concomitantemente com uma dieta rica em cálcio (no mínimo 1000 mg por dia) (91).

Com efeito, a suplementação de vitamina D durante a gravidez pode reduzir o risco de bebés pequenos para a idade gestacional e melhorar o crescimento infantil após o nascimento (91, 99). Relativamente às mulheres que amamentam, uma maior ingestão materna de vitamina D, entre as 4000 e as 6400 UI por dia, pode atingir a concentração alvo de vitamina D no leite materno para bebés amamentados exclusivamente (91, 93).

No que diz respeito a doses de suplementação de vitamina D mais elevadas, como por exemplo 2000 UI por dia, sabe-se que o risco de morte fetal e neonatal ou a incidência de malformações congénitas não sofreu qualquer aumento. Nesse sentido, estabeleceu-se que é seguro administrar 1000 a 2000 UI de vitamina D a mulheres grávidas com níveis depletivos deste micronutriente, no entanto, especialistas mais conservadores defendem a reposição lenta de vitamina D, que ronda as 600 e as 800 UI diárias (91).

Sabe-se que a vitamina D do leite materno está relacionado com o *status* de vitamina D das mães lactantes. As mães lactantes com défice de vitamina D apresentam uma quantidade reduzida de vitamina D no leite materno, resultando em deficiência desta vitamina nos bebés que amamentam. Com efeito, têm-se reunido esforços no sentido de providenciar quantidades adequadas de vitamina D aos lactentes através da suplementação materna de vitamina D (89). Efetivamente, estudos científicos revelam que suplementar com vitamina D somente a mãe permite atingir a suficiência de vitamina D tanto na lactante como no bebé (88). Na verdade, a suplementação de vitamina D de mães lactantes incrementou os níveis infantis de 25(OH)D, reduziu em 35% a incidência de insuficiência de vitamina D e em 38% a deficiência da mesma (comparativamente com o grupo placebo) (106). Um ensaio clínico no qual se realizou um teste em que houve a suplementação de mulheres lactantes com 6400 UI de vitamina D num período temporal de 6 meses, obteve resultados satisfatórios no que diz respeito ao *status* de vitamina D da mulher, o que induziu um aumento da ARA do leite materno de 82 UI/L para 873 UI/L. Este aumento da concentração de vitamina D no leite materno fez com que o nível plasmático médio de 25(OH)D em bebés amamentados exclusivamente passasse para os 46 ng/mL. Assim, é legítimo concluir que a ingestão desta dose de vitamina D permitiu às mães lactantes alimentar os seus filhos com um leite com a quantidade de vitamina D adequada para suprir as suas necessidades. Aliás, a suplementação materna com altas doses, 6400 UI por dia, resultou em níveis similares de 25(OH)D em bebés suplementados com 400 UI diariamente e constitui uma estratégia alternativa à suplementação infantil (89, 91, 103). Num outro estudo, as mães foram submetidas a doses elevadíssimas de vitamina D, isto é, receberam 60000 UI de vitamina D (esta dose de vitamina D encontra-se acima do limite superior recomendado de 4000 UI por dia para mães lactantes) 1 a 2 dias após o parto e nas 6, 10 e 14 semanas seguintes, o que fez um total de 240000 UI de vitamina D. Embora, a preocupação com os efeitos adversos resultantes da suplementação materna de vitamina D em doses muito elevadas ainda esteja bastante latente na comunidade científica, a realidade é que não existem eventos danosos documentados consequentes deste tipo de suplementação (89, 93, 103).

No entanto, deve ser motivo de reflexão que as recomendações de consenso global focam que as mulheres lactantes não devem consumir grandes quantidades de vitamina D com o intuito de complementar os hiatos

nutricionais dos seus bebés. Para além disso, a Academia de Medicina da Amamentação aconselha a suplementação materna em altas doses tão-somente em casos de contraindicação da suplementação direta do bebé. Até ao momento, o consenso final recai na suplementação simultânea das lactantes e dos lactentes, ao invés de suplementar as mães com doses muito altas de vitamina D, o que assegura a saúde de ambas as partes intervenientes (89, 97).

2.7.2. Suplementação de vitamina D no lactente

Outra das hipóteses de suplementação de vitamina D do bebé, após o nascimento, pode ser fornecida diretamente ao lactente, por meio de gotas orais ou de fórmulas fortificadas com vitamina D.

A suplementação infantil direta é uma das opções atualmente disponíveis para melhorar os níveis de vitamina D nas crianças. Com efeito, deve ter-se em atenção que o suplemento deve estar na forma de vitamina D₃ devido à sua melhor biodisponibilidade em comparação com a vitamina D₂ (89).

Na realidade, vários estudos apoiam a suplementação de vitamina D no lactente em detrimento da suplementação materna, uma vez que os resultados são favoráveis com a utilização de doses muito mais baixas de vitamina D.

A generalidade das *guidelines* internacionais recomenda que bebés amamentados exclusiva ou parcialmente sejam suplementados com 400 UI por dia de vitamina D durante o primeiro ano de vida, à exceção da OMS que aconselha apenas 200 UI diariamente (89).

Um ECR tinha como propósito basilar comprovar que a suplementação de vitamina D cedida a bebés diminuía a incidência de insuficiência de vitamina D nos mesmos. Deste modo, foram administradas 400 UI por dia a cada criança, o que resultou numa redução de 23% na insuficiência de vitamina D (comparativamente com o grupo placebo) (106). Outro estudo, este vocacionado para comparar a suplementação do lactente com a suplementação da mãe lactante, favoreceu a suplementação de vitamina D no bebé. Por sinal, os resultados mostraram que a suplementação com 400 UI de vitamina D na criança provocou um aumento dos níveis séricos de 25(OH)D do bebé de 19,06% comparativamente com os 9,64% da suplementação materna. Além disso, também reduziu a incidência de insuficiência em vitamina D em 9% e a sua deficiência em 10% (106).

No entanto, ainda que a suplementação oral infantil de 400 UI de vitamina D responda com níveis mais elevados de 25(OH)D em bebés em comparação com bebés de mães suplementadas com vitamina D, não houve evidências suficientes para determinar se a suplementação infantil melhora a saúde óssea em comparação com a suplementação materna (106).

Relativamente ao caso particularmente especial dos bebés prematuros, estes apresentam um grave risco de desenvolver deficiência em vitamina D pelas mais diversas razões, nomeadamente: transferência transplacentária comprometida, hospitalização prolongada que impede a exposição solar e, consequentemente a síntese endógena de vitamina D, teor corporal de massa gorda muito baixo, o que impede o armazenamento nutrientes lipossolúveis, e uma elevada necessidade de vitamina D. Assim, a suplementação de bebés com estas características deve começar o mais brevemente possível, mais concretamente no início do período pós-natal. Para bebés que nascem prematuramente, a ingestão recomendada varia entre as 400 UI e as 1000 UI de vitamina D diárias (similar aos limites dos bebés nascidos a termo). A ingestão total de vitamina D de 800 UI por dia deve englobar o conteúdo de vitamina D do fortificante, fórmula infantil ou do leite humano, bem como a suplementação de vitamina D (suplementos), sendo que, como se trata de um bebé menos desenvolvido e com

algumas fragilidades, esta suplementação deve ser sempre acompanhada de monitorização dos parâmetros bioquímicos da criança (89).

2.8. A vitamina D e as fórmulas de substituição do leite materno

Apesar de haver dados que indicam que cerca de 95% dos bebés foram amamentados pela mãe e, portanto, receberam leite materno em algum momento da sua vida em todo o mundo. A realidade é que, na conjuntura dos países industrializados, 21% das crianças nunca receberam leite materno, sendo alimentadas desde a nascença, com fórmulas de substituição de leite humano (88).

Embora se saiba que a amamentação materna exclusiva se deve prolongar até aos 6 meses, meramente 40% dessa população pediátrica tem essa oportunidade. A verdade é que no panorama real, a quantidade de bebés que tem acesso à amamentação materna decai à medida que o tempo vai passando. Tome-se como exemplo o caso da Austrália, inicialmente, as taxas de amamentação exclusiva podem chegar aos 93%, contudo, nas primeiras semanas após o parto, estes valores sofrem um declínio drástico de 76% aos 2 meses, 61% aos 4 meses e até 29% aos 6 meses (88).

Para efeitos de investigação de índole puramente académica, foram analisadas algumas fórmulas infantis para lactentes existentes no mercado (111). Os resultados das concentrações de vitamina D das fórmulas examinadas estão abaixo elencados:

- NAN® OPTIPRO HM-O 1: $11,7 \mu\text{g}/100 \text{ g} = 2,24 \mu\text{g}/100 \text{ Kcal} = 468 \text{ UI}/100 \text{ g}$
- NAN® SUPREMEPRO 1: $11 \mu\text{g}/100 \text{ g} = 2,21 \mu\text{g}/100 \text{ Kcal} = 440 \text{ UI}/100 \text{ g}$
- Aptamil® 1: $1,45 \mu\text{g}/100 \text{ mL} (15,3\text{g}) = 9,5 \mu\text{g}/100 \text{ g} = 2,20 \mu\text{g}/100 \text{ Kcal} = 380 \text{ UI}/100 \text{ g}$
- Novalac® 1: $7,5 \mu\text{g}/100 \text{ g} = 300 \text{ UI}/100 \text{ g} = 1,5 \mu\text{g}/100 \text{ Kcal}$
- Nutribén® Innova 1: $1,5 \mu\text{g}/100 \text{ mL} (15\text{g}) = 10 \mu\text{g}/100 \text{ g} = 2,14 \mu\text{g}/100 \text{ Kcal} = 400 \text{ UI}/100 \text{ g}$

Com base nos valores encontrados é possível conferir que todas as fórmulas analisadas apresentam uma dosagem de vitamina D adequada compreendida entre as 300 UI e as 468 UI e todas as fórmulas analisadas se encontram dentro do limite máximo de vitamina D estabelecido pela European Food Safety Authority para a fórmulas infantis para lactentes (112).

3. Conclusão

A vitamina D, bem como os seus metabolitos e VDBP apresentam uma enorme relevância para a manutenção da saúde das crianças, principalmente na prevenção e tratamento de inúmeras doenças, entre as quais se destacam o raquitismo nutricional e doenças neurológicas. Assim, a ingestão (leite materno ou fórmula) e suplementação adequadas de vitamina D constituem um pilar na alimentação do lactente.

Posto isto, a monitorização da concentração de vitamina no leite materno é imprescindível na medida em que, a deteção de um défice de vitamina D na díade lactante-lactente poderá antecipar o risco da criança vir a ter vicissitudes, no âmbito da sua saúde, relacionados com a deficiência precoce de vitamina D.

Tema 2 - Insuficiência venosa crónica: O papel ativo do farmacêutico no tratamento desta condição patológica

1. Introdução

A insuficiência venosa crónica (IVC) ou doença venosa crónica (DVC) constitui uma das patologias mais reportadas em farmácia comunitária. Efetivamente, há um número cada vez maior de indivíduos que chegam à farmácia a solicitar ajuda para a resolução deste tipo de problemas. Com efeito, esta constitui uma preocupação de saúde pública crescente, uma vez que o impacto na qualidade de vida das pessoas que se queixam desta condição física é gigantesco, já que as impede de executar uma grande variedade de atividades (113). Por outro lado, as despesas com a reabilitação dos utentes são relativamente elevadas, o que também sobrecarrega o sistema económico dos países mais afetados por esta doença, devido ao consumo de recursos de saúde (114). Assim, é fundamental que profissionais de saúde, como é o caso dos farmacêuticos, desempenhe um papel ativo no tratamento ou alívio da sintomatologia deste distúrbio venoso.

2. Insuficiência venosa crónica

Dados epidemiológicos recentes revelam que a prevalência global da IVC pode chegar até aos 60% na população adulta, sendo que a comunidade sénior é a mais extensamente prejudicada por este flagelo (115). Os fatores de risco para a aquisição de IVC são: o avançar da idade, o sexo feminino (independentemente da idade), o histórico familiar de doença venosa, de trombose venosa ou até de trauma em membros inferiores, o hábito tabágico, o excesso de peso/ obesidade, estar de pé ou sentado durante longos períodos sem mudar de posição regularmente, a gravidez e cirurgia anterior. Para além disso, a localização geográfica também pode influenciar o prevaecimento da IVC, já que a Europa, os EUA e muitos outros países desenvolvidos apresentam um maior número de indivíduos detentores desta condição médica. Isto poderá dever-se ao estilo de vida mais sedentário inerente a estas nações (113). Por fim, é de extrema importância mencionar que a IVC se manifesta predominantemente nos membros inferiores (116).

2.1. Fisiopatologia

O sistema venoso periférico, mais concretamente o das pernas, serve para transportar o sangue rico em dióxido de carbono (CO_2) e pobre em oxigénio (O_2) desse local para o coração. Deste modo, o sangue deve seguir um percurso vertical, no sentido contrário ao da gravidade. Para que este flua da forma correta, é de relevar a função das válvulas unidirecionais e dos músculos que contraem para que o sangue seja bombeado e devolvido ao coração. De facto, as válvulas bicúspides unidirecionais fazem com que o fluxo sanguíneo se dê somente na direção do coração, impedindo o refluxo e a acumulação deste fluído nos membros inferiores. Por outro lado, a contração muscular auxilia o impulsionamento do sangue para cima. Finalmente, o músculo relaxa, as válvulas fecham evitando que o sangue volte a fazer o percurso inverso (113).

No entanto, quando ocorrem danos em qualquer um dos intervenientes desta orquestração, pode haver a indução de um refluxo venoso patológico pelo mau funcionamento da válvula, provocando hipertensão venosa secundária, acumulação de sangue nessa zona por intervalos de tempo morosos levando à inflamação e, consequentemente, danos ao nível das paredes vasculares (113). Do ponto de vista molecular, a hipertensão venosa estimula a libertação de substâncias que levam à ativação endotelial, aumento da expressão de moléculas de adesão (E-seletina, L-seletina, molécula de adesão intracelular-1 [ICAM-1], molécula de adesão

vascular celular-1 [VCAM-1], enzima de conversão da angiotensina [ECA], metaloproteinases de matriz [MMP], laminina), de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias (113, 115). Aliás, as veias sofrem alterações anatómicas (edema) devido ao *stress* oxidativo provocado pela produção de ROS que, posteriormente induz a disfunção do endotélio vascular, e ao detrimento da elasticidade venosa. Por sua vez, a inflamação crônica vai causando danos vasculares progressivamente, ao passo que a estase sanguínea conduz à hipoxia e inexorável formação de mais ROS (115).

Assim, a IVC resulta do somatório da hipertensão venosa que leva à insuficiência e conducente inflamação crônica dos vasos. Outros dos fatores que podem contribuir para a IVC são a parca mobilidade do tornozelo e a fraca bomba venosa. Com o avançar do tempo, a hipertensão e inflamação venosas que levam à IVC, provocam um aumento no risco de hiperpigmentação, lipodermatoesclerose, extravasamento de líquido para o tecido e úlceras nas pernas.

Por outro lado, as varizes ou veias varicosas são veias tortuosas e dilatadas com mais de 3 mm de diâmetro e constituem uma das consequências menos graves da IVC. Já as úlceras venosas das pernas são uma das complicações mais sérias desta doença. O seu mecanismo fisiopatológico ainda não está bem esclarecido, contudo existem algumas teorias nas quais ele assenta. Em primeiro lugar, a teoria da fibrina propõe que o excesso de fibrina depositado ao longo dos capilares, aumentam a tensão e a dilatação dos poros endoteliais, o que leva à exacerbação da acumulação de fibrinogénio. Seguidamente, estas estruturas de fibrina formam uma barreira que bloqueia a difusão de O₂ para os tecidos (hipoxia tecidual). A situação agrava-se à medida que os fatores de crescimento e as células inflamatórias ficam retidas nessa matriz. Além disso, os leucócitos aí aprisionados (adesão leucocitária) libertam ROS e enzimas proteolíticas que deterioram o endotélio e aumentam a permeabilidade capilar e a infiltração de reticulócitos. Este aglomerado de leucócitos provoca oclusão dos vasos, conduzindo à isquemia local, hipoxia tecidual e lesão de reperfusão (113, 116).

Quanto à sua classificação, a IVC divide-se em dois ramos, insuficiência venosa profunda primária ou idiopática e insuficiência venosa profunda secundária. A IVC primária deriva de causas não trombóticas, ou seja, problemas funcionais e morfológicos da parede dos vasos ou nas válvulas bicúspides. A IVC secundária advém da oclusão ou de uma pós-trombose venosa profunda (TVP). Efetivamente, a obstrução venosa faz com que a válvula fique contraída, sendo posteriormente incapaz de impedir o refluxo venoso do sangue (113).

2.2. Apresentações clínicas

A IVC apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas envolvendo principalmente os membros inferiores, que podem variar desde sensação de peso nas pernas, desconforto, cansaço, telangiectasia (veias com diâmetro inferior a 1 mm), veias reticulares (vasos com diâmetro compreendido entre 1 e 3 mm), veias varicosas, edema, prurido, dor, câibras noturnas, eczema varicoso/ dermatite de estase (placas vermelhas nas pernas associadas a comichão), hiperpigmentação (resulta da deposição de hemossiderina ou melanina devido à hipertensão venosa) da pele do tornozelo, atrofia branca (úlceras com cicatriz branca), lipodermatoesclerose/ paniculite esclerosante/ hipodermite esclerodermaforme (fibrose subcutânea que induz o enrijecimento da pele na parte inferior das pernas) até úlceras venosas (113, 116, 117).

2.3. Estádios

A Classificação CEAP (clínica, etiológica, anatómica, fisiopatológica) foi criada pela primeira vez em 1994 e atualizada, *à posteriori* em 2004 e depois em 2020, por um grupo de especialistas internacionais. Efetivamente, esta classificação com base nos sinais clínicos (C), etiologia (E), anatomia (A) e fisiopatologia (P) surgiu no âmbito de homogeneizar as múltiplas apresentações clínicas, bem como especificar a gravidade das DVC dividindo os diferentes estádios da IVC em categorias próprias. O espectro da IVC compreende: a classe C₀ que traduz a ausência de sinais visíveis de DVC; o estádio primário que engloba as categorias C₁ e C₂ que inclui telangiectasia, veias reticulares e veias varicosas; o estádio secundário representado pela classe C₃ que adiciona às manifestações já descritas, o edema; a classe C₄ que já integra alterações cutâneas graves dos membros inferiores, como a hiperpigmentação, o eczema, a lipodermatosclerose e a corona flebectática (vênulas intradérmicas ramificadas e dilatadas nas faces medial e/ou lateral do pé que podem ser azuis ou vermelhos; “copos venosos” que se prolongam até o arco plantar como 6 a 8 copos azuis, consequência da dilatação das convergências venosas de formato triangular provenientes do arco plantar; “manchas de estase” constituídas por capilares papilares subepidérmicos agrupados em áreas numulares ou em forma de moeda de coloração vermelha ou roxa (118)); e, por fim, as categorias C₅ e C₆ que abrangem a ulceração da perna (113, 116, 119, 120). Com o propósito de simplificar e explicitar o que foi anteriormente referido, tem-se ilustrada na *Tabela 6* a Classificação CEAP.

Tabela 6: Classificação CEAP. Adaptada de (113, 115, 120, 121).

Classe	Sinais clínicos	Etiologia	Anatomia	Fisiopatologia
C ₀	Sem sinais clínicos (assintomático)	Congénita	Superficial	Refluxo
C ₁	Telangiectasia e veias reticulares	Secundária	Perfurador	Refluxo e obstrução
C ₂	Varizes visíveis e palpáveis	Não identificada	Não especificada	Não identificada
C ₃	Edema venoso			
C _{4A}	Hiperpigmentação ou eczema			
C _{4B}	Lipodermatoesclerose ou atrofia branca			
C _{4C}	Corona flebectática			
C ₅	Úlcera venosa curada			
C ₆	Úlcera venosa ativa			
C _{6r}	Úlcera venosa ativa recorrente			

2.4. Diagnóstico

Para se diagnosticar clinicamente a IVC é necessário ter em conta o historial do doente, sinais, sintomas (quadro clínico) e testes venosos diagnósticos, de modo a poder fazer um diagnóstico diferencial, podendo excluir uma série de outras patologias que possam apresentar algumas similaridades com esta. Na realidade, o teste diagnóstico *goldstandart* é a ultrassonografia venosa duplex, que consiste na combinação da imagem em modo B (os impulsos elétricos são representados numa imagem em duas dimensões a preto e branco) com o Doppler espectral (permite aferir a gravidade da obstrução dos vasos) com a finalidade de detetar refluxo venoso ou obstrução em veias superficiais e/ ou profundas. Já a ultrassonografia Doppler colorida permite observar a existência de alguma padronização do fluxo venoso. Para além disso, ainda existem outros métodos de diagnose como a pletismografia aérea, a fotopletismografia, a tomografia computadorizada, a venografia por ressonância magnética, a ultrassonografia intravascular, entre outros que permitem avaliar parâmetros acessórios em casos muito específicos (113).

Por outro lado, para efeitos de averiguação e medição da gravidade da IVC, foi desenvolvido o Sistema Venous Severity Scoring composto por itens, nomeadamente o Índice de Gravidade Clínica Venosa (VCSS), o Score de Doença Segmentar Venosa (VSDS) e o Score de Incapacidade Venosa (VDS). Primeiramente, o VCSS permite fazer uma estimativa da gravidade da IVC e direciona o profissional de saúde para um determinado tratamento com base numa previsão da resposta do utente ao mesmo. Este sistema veio complementar a Classificação CEAP, possibilitando avaliar as mudanças na DVC com o decorrer do tempo. Este modelo, analisa as características mais relevantes da IVC que são pontuadas de 0 a 3, de acordo com o seu grau de severidade, podendo servir de instrumento de monitorização dos resultados do tratamento (1). A *Tabela 7* ilustra o sistema de classificação VCSS (113, 119).

Tabela 7: Índice de Gravidade Clínica Venosa (VCSS). Adaptada de (113, 119).

Caraterística	Ausente: 0	Leve: 1	Moderado: 2	Grave: 3
Dor ou outro desconforto (peso, fadiga, dor, rubor/sensação de calor)	Nenhum	A dor ocasional não restringe a atividade diária	A dor diária interfere, mas não impede a rotina diária	A dor diária limita a maioria das atividades do dia-a-dia
Varizes	Nenhum	Poucas varizes ramificadas isoladas e dispersas ou aglomerados, incluindo corona flebectática (dilatação do tornozelo)	Restringe-se à barriga da perna ou coxa	Na barriga da perna e coxa
Edema venoso	Nenhum	Limitado ao pé e ao tornozelo	Entre o tornozelo e o joelho	Estende-se para cima do joelho
Pigmentação cutânea (vasculite púrpura)	Nenhum ou focal	Limitado à zona perimaleolar	No terço inferior da barriga da perna	Distribuição mais ampla no terço inferior da barriga da perna
Inflamação (pigmentação recente, eritema, celulite, eczema e dermatite)	Nenhum	Celulite leve, margem da úlcera limitada à zona perimaleolar	No terço inferior da barriga da perna	Distribuição mais ampla no terço inferior da barriga da perna
Rigidez (edema crónico com fibrose, hipodermite, atrofia branca e lipodermatosclerose)	Nenhum	Limitada à zona perimaleolar	No terço inferior da barriga da perna	Distribuição mais ampla no terço inferior da barriga da perna
Número de úlceras	0	1	2	3 ou mais
Duração da úlcera	Não aplicável	Menos de 3 meses	De 3 meses a 1 ano	Há mais de 1 ano sem cura
Tamanho da úlcera	Não aplicável	Diâmetro superior a 2 cm	Diâmetro compreendido entre 2 e 6 cm	Diâmetro superior a 6 cm
Terapia compressiva	Não usada	Intermitente	Quase todos os dias	Conformidade total

A VSDS, baseando-se em estudos de imagem, define numericamente os segmentos venosos mais importantes, tendo em consideração a sua anatomia e fisiopatologia para avaliar o refluxo ou a obstrução. De um outro prisma, a escala VDS pondera a capacidade do doente exercer a sua profissão 8h por dia com ou sem assistência, isto é, classifica o grau de incapacidade na DVC (113, 119).

2.5. Tratamento

Existe toda uma panóplia de tipologias de tratamento para a IVC, desde fármacos, a medicamentos à base de plantas, a terapia de compressão ou até terapêuticas intervencionistas e invasivas, contudo a melhor conduta no sentido de debelar os sintomas associados à IVC passa por uma abordagem preventiva e o mais precoce possível, de modo que não haja uma progressão significativa da doença.

O tratamento de 1ª linha inclui mudanças no estilo de vida, tais como combater o sedentarismo com a prática de atividade física, evitar estar de pé ou sentado por muito tempo, emagrecer (caso o indivíduo tenha excesso de peso), elevar as pernas, entre outras. Por outro lado, a toma de medicamentos venoativos e a utilização de dispositivos médicos como meias de compressão, bem como o cuidado com a pele e com as feridas, também constituem as primeiras estratégias a adotar para o tratamento da IVC (116).

Estádios mais avançados da IVC já exigem um tipo de intervenção mais agressivo que englobe terapias como escleroterapia (com líquido ou espuma), ablação endovenosa (térmica [radiofrequência ou laser], química, mecânica ou mecanoquímica [adesivo de cianoacrilato, polidocanol ou tetradecil sulfato de sódio], ultrassonografia, remoção cirúrgica, criostripping, ligadura alta, venoplastia, campos eletromagnéticos pulsados, estimulação elétrica, entre outros (113, 116, 120).

2.5.1. Terapia de compressão

A terapia de compressão tem como objetivo aplicar pressão nas extremidades dos membros inferiores. Esta inclui vários dispositivos médicos que podem ser utilizados em casos de IVC das menos às mais severas e também pode ser usada enquanto agente profilático. Na verdade, esta constitui o tratamento padrão inicial (*goldstandart*) das classes C₂ a C₆ de IVC (113, 120). A sua função consiste em facilitar o retorno venoso dos membros inferiores para o coração através da exercício de uma pressão controlada por um dispositivo. Com efeito, este tipo de terapia pode reverter a hipertensão venosa, incrementar a bomba muscular, fomentando, assim, o retorno venoso e a drenagem linfática. Atualmente, existem à disposição do utente uma vasta gama de dispositivos de terapia compressiva e, consoante a gravidade dos locais afetados, os dispositivos de compressão funcional à base de tecido usados podem ser: meias, botas, meias de compressão elástica, collants, ligaduras elásticas ou inelásticas e bombas de compressão pneumática intermitente (IPC). De facto, as meias de compressão elástica são as que apresentam uma maior aplicabilidade e, geralmente existem 4 classes de compressão (escala em mmHg), designadamente leve, média, forte e muito forte. Apesar das meias de classe compressão mais baixa serem mais bem toleradas e a adesão dos utentes ser maior, existem evidências clínicas que relatam a maior eficácia das meias de pressões mais altas, no que concerne à prevenção da recorrência de úlceras nas pernas e à respetiva cicatrização de feridas. No entanto, múltiplos ECR reportam a elevada taxa de não-adesão à compressão externa sustentada. Por outro lado, a terapia compressiva é irrefutavelmente ineficaz no tratamento de úlceras crónicas das pernas e dos tornozelos. Relativamente às ligaduras, a sua categorização é baseada nos seguintes parâmetros de compressão: elasticidade, camadas, pressão e propriedades dos componentes. As ligaduras extremamente elásticas possibilitam uma compressão elevada e consistente na parte inferior da perna, contrariamente às ligaduras de elasticidade reduzida que concedem uma pressão mais alta quando o utente está em movimento, todavia quando este está inerte a pressão baixa substancialmente. Importa também realçar que, a colocação indevida destas ligaduras pode acarretar consequências gravíssimas para o doente, nomeadamente a isquemia que implica a amputação dos membros afetados (120). As IPC são

dispositivos que se colocam à volta da perna e que insuflam com a ajuda de uma bomba pneumática elétrica, enchendo-se de ar, exercendo força e comprimindo as veias profundas, acelerando o fluxo venoso e a drenagem linfática (120, 122). Assim, o seu efeito hemodinâmico deste tipo de bombas promove o retorno venoso, aumenta o fluxo sanguíneo nas artérias fazendo desaparecer o edema, favorece a atividade fibrinolítica e a libertação do inibidor da via do fator tecidual, de modo a reduzir a probabilidade de ocorrência de uma trombose. Embora a terapia compressiva apresente poucas contraindicações, elas não são completamente inexistentes. Aliás, existe um consenso na comunidade científica que declara a doença arterial oclusiva grave uma contraindicação absoluta. Para além disso, também é crucial ter em atenção a utilização de dispositivos de compressão em doentes com insuficiência cardíaca, diabetes ou infeção localizada. Perante estes cenários, é essencial que a compressão seja feita por especialistas e sejam tomadas todas as precauções, dado o risco inerente a estes casos (122).

2.5.2. Tratamento farmacológico

A terapêutica farmacológica assenta, em grande parte, nos fármacos venoativos que tanto podem ser de origem vegetal, como oriundos de síntese química (122). A sua principal função, a nível molecular, consiste em reduzir a produção de ROS no complexo da cadeia respiratória através do aumento das concentrações de adenosina trifosfato (ATP) em condições de hipoxia (115).

Tabela 8: Quadro resumo das principais categorias de fármacos venoativos. Adaptado de (122).

Categoria	Fármaco	Origem
Flavonoides (γ -benzopironas)	Fração de flavonoides purificados micronizados (MPFF)	Família <i>Rutaceae</i> ; <i>Citrus aurantium ssp. amara</i>
	Diosmina	<i>Citrus spp.</i> (<i>Sophora japonica</i>)
	Rutina e rutosídeos; O-(β -hidroxietil)-rutosídeos (troxerutina, HR)	<i>Sophora japonica</i> <i>Eucalyptus spp.</i> <i>Fagopyrum esculentum</i>
	Glucuronido de quercetina, glucosídeo de kaempferol	Extratos de folha de videira vermelha (<i>Vitis vinifera</i>)
	Proantocianidinas e Antocianidinas (Picnogenol)	Extratos de folha de videira vermelha e grânulos da uva (<i>Vitis vinifera</i>) Pinheiro marítimo francês (<i>Pinus pinaster</i>) Mirtilos (<i>Vaccinium myrtillus</i>)
α -benzopironas	Cumarina	Meliloto (<i>Melilotus officinalis</i>)
Saponinas	Extrato de sementes de castanha da Índia (Escina)	Castanheiro-da-índia (<i>Aesculus hippocastanum</i>)
	Extrato de <i>Ruscus aculeatus</i>	<i>Ruscus aculeatus</i>
	Extrato de <i>Centella asiática</i>	<i>Centella asiática</i>
Outros extratos de plantas	Extrato de <i>Ginkgo biloba</i>	<i>Ginkgo biloba</i>
Produtos sintéticos	Dobesilato de cálcio; Benzarona; Naftazona; Aminaftona; Cromocarbe	Sintética

2.5.2.1. Flavonoides

Os flavonoides são fitoterápicos isolados de plantas (frutas, vegetais, chá e vinhos (123)) ou derivados do seu metabolismo, de baixo peso molecular (PM). A sua estrutura química base é constituída por um anel heterocíclico do cromano (benzodi-hidropirano/ flavano) com um átomo de oxigénio (115).

Relativamente aos efeitos dos flavonoides na fisiopatologia das IVC, estes levam ao aumento dos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL), atividade antioxidante, regulação lipídica, inibição da agregação plaquetária, bem como melhoria da função endotelial e efeitos anti-inflamatórios. Assim, este tipo de compostos proporciona a redução da hipertensão venosa, que, consequentemente, leva ao aumento da perfusão sanguínea, inibe a atividade das plaquetas, melhorando a homeostase endotelial e o seu perfil lipídico. A nível molecular, a sua principal função reside na defesa antioxidante das células, prevenindo a sua apoptose devida ao stress oxidativo provocado por ROS. Por isso é que os flavonoides desempenham um papel fulcral na redução do consumo de oxigénio nas veias varicosas (115). Por outro lado, a vasodilatação também envolve o VEGF que participa na manutenção da permeabilidade e reatividade vasculares (estimula a expressão da sintetase de óxido nítrico [eNOS] nas células das paredes vasculares) e afeta a angiogénese das células endoteliais e inflamatórias. A sua ação combinada com o óxido nítrico (NO) produz respostas vasodilatadoras. Para além disso, este fitoquímico estimula a libertação do radical NO por parte das células do endotélio, através do aumento da concentração de cálcio intracelular, induzindo a vasodilatação instantânea, que é mantida e assegurada pelo VEGF (114).

2.5.2.1.1. MPFF

A MPFF, o medicamento venoativo mais extensivamente estudado e reconhecido no âmbito da IVC, é constituído por 90% de diosmina micronizada e 10% de outros flavonoides ativos, que incluem a hesperidina, a diosmetina, a linarina e a isorhoifolina. A MPFF melhora a obstrução venosa (já que reduz a adesão dos leucócitos), o refluxo microvalvar e o dano venoso inflamatório (remodelação de válvulas e do endotélio). Além disso, as suas propriedades anti-inflamatórias incrementam a resistência e a integridade capilares e diminuem a ativação das células endoteliais (116, 119, 124, 125). Por outro lado, a MPFF também atua ao nível da drenagem linfática, intensificando-a, resolve disfunções do foro hematológico (como o aumento da viscosidade sanguínea e a agregação eritrocitária) (122). Daqui advêm os benefícios clínicos para os doentes com IVC, nomeadamente a melhoria dos sintomas da DVC relacionada, não só com o tónus venoso e as doenças tróficas da pele, mas também com o edema e a cicatrização de úlceras venosas nas pernas. Na verdade, este é o único agente venoativo recomendado pelas *guidelines* internacionais, que suscita alívio da sintomatologia associada a todas as classes do Sistema de Classificação CEAP, desde utentes sintomáticos que não apresentam anomalias anatómicas ou fisiopatológicas (classes C₀ e C₁), a indivíduos com veias varicosas (classe C₂), até pacientes com edema (classe C₃), já que lhes provoca a redução do mesmo, soluciona os problemas cutâneos dos doentes da classe C₄ e acelera a cicatrização das úlceras venosas em doentes pertencentes à classe C₆ (125). Toda esta amálgama de fatores favoráveis melhora significativamente a qualidade de vida dos pacientes (121, 125). No que às reações adversas da MPFF diz respeito, os distúrbios gastrointestinais leves podem ser aliviados pela ingestão de alimentos (119).

2.5.2.1.2. Diosmina

A diosmina é a principal constituinte da MPFF, contudo também apresenta eficácia *per si* (119), embora resultados da maior parte das publicações relatem que a MPFF se mostrou superior ou similar, mas com efeitos farmacológicos adicionais, à diosmina (124). Na realidade, este é um fármaco semissintético cuja parte natural provém dos citrinos, ou seja, da família *Rutaceae* (114, 123, 126). A sua ação centraliza-se na proteção vascular (deve-se aos seus efeitos inibitórios na captação e no metabolismo da noradrenalina pelas paredes das veias), na drenagem linfática e na microcirculação, já que por inibição da libertação de mediadores

inflamatórios (ROS, prostaglandina E2 [PGE2], prostaglandina F2 [PGF2], fosfolipase A2 [PLA2], tromboxano e outras citocinas pró-inflamatórias) reduz a permeabilidade microvascular, por intermédio do aumento do tônus venoso (114, 115, 123). A diosmina também exibe propriedades antiedematosas, anti-inflamatórias (inativa a via NF- κ B e inibe a glicoproteína-P) melhora o fluxo sanguíneo nos capilares, possui efeitos antioxidantes, influencia positivamente a elasticidade dos vasos, impede a adesão leucocitária (via ICAM-1 e VCAM-1) e a ativação plaquetária (115). Apesar do seu enorme potencial biológico, a sua utilização na prática clínica tem sido restrita em virtude da sua reduzida solubilidade em água e da sua fraca biodisponibilidade (123).

2.5.2.1.3. Rutina e seus derivados

A rutina ou rutosídeo é um derivado glicosídeo da quercetina (flavonóide). Já os hidroxietilrutosídeos (HR) ou oxerutinas são derivados semissintéticos da rutina. Os HR possuem uma grande afinidade pelo endotélio dos vasos, protegendo-os através da indução da eNOS. Efetivamente, estes compostos constituem um entrave na permeabilidade capilar (microvascular) e interagem com a membrana dos eritrócitos, inibindo a deformação e agregação dos mesmos. Por bloquear a síntese de prostaglandinas, estes fitoterápicos possuem efeitos anti-edema e baixam a hipertensão venosa. Além disso, os HR inibem a ativação plaquetária, o recrutamento e a ativação de neutrófilos decorrentes da estase sanguínea. Quanto às suas ações no perfil lipídico, estes derivados da rutina modulam a hipercolesterolemia e reduzem os níveis plasmáticos de TG. Por fim, tal como todos os agentes venoativos, exibem um caráter antioxidante. A troxerutina, um derivado natural da rutina, apresenta todas as características farmacológicas acima mencionadas e inúmeros estudos demonstraram a sua elevada eficácia na cicatrização de úlceras venosas e na microcirculação retiniana. Do ponto de vista farmacodinâmico, é bem absorvida pelo trato digestivo (114, 115, 127).

2.5.2.1.4. Proantocianidinas e Antocianidinas

As proantocianidinas e as antocianidinas têm propriedades biológicas muito semelhantes, com efeito, os taninos apresentam fórmulas estruturais muito mais complexas, já que são fruto da oligomerização de pequenas estruturas moleculares (Exemplo: antocianidina + epicatequina). Podem extraídos da uva (*Vitis vinifera*), sendo responsáveis por grande parte das propriedades organoléticas dos vinhos (cor, aroma, entre outras), do Pinheiro marítimo francês (*Pinus pinaster*) ou dos mirtilos (*Vaccinium myrtillus*). As proantocianidinas são dos antioxidantes (suprimem a produção de ROS) naturais mais potentes que existem, ultrapassando mesmo a atividade das vitaminas C e E, muito conhecidas por ter essa mais-valia. Inibem a peroxidação lipídica, a agregação plaquetária, a permeabilidade e a fragilidade capilares. Também modulam a atividade de enzimas como: cicloxigenase (COX), lipoxigenase, proteína quinase C, ECA, hialuronidase e atividades do citocromo P450. Por outro lado, antocianidinas, antitrombóticas de eleição, estão envolvidas na atenuação da expressão do VEGF e do fator indutível pela hipoxia. Para além disso, inibem a ICAM-1 e a integrina β 3 nas células endoteliais das plaquetas, bem como participam na remoção de ROS (115). Muitas das características assinaladas acima são partilhadas pelos dois grupos de compostos, dada a sua semelhança estrutural.

2.5.2.1.4.1. Picnogenol

O picnogenol, proveniente do extrato natural da casca de *Pinus pinaster*, contempla cerca de 75% de proantocianidinas e, como tal, apresenta um forte perfil antioxidante (modula o metabolismo do NO: inibe a iNOS), atividades anti-inflamatória (bloqueia a expressão genética de mediadores pró-inflamatórios e a

atividade das COX-1 e COX-2), vasodilatadora (recuperação tónica e na elasticidade venosas) e estabilizadora de colagénio (aumenta a resistência vascular), assim como previne a formação de trombos. Posto isto, o picnogenol é utilizado no tratamento da IVC e problemas venosos associados, como TVP, síndrome pós-trombótica, edema nas pernas, úlceras venosas e hemorróidas agudas (115).

2.5.2.2. Cumarina

Numerosos estudos já demonstraram as capacidades anti-inflamatória e antioxidante das cumarinas, podendo estas ser ferramentas farmacológicas no tratamento do linfedema e das varizes, porém, são muito pouco utilizadas devido ao facto de incrementarem os níveis plasmáticos de antitrombina. Em todo o caso, os derivados sintéticos da cumarina (Exemplo: varfarina) são prestigiados anticoagulantes orais que participam no tratamento da TVP, na embolia pulmonar e na profilaxia de acidentes vasculares cerebrais em doentes com outras comorbilidades do foro cardíaco (115).

2.5.2.3. Saponinas

2.5.2.3.1. Escina

A escina é uma saponina advinda do extrato de sementes do Castanheiro-da-Índia (*Aesculus hippocastanum*) com carácter antiedematoso (inibe a hipoxia endotelial; reduz a permeabilidade capilar, antagonizando a ação da bradicinina; inibe a elastase, a collagenase e a hialuronidase), anti-inflamatório (neutralização da libertação dos mediadores pró-inflamatórios a nível vascular) e venotónico (aumento do tónus venoso e impermeabilização dos capilares). Aliás, a escina é, desde há muitos séculos, usada para tratar patologias como hemorróidas, veias varicosas, hematoma, congestão venosa e também como adjuvante ou alternativa à terapia de compressão (115, 128).

2.5.2.4. Ginkgo biloba

Os extratos das folhas de *Ginkgo biloba* contêm várias famílias de compostos, sendo que os mais relevantes são os glicosídeos de ginkgo-flavona e os terpenóides (127). Esta planta é largamente reconhecida por ser um antioxidante (elimina ROS; inibe a PLA2 [induzida pela hipoxia], iNOS e COX-2) natural direto ou indireto. Possui na sua constituição o ginkgolide B que é o antagonista mais potente do fator ativador das plaquetas que também agrega propriedades anti-iscémicas, antitrombóticas e anti-ateroscleróticas. Este ginkgolídeo está, claramente, envolvido não só na agregação plaquetária, como no recrutamento de glóbulos brancos e vermelhos para o endotélio venoso (115).

2.5.2.5. Flebotónicos sintéticos

De entre os fármacos sintéticos elencados na *Tabela 8*, o que se destaca por ser o mais extensamente estudado é o dobesilato de cálcio. Estudos experimentais evidenciaram a sua ação contra o stress oxidativo em varizes, a promoção da atividade da iNOS, inibição das prostaglandinas, diminuição da fragilidade e hiperpermeabilidade capilares, redução da agregação plaquetária e da viscosidade sanguínea (119). Por fim, os eventos adversos encontrados foram desconforto epigástrico e vômitos (129).

2.5.2.6. Pentoxifilina e Sulodexida

Existem outros dois medicamentos (MSRM), designadamente a pentoxifilina e a sulodexida, que não são considerados venoativos, mas que são utilizados na prática clínica atual por serem benéficos na cicatrização de úlceras nas pernas (122).

A pentoxifilina é um derivado da xantina, vasodilatador periférico com efeito pleomórfico (122, 129). Dentro das várias aplicações terapêuticas que possui, as que devem ser ressalvadas, tendo em conta a patologia

em causa, a IVC, são: o seu papel na redução da viscosidade sanguínea, que melhora a deformabilidade dos eritrócitos e aumenta o fluxo do sangue na microcirculação e no bloqueio da agregação plaquetária e na ativação de neutrófilos (122). Todas estas características da pentoxifilina permitem que o seu uso seja vantajoso para doentes com claudicação e úlceras venosas (cicatrização completa). Já os raros efeitos secundários relatados prendem-se com distúrbios gastrointestinais (119).

A sulodexida é outro fármaco polimórfico que consiste numa mescla purificada de uma fração glicosaminoglicanos de heparina de baixo PM/ de movimento rápido (80%), que tem afinidade pela antitrombina III, e outra de sulfato de dermatano (componentes das glicoproteínas do glicocálix) (20%) que tem afinidade pelo cofator II da heparina (122, 130). Este medicamento encerra os efeitos pró-fibrinolítico, anti-proliferativo ao nível das células musculares lisas, antiplaquetário, anti-inflamatório e antiproteolítico (impacto protetor na manutenção da integridade da camada endotelial do glicocálix, importante para a conservação da função endotelial e para a cessação das respostas inflamatórias vasculares) (119, 122, 130). Na realidade, a sulodexida mostrou ser eficiente na resolução da sintomatologia (dor, cólicas, parestesias e sensação de peso) e dos sinais (edema, hiperpigmentação e temperatura da pele) da IVC, na redução da concentração sérica de marcadores inflamatórios (MMP, IL-6, proteína quimioatraente de monócitos-1, ICAM-1 e radicais livres) e na cicatrização de úlceras. Todos estes aspetos contribuíram para o sucesso do tratamento e/ ou prevenção de doenças vasculares relacionadas com a IVC, como doenças oclusivas arteriais periféricas, pós-enfarte do miocárdio, TVP recorrente e síndrome pós-trombótica (130).

3. Conclusão

Face ao que foi previamente explanado, a IVC é uma patologia que afeta uma parte avultada da população mundial, pelo que constitui, à luz dos dias de hoje, uma preocupação do domínio da saúde pública. Com efeito, existe um grande e crescente arsenal terapêutico que pode combater esta doença, tendo como principal foco a prevenção de complicações que possam estar inerentes a esta condição patológica. Efetivamente, nesta redação estão elencados os pilares terapêuticos, ao alcance do farmacêutico, quer sejam eles dispositivos médicos ou substâncias farmacologicamente ativas (presentes em suplementos alimentares ou medicamentos), para a gestão da IVC.

Conclusão global

Seis meses se passaram desde que abracei o desafio da UC Estágio, e a análise retrospectiva que faço à luz do dia de hoje, apesar de não ser concordante com as expectativas que tinha quando iniciei o MICF, é muito aliciante e motivadora. Na verdade, a minha perspetiva das Ciências Farmacêuticas aquando da minha entrada na FFUP, era muito redutora, tendo em conta o manancial de possibilidades e saídas profissionais, que atualmente tenho consciência, que este curso proporciona. Agora, decorridos os 5 anos do ciclo de estudos, mais concretamente este último semestre, sinto que o meu ponto de vista se transfigurou completamente e tenho a certeza de que a maior parte desta metamorfose de pensamento se deu graças às experiências enriquecedoras que vivenciei durante o Estágio Curricular. De facto, foram estes últimos tempos em que estagiei e que estive dentro do contexto laboral, que eu, enquanto ser humano e futura profissional, pude crescer aos mais diversos níveis, adquirindo competências não só do universo científico, mas também de cariz social. Este período, que permite ao estudante fazer a transição entre o ambiente académico e o mercado de trabalho é de extrema importância, na medida em que facilita a conceção de uma prospeção acerca de uma realidade que será muito próxima daquela que a maioria dos estudantes enfrentará brevemente. Efetivamente, esta UC encerra um percurso académico marcado pela aquisição de um abrangente conhecimento técnico-científico que é a base da prática profissional. De facto, o Estágio Curricular permitiu interrelacionar competências teóricas e práticas fulcrais para o exercício farmacêutico, sempre centrado no utente. Por outro lado, nunca deve ser esquecido o espírito crítico que nos é inculcado ao longo do ciclo de estudos do MICF, de modo a garantir a atualização e o estado de alerta para o que acontece de novo no mundo científico, mais concretamente no ramo da saúde.

Os SF do CHUdSA foram o ponto inaugural do meu estágio. Aí, tive a oportunidade de contactar com o meio hospitalar e de interagir com muitos Farmacêuticos Hospitalares das mais diversas Unidades dos SF. Foi aqui, rodeada por farmacêuticos especializados na vertente hospitalar, que pude notar a relevância que estes profissionais apresentam no circuito do medicamento num hospital. Aliás, durante o período que permaneci nos SF do CHUdSA, tive a sorte de contemplar o trabalho executado por estes profissionais e testemunhar a sua polivalência, uma vez que desempenham múltiplas funções dentro de um mesmo serviço, sempre com o mesmo propósito final, o bem-estar e equilíbrio físico, mental e psicológico do doente. O ecletismo inerente a esta classe de profissionais de saúde era salientado todos os dias, visto que, por exemplo: num dia tinham de estar no setor da farmácia de ambulatório e, portanto, adotar uma determinada postura e linguagem adequadas ao utente (atendimento personalizado); no dia a seguir, poderiam estar no setor da farmacotecnia, ter de preparar um medicamento manipulado (personalização da terapêutica) e, por isso, aplicar todos procedimentos que um laboratório requer ou tomar todas as providências que uma câmara de fluxo laminar exige; como dois dias depois, poderiam ter de validar prescrições médicas, tendo sempre em atenção a posologia, a dose e as formas farmacêuticas disponíveis para os medicamentos receitados pelos médicos. Com efeito, o desígnio de todos os farmacêuticos deste SF é comum, nomeadamente garantir que a terapêutica está bem instituída, de modo que o doente possa retirar o máximo benefício possível para a melhoria do seu estado de saúde (eficácia) e atuar por forma a que os problemas relacionados com a medicação e os efeitos adversos da mesma sejam reduzidos ao mínimo aceitável (segurança).

Embora os principais objetivos e conduta do Farmacêutico Comunitário coincidam com os de um Farmacêutico Hospitalar, é inevitável que o seu comportamento divirja em alguns aspetos. Quanto à proximidade com o utente, é um facto irrefutável que a farmácia comunitária propicia uma relação muito mais estreita entre os dois interlocutores. Por outro lado, a ambiência e o espaço envolventes, isto é, a farmácia em si, favorece o Farmacêutico Comunitário, dado que este é o único profissional especialista do medicamento neste espaço e, por isso, ocupa uma posição de realce. Efetivamente, o Farmacêutico Comunitário é o alvo da primeira abordagem por parte dos utentes quando estes têm alguma dúvida relacionada com a temática da saúde ou com os medicamentos. Por conseguinte, este constitui um elemento ativo na formação dos utentes e tem o dever de fomentar a literacia em saúde na sociedade. Ao revés, este agente de saúde também é o último profissional a quem o público recorre depois de visitar o médico e ter um diagnóstico e terapêutica instituídos, ou seja, também estabelece a ponte entre o clínico e o utente. Assim, o farmacêutico assume um papel fulcral na manutenção da saúde pública, já que, pela sua acessibilidade, apresenta todas as condições para promover a saúde da população; prevenir o aparecimento de doenças; perante uma patologia, indicar um tratamento e, por fim, evitar a progressão e futuras complicações, fruto dessa problemática de saúde. Além disso, o farmacêutico deve intervir tendo em mente a qualidade, eficácia e segurança do tratamento, incentivando constantemente à adesão à terapêutica. Evidentemente que o ato profissional de farmácia deve ser sempre focado no utente, permitindo com que este faça o seu acompanhamento e respetiva farmacovigilância.

Em suma, esta UC fez com que eu adquirisse uma panóplia de ferramentas para o meu crescimento a imensos níveis, especialmente no que diz respeito à autonomia, espírito de equipa e comunicação, valências basilares para começar e progredir na carreira farmacêutica.

O meu estágio, tanto no CHUdSA como na Farmácia MAG, uma experiência indubitavelmente inesquecível, única e recompensadora, deu-me a perceção da complexidade do exercício farmacêutico e também fez com que eu percebesse que a formação contínua é um ponto-chave para a construção de um profissional de excelência.

Hoje, termino esta jornada com entusiasmo e cheia de vontade de exercer esta profissão com o maior rigor possível, aplicando de forma permanente os conhecimentos apreendidos ao longo destes 5 anos no MICF e com a certeza de que tenho o poder e a obrigação de contribuir para a melhoria da saúde da população.

Bibliografia

1. Organograma CHUdSA 2023 [Disponível em: https://www.chporto.pt/documentos/Instituicao/Organograma_CHUdSA.pdf, acedido a 26 de outubro de 2023].
2. Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho (1998).
3. Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de Setembro, (2000).
4. Infarmed. Autorização de Utilização de Lote 2011 [Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-utilizacao-lote>, acedido a 26 de outubro de 2023].
5. Aguiar P VA. Matriz de Processo IM.GQ.GER.043/8: Gestão da Distribuição Ambulatório. In: António PSFdCHUdS, editor. 2023.
6. Infarmed. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar 1999.
7. Norma Portuguesa EN ISO 9001:2015 2015 [Disponível em: http://ftp.sdum.uminho.pt/normasipq/NPENISO009001_2015.pdf, acedido a 26 de outubro de 2023]
8. Lei n.º 21/2014, de 16 de abril [Disponível em: <https://files.dre.pt/1s/2014/04/07500/0245002465.pdf>, acedido a 26 de outubro de 2023].
9. ICH Boas práticas clínicas E6 (R2) [Disponível em: <https://globalhealthtrainingcentre.tghn.org/ich-boas-praticas-clinicas-e6-r2/>, acedido a 26 de outubro de 2023].
10. Manual de Preparação de Citotóxicos [Atualizado em 2013. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/manual_citotoxicos_16297557285941255f09f07.pdf, acedido a 26 de outubro de 2023].
11. DGS. Norma nº 018/2016: Reconciliação da medicação [Disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/10/reconciliacao-da-medicacao.pdf>, acedido a 26 de outubro de 2023].
12. WHO. The High 5s project [Disponível em: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/integrated-health-services-\(ihs\)/psf/high5s/h5s-sop.pdf?sfvrsn=e3e53c9_4](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/integrated-health-services-(ihs)/psf/high5s/h5s-sop.pdf?sfvrsn=e3e53c9_4), acedido a 26 de outubro de 2023].
13. H. Santos Pi, F. Fernández-Llimós, M. J. Faus, L. M. Rodrigues. Segundo Consenso De Granada Sobre Problemas Relacionados Com Medicamentos.
14. Infarmed. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica 2016 [Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/comissoes-tecnicas-especializadas/comissao_nacional_de_farmacia_terapeutica] (acedido a 8 de outubro de 2023).
15. Vincent JL. Current sepsis therapeutics. EBioMedicine. 2022;86:104318.
16. Srzić I, Neseck Adam V, Tunjić Pejak D. SEPSIS DEFINITION: WHAT'S NEW IN THE TREATMENT GUIDELINES. Acta Clin Croat. 2022;61(Suppl 1):67-72.
17. Huang M, Cai S, Su J. The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets. Int J Mol Sci. 2019;20(21).
18. Purcarea A, Sovaila S. Sepsis, a 2020 review for the internist. Rom J Intern Med. 2020;58(3):129-37.
19. Matesanz M, Mensa J. Ceftazidime-avibactam. Rev Esp Quimioter. 2021;34 Suppl 1(Suppl1):38-40.
20. Sanz Herrero F. Ceftazidime-avibactam. Rev Esp Quimioter. 2022;35 Suppl 1(Suppl 1):40-2.

21. Tanguay M, Girard J, Scarsi C, Mautone G, Larouche R. Pharmacokinetics and Comparative Bioavailability of a Levothyroxine Sodium Oral Solution and Soft Capsule. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2019;8(4):521-8.
22. Kaur N, Suryanarayanan R. Levothyroxine Sodium Pentahydrate Tablets - Formulation Considerations. *J Pharm Sci.* 2021;110(12):3743-56.
23. Leung AKC, Leung AAC. Evaluation and management of the child with hypothyroidism. *World J Pediatr.* 2019;15(2):124-34.
24. Bauer AJ, Wassner AJ. Thyroid hormone therapy in congenital hypothyroidism and pediatric hypothyroidism. *Endocrine.* 2019;66(1):51-62.
25. Ritter MJ, Gupta S, Hennessey JV. Alternative routes of levothyroxine administration for hypothyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2020;27(5):318-22.
26. [Thyroid disorders in childhood and adolescence. Part 2: Hypothyroidism]. *Arch Argent Pediatr.* 2021;119(1):s8-s16.
27. Rose SR, Wassner AJ, Wintergerst KA, Yayah-Jones NH, Hopkin RJ, Chuang J, et al. Congenital Hypothyroidism: Screening and Management. *Pediatrics.* 2023;151(1).
28. Brenta G. Levothyroxine in Children. In: Kahaly GJ, editor. *70 Years of Levothyroxine.* Cham (CH): Springer. Copyright 2021, The Author(s). 2021. p. 61-73.
29. Ramos FV. Despacho n.º 4829-A/99, 5 de Março. Infarmed, editor. *Diário da República* 1999. p. 2.
30. Costa J.. *Hormona da tiróide proibida.* Público; 1999.
31. Calissendorff J. The dangerous trend of levothyroxine medicalization. *Trends Endocrinol Metab.* 2023.
32. Deliberação n.º 118/CD/2015, (2015).
33. Deliberação n.º 1498/2004, 7 de Dezembro, (2004).
34. Comissão Permanente da Farmacopeia Portuguesa. *Farmacopeia Portuguesa VIII.* Lisboa, 2005.
35. Jackson M. LA. *Handbook of Extemporaneous Preparation: A Guide to Pharmaceutical Compounding.* Pharmaceutical Press, 2010.
36. Borah P, Deb PK, Venugopala KN, Al-Shar'i NA, Singh V, Deka S, et al. Tuberculosis: An Update on Pathophysiology, Molecular Mechanisms of Drug Resistance, Newer Anti-TB Drugs, Treatment Regimens and Host- Directed Therapies. *Curr Top Med Chem.* 2021;21(6):547-70.
37. Sultana ZZ, Hoque FU, Beyene J, Akhlak-Ul-Islam M, Khan MHR, Ahmed S, et al. HIV infection and multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):51.
38. Meintjes G, Brust JCM, Nuttall J, Maartens G. Management of active tuberculosis in adults with HIV. *Lancet HIV.* 2019;6(7):e463-e74.
39. O'Donnell MR, Padayatchi N, Daftary A, Orrell C, Dooley KE, Rivet Amico K, et al. Antiretroviral switching and bedaquiline treatment of drug-resistant tuberculosis HIV co-infection. *Lancet HIV.* 2019;6(3):e201-e4.
40. Wilson JW, Nilsen DM, Marks SM. Multidrug-Resistant Tuberculosis in Patients with Human Immunodeficiency Virus. Management Considerations within High-resourced Settings. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(1):16-23.

41. Nahid P, Mase SR, Migliori GB, Sotgiu G, Bothamley GH, Brozek JL, et al. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(10):e93-e142.
42. Wu Y, Zhang Y, Wang Y, Wei J, Wang W, Duan W, et al. Bedaquiline and Linezolid improve anti-TB treatment outcome in drug-resistant TB patients with HIV: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2022;182:106336.
43. Khan PY, Yates TA, Osman M, Warren RM, van der Heijden Y, Padayatchi N, et al. Transmission of drug-resistant tuberculosis in HIV-endemic settings. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(3):e77-e88.
44. Li Y, Sun F, Zhang W. Bedaquiline and delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Promising but challenging. *Drug Dev Res*. 2019;80(1):98-105.
45. Infarmed. Relatório de avaliação prévia do medicamento para uso humano em meio hospitalar: Bedaquilina, 2018 [Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Relat%C3%B3rio+p%C3%BAblico+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+Sirturo+%28Bedaquilina%29+2018/51aa1fc1-c017-4c6e-945b-359994729764>, acessado a 27 de outubro de 2023].
46. Mondoni M, Saderi L, Sotgiu G. Novel treatments in multidrug-resistant tuberculosis. *Curr Opin Pharmacol*. 2021;59:103-15.
47. Court R, Centner CM, Chirehwa M, Wiesner L, Denti P, de Vries N, et al. Neuropsychiatric toxicity and cycloserine concentrations during treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Infect Dis*. 2021;105:688-94.
48. Stadler JAM, Maartens G, Meintjes G, Wasserman S. Clofazimine for the treatment of tuberculosis. *Front Pharmacol*. 2023;14:1100488.
49. Liebenberg D, Gordhan BG, Kana BD. Drug resistant tuberculosis: Implications for transmission, diagnosis, and disease management. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:943545.
50. Pontali E, Raviglione MC, Migliori GB. Regimens to treat multidrug-resistant tuberculosis: past, present and future perspectives. *Eur Respir Rev*. 2019;28(152).
51. Brown AM, Kassab I, Massani M, Townsend W, Singal AG, Soydal C, et al. TACE versus TARE for patients with hepatocellular carcinoma: Overall and individual patient level meta analysis. *Cancer Med*. 2023;12(3):2590-9.
52. Couri T, Pillai A. Goals and targets for personalized therapy for HCC. *Hepatol Int*. 2019;13(2):125-37.
53. Dhondt E, Lambert B, Hermie L, Huyck L, Vanlangenhove P, Geerts A, et al. (90)Y Radioembolization versus Drug-eluting Bead Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Results from the TRACE Phase II Randomized Controlled Trial. *Radiology*. 2022;303(3):699-710.
54. Zhong C, Niu Y, Liu W, Yuan Y, Li K, Shi Y, et al. S100A9 Derived from Chemoembolization-Induced Hypoxia Governs Mitochondrial Function in Hepatocellular Carcinoma Progression. *Adv Sci (Weinh)*. 2022;9(30):e2202206.
55. Mabud TS, Hickey R. Radioembolization in the Setting of Systemic Therapies. *Semin Intervent Radiol*. 2021;38(4):472-8.
56. Young M, John S. Hepatic Chemoembolization. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.

57. Miller FH, Lopes Vendrami C, Gabr A, Horowitz JM, Kelahan LC, Riaz A, et al. Evolution of Radioembolization in Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Pictorial Review. *Radiographics*. 2021;41(6):1802-18.
58. Choi JW, Kim HC. Radioembolization for hepatocellular carcinoma: what clinicians need to know. *J Liver Cancer*. 2022;22(1):4-13.
59. Mikell JK, Dewaraja YK, Owen D. Transarterial Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma and Hepatic Metastases: Clinical Aspects and Dosimetry Models. *Semin Radiat Oncol*. 2020;30(1):68-76.
60. Sivananthan G, Tabori NE. Principles of Radioembolization. *Semin Intervent Radiol*. 2021;38(4):393-6.
61. Kok B, Abraldes JG. Child-Pugh Classification: Time to Abandon? *Semin Liver Dis*. 2019;39(1):96-103.
62. Victory Srinivasan N, Venugopal S. A Comparison of the Outcomes of Transarterial Chemoembolization and Transarterial Radioembolization in the Management of Neuroendocrine Liver Metastases in Adults: A Systematic Review. *Cureus*. 2023;15(6):e40592.
63. República Diário da. Decreto-Lei n.º 53/2007, de 8 de março. Ministério da Saúde; 2007.
64. DGS. Norma n.º 003/2014 de 31/03/2014 atualizada a 12/09/2017 [Disponível em: https://www.mgfamiliar.net/wp-content/uploads/NOC_Colonoscopia-2.pdf, acessado a 27 de dezembro de 2023.]
65. Millien VO, Mansour NM. Bowel Preparation for Colonoscopy in 2020: A Look at the Past, Present, and Future. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22(6):28.
66. Argyriou K, Parra-Blanco A. Evidence-based considerations on bowel preparation for colonoscopy. *World J Gastroenterol*. 2022;28(31):4463-6.
67. Hassan C, East J, Radaelli F, Spada C, Benamouzig R, Bisschops R, et al. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2019. *Endoscopy*. 2019;51(8):775-94.
68. Weir MA, Fleet JL, Vinden C, Shariff SZ, Liu K, Song H, et al. Hyponatremia and sodium picosulfate bowel preparations in older adults. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(5):686-94.
69. Hookey L, Bertiger G, Lee Johnson K, 2nd, Ayala J, Seifu Y, Brogadir SP. Efficacy and safety of a ready-to-drink bowel preparation for colonoscopy: a randomized, controlled, non-inferiority trial. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12:1756284819851510.
70. Shahini E, Sinagra E, Vitello A, Ranaldo R, Contaldo A, Facciorusso A, et al. Factors affecting the quality of bowel preparation for colonoscopy in hard-to-prepare patients: Evidence from the literature. *World J Gastroenterol*. 2023;29(11):1685-707.
71. Maraj DC, Barak-Norris R. A Case of Longstanding Idiopathic Pernio/Chilblain Disease. *Cureus*. 2021;13(9):e17674.
72. Kapnia AK, Ziaka S, Ioannou LG, Flouri I, Dinas PC, Flouris AD. Population Characteristics, Symptoms, and Risk Factors of Idiopathic Chilblains: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Biology (Basel)*. 2022;11(11).
73. Rathjen NA, Shahbodaghi SD, Brown JA. Hypothermia and Cold Weather Injuries. *Am Fam Physician*. 2019;100(11):680-6.
74. Vogel K, Hulsopple C. Cold Weather Injuries: Initial Evaluation and Management. *Curr Sports Med Rep*. 2022;21(4):117-22.

75. Whitman PA, Crane JS. Pernio. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.

76. Portuguesas F. Frieiras – Cuidados Importantes 2023 [Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/blog/frieiras-protoger-e-o-segredo>, acessado a 17 de fevereiro de 2024.]

77. Zhou Y, Yan H, Li T, Xie M, Li X, Zhao C. New use of old medicine: Nifedipine acts on the TRP family and inflammatory proteins in the treatment of chilblain. *Burns*. 2022;48(2):372-80.

78. Balazic E, Axler E, Konisky H, Khanna U, Kobets K. Pentoxifylline in dermatology. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(2):410-7.

79. Pratt M, Mahmood F, Kirchhof MG. Pharmacologic Treatment of Idiopathic Chilblains (Pernio): A Systematic Review. *J Cutan Med Surg*. 2021;25(5):530-42.

80. Absorvit. ABSORVIT SMART NEURO AMPOLAS 2024 [Available from: <https://www.absorvit.com/produtos/tonicos-cerebrais/smart-neuro-ampolas/>.

81. Lewis JE, Poles J, Shaw DP, Karhu E, Khan SA, Lyons AE, et al. The effects of twenty-one nutrients and phytonutrients on cognitive function: A narrative review. *J Clin Transl Res*. 2021;7(4):575-620.

82. Bernatoniene J, Jakstas V, Kopustinskiene DM. Phenolic Compounds of *Rhodiola rosea* L. as the Potential Alternative Therapy in the Treatment of Chronic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2023;24(15).

83. Maffei ME. 5-Hydroxytryptophan (5-HTP): Natural Occurrence, Analysis, Biosynthesis, Biotechnology, Physiology and Toxicology. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1).

84. Mahdavifar B, Hosseinzadeh M, Salehi-Abargouei A, Mirzaei M, Vafa M. Dietary intake of B vitamins and their association with depression, anxiety, and stress symptoms: A cross-sectional, population-based survey. *J Affect Disord*. 2021;288:92-8.

85. Lee MC, Hsu YJ, Shen SY, Ho CS, Huang CC. A functional evaluation of anti-fatigue and exercise performance improvement following vitamin B complex supplementation in healthy humans, a randomized double-blind trial. *Int J Med Sci*. 2023;20(10):1272-81.

86. Gheita AA, Gheita TA, Kenawy SA. The potential role of B5: A stitch in time and switch in cytokine. *Phytother Res*. 2020;34(2):306-14.

87. Markun S, Gravestock I, Jäger L, Rosemann T, Pichierri G, Burgstaller JM. Effects of Vitamin B12 Supplementation on Cognitive Function, Depressive Symptoms, and Fatigue: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Nutrients*. 2021;13(3).

88. Tuddenham C, Greaves RF, Rajapaksa AE, Wark JD, Zakaria R. Detection of Vitamin D Metabolites in Breast Milk: Perspectives and challenges for measurement by Liquid Chromatography Tandem-Mass Spectrometry. *Clin Biochem*. 2021;97:1-10.

89. Heo JS, Ahn YM, Kim AE, Shin SM. Breastfeeding and vitamin D. *Clin Exp Pediatr*. 2022;65(9):418-29.

90. Jones KS, Meadows SR, Koulman A. Quantification and reporting of vitamin D concentrations measured in human milk by LC-MS/MS. *Front Nutr*. 2023;10:1229445.

91. Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol*. 2019;60(3):237-44.

92. Delrue C, Speeckaert MM. Vitamin D and Vitamin D-Binding Protein in Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5).

93. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F. Pregnancy, Breastfeeding, and Vitamin D. *Int J Mol Sci.* 2023;24(15).
94. Beauchesne AR, Cara KC, Krobath DM, Penkert LP, Shertukde SP, Cahoon DS, et al. Vitamin D intakes and health outcomes in infants and preschool children: Summary of an evidence report. *Ann Med.* 2022;54(1):2278-301.
95. Liu Z, Huang S, Yuan X, Wang Y, Liu Y, Zhou J. The role of vitamin D deficiency in the development of paediatric diseases. *Ann Med.* 2023;55(1):127-35.
96. Ramasamy I. Vitamin D Metabolism and Guidelines for Vitamin D Supplementation. *Clin Biochem Rev.* 2020;41(3):103-26.
97. Wagner CL, Hollis BW. Early-Life Effects of Vitamin D: A Focus on Pregnancy and Lactation. *Ann Nutr Metab.* 2020;76 Suppl 2:16-28.
98. Nikolac Gabaj N, Unic A, Miler M, Pavicic T, Culej J, Bolanca I, et al. In sickness and in health: pivotal role of vitamin D. *Biochem Med (Zagreb).* 2020;30(2):020501.
99. Tareke AA, Alem A, Debebe W, Bayileyegn NS, Abebe MS, Abdu H, et al. Maternal vitamin D and growth of under-five children: a systematic review and meta-analysis of observational and interventional studies. *Glob Health Action.* 2022;15(1):2102712.
100. Mansur JL, Oliveri B, Giacoia E, Fusaro D, Costanzo PR. Vitamin D: Before, during and after Pregnancy: Effect on Neonates and Children. *Nutrients.* 2022;14(9).
101. Głąbska D, Kołota A, Lachowicz K, Skolmowska D, Stachoń M, Guzek D. The Influence of Vitamin D Intake and Status on Mental Health in Children: A Systematic Review. *Nutrients.* 2021;13(3).
102. Domenici R, Vierucci F. Exclusive Breastfeeding and Vitamin D Supplementation: A Positive Synergistic Effect on Prevention of Childhood Infections? *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(5).
103. Corsello A, Milani GP, Gianni ML, Dipasquale V, Romano C, Agostoni C. Different Vitamin D Supplementation Strategies in the First Years of Life: A Systematic Review. *Healthcare (Basel).* 2022;10(6).
104. Bertoldo F, Cianferotti L, Di Monaco M, Falchetti A, Fassio A, Gatti D, et al. Definition, Assessment, and Management of Vitamin D Inadequacy: Suggestions, Recommendations, and Warnings from the Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). *Nutrients.* 2022;14(19).
105. Płudowski P, Kos-Kudła B, Walczak M, Fal A, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Sieroszewski P, et al. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland. *Nutrients.* 2023;15(3).
106. Tan ML, Abrams SA, Osborn DA. Vitamin D supplementation for term breastfed infants to prevent vitamin D deficiency and improve bone health. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;12(12):Cd013046.
107. Starshinova A, Malkova A, Kudryavtsev I, Kudlay D, Zinchenko Y, Yablonskiy P. Tuberculosis and autoimmunity: Common features. *Tuberculosis (Edinb).* 2022;134:102202.
108. Ren Y, Li H, Liu X. Effects of Ginkgo leaf tablets on the pharmacokinetics of atorvastatin in rats. *Pharm Biol.* 2019;57(1):403-6.
109. Gans MD, Gavrilova T. Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. *Paediatr Respir Rev.* 2020;36:118-27.
110. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8).

111. Costa CPd, Mascarenhas-Melo F, Bell V. FÓRMULAS INFANTIS: INDICAÇÃO, FUNÇÃO E CONSTITUIÇÃO. *Acta Portuguesa de Nutrição*. 2021.
112. EFSA Panel on Dietetic Products N, Allergies, Turck D, Bresson J-L, Burlingame B, Dean T, et al. Update of the tolerable upper intake level for vitamin D for infants. *EFSA Journal*. 2018;16(8):e05365.
113. Azar J, Rao A, Oropallo A. Chronic venous insufficiency: a comprehensive review of management. *J Wound Care*. 2022;31(6):510-9.
114. Casili G, Lanza M, Campolo M, Messina S, Scuderi S, Ardizzone A, et al. Therapeutic potential of flavonoids in the treatment of chronic venous insufficiency. *Vascul Pharmacol*. 2021;137:106825.
115. Lichota A, Gwozdinski L, Gwozdinski K. Therapeutic potential of natural compounds in inflammation and chronic venous insufficiency. *Eur J Med Chem*. 2019;176:68-91.
116. Bogachev V, Boldin B, Turkin P, Samenkov A, Dzhenina O. Micronized purified flavonoid fraction-based conservative treatment of chronic venous disease in a real-world setting. *Future Cardiol*. 2022;18(10):777-85.
117. Geist RS, Crane JS. Lipodermatosclerosis. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
118. Uhl JF, Cornu-Thenard A, Satger B, Carpentier PH. Clinical analysis of the corona phlebectatica. *J Vasc Surg*. 2012;55(1):150-3.
119. Głowiczki P, Lawrence PF, Wasan SM, Meissner MH, Almeida J, Brown KR, et al. The 2023 Society for Vascular Surgery, American Venous Forum, and American Vein and Lymphatic Society clinical practice guidelines for the management of varicose veins of the lower extremities. Part II: Endorsed by the Society of Interventional Radiology and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2024;12(1):101670.
120. Wu X, Liu R, Lao TT. Therapeutic compression materials and wound dressings for chronic venous insufficiency: A comprehensive review. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2020;108(3):892-909.
121. Mansilha A. Early Stages of Chronic Venous Disease: Medical Treatment Alone or in Addition to Endovenous Treatments. *Adv Ther*. 2020;37(Suppl 1):13-8.
122. Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, Comerota A, de Maeseneer M, Eklof B, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. *Int Angiol*. 2018;37(3):181-254.
123. Zheng Y, Zhang R, Shi W, Li L, Liu H, Chen Z, et al. Metabolism and pharmacological activities of the natural health-benefiting compound diosmin. *Food Funct*. 2020;11(10):8472-92.
124. Li KX, Diendéré G, Galanaud JP, Mahjoub N, Kahn SR. Micronized purified flavonoid fraction for the treatment of chronic venous insufficiency, with a focus on postthrombotic syndrome: A narrative review. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5(4):e12527.
125. Lurie F, Branisteanu DE. Improving Chronic Venous Disease Management with Micronised Purified Flavonoid Fraction: New Evidence from Clinical Trials to Real Life. *Clin Drug Investig*. 2023;43(Suppl 1):9-13.
126. Nocera R, Eletto D, Santoro V, Parisi V, Bellone ML, Izzo M, et al. Design of an Herbal Preparation Composed by a Combination of *Ruscus aculeatus* L. and *Vitis vinifera* L. Extracts, Magnolol and Diosmetin

to Address Chronic Venous Diseases through an Anti-Inflammatory Effect and AP-1 Modulation. *Plants* (Basel). 2023;12(5).

127. Wang X, Ma Y, Xu Q, Shikov AN, Pozharitskaya ON, Flisyuk EV, et al. Flavonoids and saponins: What have we got or missed? *Phytomedicine*. 2023;109:154580.

128. Gallelli L. Escin: a review of its anti-edematous, anti-inflammatory, and venotonic properties. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:3425-37.

129. Martinez-Zapata MJ, Vernooij RW, Simancas-Racines D, Uriona Tuma SM, Stein AT, Moreno Carriles RMM, et al. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;11(11):Cd003229.

130. Bignamini AA, Matuška J. Sulodexide for the Symptoms and Signs of Chronic Venous Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Ther*. 2020;37(3):1013-33

Anexos

Anexo 1. Folheto realizado no âmbito da temática “Preparação para a colonoscopia” direcionado aos utentes

RECOMENDAÇÕES

- O **regime intestinal padrão atual** é a preparação intestinal de dose dividida, em que **metade** da solução de preparação intestinal é tomada na **noite anterior** e a outra **metade no dia** da colonoscopia. No entanto, consoante a escolha do regime, o volume de preparação e de água a ingerir difere de medicamento para medicamento.
- Se tomar **ferro oral** deve **suspender** a toma nos **6 dias** que precedem o exame.
- Este tipo de procedimento, e respetiva preparação, deve ser altamente vigiada em utentes com insuficiência cardíaca congestiva, doença renal, doença hepática, doenças inflamatórias do intestino (doença de Crohn; colite ulcerosa), obstipação crónica (→ toma de Dulcolax nas 3 noites que antecedem o exame).
- Beber água** durante a preparação para a colonoscopia é fundamental (prevenir desidratação).
- Se vai fazer o exame sob **anestesia**:
 - preparação deve ser feita na véspera do exame, pois é necessário fazer um jejum de, pelo menos, 6h antes do exame!
 - requer período de **recobro de 2h**.
 - a sedação implica que o utente venha **acompanhado**.
- Após o procedimento:
 - continuar a ingestão de líquidos
 - não começar a comer abruptamente

BIBLIOGRAFIA

- Argüelles, K. and A. Parra-Blanco (2022). "Evidence-based considerations on bowel preparation for colonoscopy." *World J Gastroenterol* 28(3): 443-446.
- DGS, Norma nº 003/2016, de 31/03/2016, atualizada a 13/09/2019. Disponível em: https://www.dgs.gov.pt/Portugal/Conteudo/Download/DOC_Colonoscopia_2.pdf, acessado a 27 de dezembro de 2023.
- Hassan, C. et al. (2019). "Bowel preparation for colonoscopy." *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2019.* *Endoscopy* 51(8): 775-794.
- Lim, K. T. et al. (2021). "Barriers and facilitators towards colonoscopy: a qualitative systematic review." *Eur J Cancer Prev* 30(3): 232-238.
- Millan, V. O. and N. Mansour (2020). "Bowel Preparation for Colonoscopy in 2020: A Look at the Past, Present, and Future." *Curr Gastroenterol Rep* 22(8): 28.
- Shanini, E. et al. (2023). "Factors affecting the quality of bowel preparation for colonoscopy in hard-to-prepare patients: Evidence from the literature." *World J Gastroenterol* 29(11): 1685-1707.
- Rapaz Médico Coimbra (2018). "Preparação para colonoscopia - PLENVU®." disponível em: <https://espcmedico.com.pt/download/Castro%20-%20PLENVU%20para%20download.pdf>, acessado a 30 de dezembro de 2023.
- Sala Farmaceutica (2021). "Same Day Instruction Sheet." disponível em: https://www.mysal.com/Portugal/SameDayInstructionSheet_Portuguese.pdf, acessado a 30 de dezembro de 2023.
- Rapaz Médico Coimbra (2019). "Preparação para colonoscopia - MOVIPREP®." disponível em: https://policlinicasantacolumba.com/wp-content/uploads/2019/02/Prepara%C3%A7%C3%A3o_MOVIPREP_2019.pdf, acessado a 30 de dezembro de 2023.
- Casa de Saúde da Ilha (2017). "Protocolo colonoscopia: C58." disponível em: https://www.csaudeilha.com/wp-content/uploads/2015/06/protocolo_colonosopia_C58-1.pdf, acessado a 30 de dezembro de 2023.
- Alfasigma (2023). "Renewal." disponível em: https://pt.alfasigma.com/wp-content/uploads/2022/04/PLI_CLENIA_dec2021.pdf, acessado a 30 de dezembro de 2023.
- Centro Hospitalar de Leiria (2014). "Preparação para Colonoscopia." disponível em: https://www.chleiria.pt/galeria/fleixp_3_1_1_9%20-%20Prepara%C3%A7%C3%A3oColonoscopia11.pdf, acessado a 30 de dezembro de 2023.
- CastroClinic (2020). "Preparo e Orientações Picoprep." disponível em: https://gastroclinic.com.br/wp-content/uploads/2020/08/Preparo_e_Orientacoes_Picoprep.pdf, acessado a 30 de dezembro de 2023.
- Jaba Recordati (2020). "CitraFleet®." disponível em: <https://www.jabarecordati.pt/pt/producao-farmacautica/medicamentos/sujeitos-a-receita-medical/citrafleet>, acessado a 30 de dezembro de 2023.
- Informed (Informed). Plenvu, Endofalk, Moviprep, Klean-Prep, Clenia, Picoprep.

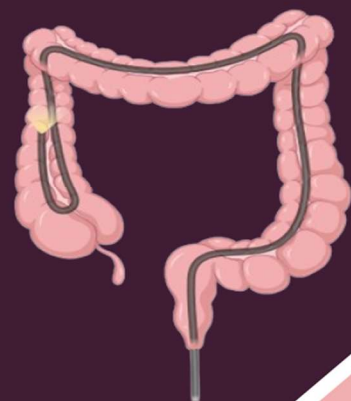
CONTACTE-NOS

Rua 5 de Outubro nº 1132. 4445-310.
Ermesinde
Telefone: 229 710 228
Endereço eletrónico:
farmaciagemag@gmail.com



Autoria: Rita Ribeiro
Supervisão: Dra. Bárbara Peixoto
Direção Técnica: Dra. Maria João Contereiras

PREPARAÇÃO PARA A COLONOSCOPIA



COLONOSCOPIA

- A **colonoscopia** baseia-se na inserção de um **colonoscópio** (uma espécie de um "tubo" com uma câmara acoplada) flexível através do ânus que permite a **observação** de todo ou de quase todo o **cólon** (intestino grosso), podendo, assim, identificar diversos tipos de patologias e efetuar **biópsias** (recolha de pequenos fragmentos de tecido) e/ou **polipectomia** (remoção de pólipos).
- A colonoscopia é fundamental na **deteção precoce** do cancro colorretal, seja para fins de **rastreio**, diagnóstico ou terapêuticos.
- A colonoscopia constitui o principal exame para a deteção precoce de lesões em pessoas que apresentem sintomas de patologias no cólon ou no reto. Aliás, este rastreio é fundamental para fazer o **diagnóstico definitivo de cancro colorretal**, uma das 3 principais causas de morte em todo o mundo.
- O procedimento demora entre **15 a 60 minutos**, dependendo do grau de tortuosidade do intestino e da necessidade ou não de procedimentos diagnósticos e/ou terapêuticos adicionais, como a realização de biópsias ou de polipectomia.
- A colonoscopia poderá ser efetuada com ou sem **sedação**.

PREPARAÇÃO PARA A COLONOSCOPIA

Para que a colonoscopia seja bem feita e o objetivo do rastreio seja alcançado, é necessária uma preparação prévia no sentido de "limpar" o melhor possível o intestino, de modo a que pequenos fragmentos ou resíduos orgânicos não interfiram na precisão e qualidade da colonoscopia. Com efeito, é preciso ter em conta vários aspetos, nomeadamente:

- Dieta
- Medicação (laxantes)
- Recomendações ao utente

DIETA

- Dieta (pelo menos 3 dias antes do exame) pobre em fibras**
 - Alimentos permitidos (simples, sem fibras): frutas frescas/ cozidas descascadas e sem caroço, vegetais cozidos, queijo, carne, peixe e pão branco
- Dieta líquida clara no dia anterior à colonoscopia (1 dia)
 - Ingestão de **2 a 4 L de água**
 - Não ingerir alimentos sólidos



MEDICAÇÃO

- Plenvu®
 - Endofalk®
 - Moviprep®
 - Klean-Prep®
 - Clenia®
 - Citrafleet®
 - Picoprep®
- (com combinações com macrogol)
(com combinações com picossulfato de sódio)

Laxantes osmóticos ⇒ Ingestão de um grande volume de preparado (2-4 L)
1ª toma (Noite da véspera: 18h/ 20 ou 22h)



2ª toma (Manhã do dia do exame)



⚠ Não ingerir **NADA** pelo menos 5 h antes da colonoscopia (jejum).

Exame de tarde
1ª toma → **2ª toma** → Jejum até ao exame
Ex.: Exame marcado para as 16h
1ª toma: noite anterior ou 06h da manhã dia do exame
2ª toma: das 10h até à 11h

Laxantes de contacto
2 X 150 mL de preparação + 4 L de líquidos claros

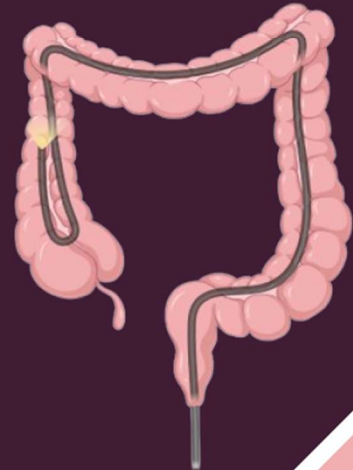
- O regime intestinal padrão atual é a preparação intestinal de dose dividida, em que **metade** da solução de preparação intestinal é tomada na **noite anterior** e a outra **metade** no **dia** da colonoscopia. No entanto, consoante a escolha do regime, o volume de preparação e de água a ingerir difere de medicamento para medicamento.
 - Medicamentos à base de macrogol (PEG)
 - 2-4 L de preparado + 4 L de líquidos claros
 - Medicamentos baseados em combinações com picossulfato de sódio
 - 300 mL de preparado + 4 L de líquidos claros
- A toma de **ferro oral** deve ser interrompida nos 6 dias que precedem o exame.
- Este tipo de procedimento e respetiva preparação deve ser altamente vigiada em utentes com insuficiência cardíaca congestiva, doença renal, doença hepática, doenças inflamatórias do intestino (doença de Crohn; colite ulcerosa), obstrução crónica (toma de 1 ou 2 comprimidos de bisacólido nas 3 noites que antecedem o exame), enfarte agudo do miocárdio há menos de 6 meses, entre outros.
- **Beber água** é fundamental na preparação para a colonoscopia (prevenir desidratação).
- Após o procedimento:
 - continuar a ingestão de líquidos
 - não começar a comer excessivamente

- Este rastreio é recomendado a todos os indivíduos com mais de **50 anos** no caso de pessoas sem risco acrescido de cancro do cólon, ou aos 45 anos se esse risco for mais elevado.
- A colonoscopia é um procedimento muito **seguro**!
 - As complicações mais frequentes são a hemorragia, perfuração, diverticulite (inflamação ou infeção de um divertículo), dor abdominal intensa ou alterações cardiovasculares.
- Este exame apresenta a vantagem de prevenir o cancro do cólon. Alguns estudos mostraram que a colonoscopia permite uma diminuição em 68% de casos de cancro nos pacientes vigiados - efeito **preventivo**.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Argyriou, K. and A. Parra-Blanco (2022). "Evidence-based considerations on bowel preparation for colonoscopy." *World J Gastroenterol* 28(31): 4463-4466.
- DGS. Norma nº 003/2014 de 31/03/2014 atualizada a 12/09/2017 [Disponível em: https://www.mcfamiliar.net/lvq-content/uploads/NOC_Colonoscopia-2.pdf, acessado a 27 de dezembro de 2023.]
- Hassan, C., et al. (2019). "Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2019." *Endoscopy* 51(8): 775-794.
- Lim, K. T., et al. (2021). "Barriers and facilitators towards colonoscopy: a qualitative systematic review." *Eur J Cancer Prev* 30(3): 232-238.
- Millien, V. O. and N. M. Mansour (2020). "Bowel Preparation for Colonoscopy in 2020: A Look at the Past, Present, and Future." *Curr Gastroenterol Rep* 22(6): 28.
- Shahini, E., et al. (2023). "Factors affecting the quality of bowel preparation for colonoscopy in hard-to-prepare patients: Evidence from the literature." *World J Gastroenterol* 29(11): 1685-1707.

PREPARAÇÃO PARA A COLONOSCOPIA



COLONOSCOPIA

- A **colonoscopia** baseia-se na inserção de um **colonoscópio** (uma espécie de um "tubo" com uma câmara acoplada) flexível através do ânus que permite a **observação** de todo ou de quase todo o **cólon** (intestino grosso), podendo, assim, identificar diversos tipos de patologias e efetuar **biópsias** (recolha de pequenos fragmentos de tecido) e/ou **polipectomia** (remoção de pólipos).
- A colonoscopia constitui o exame de **primeira linha** para a deteção de lesões em pessoas que apresentem sintomas de patologias no cólon ou no reto. Aliás, este **rastreio** permite o **diagnóstico** do **cancro colorretal**, uma das 3 principais causas de morte em todo o mundo.
- O procedimento demora entre **15 a 60 minutos**, dependendo do grau de tortuosidade do intestino e da necessidade ou não de procedimentos diagnósticos e/ou terapêuticos adicionais, como a realização de biópsias ou de polipectomia.
- A colonoscopia poderá ser efetuada com ou sem **sedação**. No caso de ser realizada sob anestesia, após o exame há um período de **recobro** de **2h**. A utilização de sedação implica ainda que o utente venha **acompanhado** e que faça um **jejum** de **6h**.

PREPARAÇÃO PARA A COLONOSCOPIA

Para que a colonoscopia seja bem feita e o objetivo do rastreio seja alcançado é necessária uma preparação prévia, no sentido de "limpar" o melhor possível o intestino, de modo a que pequenos fragmentos ou resíduos orgânicos não interfiram na precisão e qualidade da colonoscopia. Com efeito, é preciso ter em conta vários aspetos, nomeadamente:

- Dieta
- Medicação (laxantes)
- Recomendações ao utente

DIETA

- Dieta (pelo menos 3 dias antes do exame) pobre em fibras
 - Alimentos permitidos (simples, sem fibras): frutas frescas descascadas e sem caroço, vegetais cozidos, queijo, carne, peixe e pão branco
- Dieta líquida clara no dia anterior à colonoscopia (1 dia)
 - Ingestão de **2 a 4 L de água**
 - Ausência de alimentos sólidos



MEDICAÇÃO

Laxantes

- Propilenoglicol (PEG)
 - Preparações isomóticas de eletrólitos com PEG de **elevado volume** (PEG-ELS)
 - **Seguras e eficazes** na limpeza do intestino
 - Implicam a ingestão de 2 L de volume total
 - Adjuvantes: ácido ascórbico, bisacólido e citrato de magnésio, que aumentam a tolerabilidade destas preparações
- Combinações com picossulfato de sódio (adjuvantes)
 - Sulfato de sódio
 - ✗ Doenças inflamatórias do intestino
 - ✗ Nefrotoxicidade
 - Fosfato de sódio
 - ✓ Pacientes com obstrução crónica
 - melhor tolerabilidade e adesão à terapêutica
 - limpeza do cólon equivalente às formulações de grandes volumes

⚠ Não ingerir NADA pelo menos 5 h antes da colonoscopia (jejum).

Fatores que afetam a preparação intestinal para a colonoscopia:

1. Dieta
2. Regime de preparação / Tipo de solução utilizada para a limpeza intestinal
3. Idade ⇒ Comorbilidades (patologias...)
4. Hospitalização
5. Medicação concomitante





Prevenção

- MANTER AS ZONAS DO CORPO MAIS EXPOSTAS SECAS E QUENTES
- HIDRATAR A PELE
- EVITAR A EXPOSIÇÃO AO FRIO E VARIAÇÕES REPENTINAS DE TEMPERATURA
- AQUECER DE FORMA GRADUAL
- MANTER UM ESTILO DE VIDA SAUDÁVEL
 - BEBER MUITA ÁGUA
 - TER UMA ALIMENTAÇÃO EQUILIBRADA
 - PRATICAR EXERCÍCIO FÍSICO
 - NÃO FUMAR (NICOTINA)
 - EVITAR A CAFEÍNA



Tratamento

1. NIFEDIPINA
2. NIFEDIPINA + CORTICOSTERÓIDES TÓPICOS
3. PENTOXIFILINA

Frieira

DERMATOSE DE INVERNO

EM CASO DE DÚVIDA ENVIE-NOS
MENSAGENS



@farmaciamaq

Suplemento alimentar para o cansaço e fadiga psicológicos

Rita Ribeiro

Orientação: Dra. Bárbara Peixoto

Direção Técnica: Dra. Maria João Contreiras

ÍNDICE

- 1 - Características da utente
- 2 - Suplementos alimentares disponíveis
- 3 - Suplemento alimentar aconselhado
- 4 - Ingredientes ativos

CARATERÍSTICAS DA UTENTE

- Objetivo/ Expectativa: Melhorar o cansaço e a fadiga mentais
- Sintomatologia:
 - Cansaço físico e mental
 - Função psicológica comprometida
 - Oscilações de humor
 - Estados de angústia
 - Fadiga mental
 - Falta de ânimo
 - Perturbações do sono
- Intervalo de tempo: "O mais rapidamente possível"
- Idade: 30 - 40 anos
- Condições socioeconómicas: Classe média
- Medicação crónica: Não toma



Suplementos
alimentares disponíveis
na farmácia



Suplemento alimentar aconselhado



Ingredientes ativos

SUPLEMENTO ALIMENTAR

Complexo de Rhodiola rosea + Bacopa monnieri + 5-HTP + fosfolípidos + aminoácidos + Minerais + Vitaminas do complexo B
30 ampolas de 10 ml.
Contém edulcorante(s). O seu consumo excessivo pode ter efeitos laxativos.

Ingredientes:

Água Purificada; Edulcorante: Sorbitol; Ácido Glutâmico 1,00%; Rhodiola rosea, Rhodiola (Rauz) 0,50%; Fosfatidocolina (PC) 0,36%; Fosfatidilinositol (PI) 0,28%; Bacopa monnieri (Planta) 0,20%; L-Lisina 0,15%; 5-HTP 0,10%; Conservante: Sorbitol de Potássio, Benzoato de Sódio; Ácido Fósfico (PA) 0,08%; Ácido Pantoténico 0,05%; L-Glutamina 0,05%; Conservante: Gálicato de Propilo; Sulfato de Manganês 0,03%; Vitamina B6 (Cloridrato de Piridoxina) 0,01%; Vitamina B2 (Riboflavina-5'-fosfato de sódio) 0,01%; Vitamina B1 (Cloridrato de Tiamina) 0,01%; Biotina (D-Biotina) <0,01%; Vitamina B12 (Cianocobalamina) <0,01%.

Modo de Tomar:

Nos primeiros 10 dias tomar 1 ampola (10 ml) 2 vezes ao dia, de preferência antes do pequeno-almoço e almoço.

Nos 10 dias seguintes, diminuir a toma para 1 ampola (10 ml) por dia logo de manhã.

Agitar energicamente até à total dispersão dos princípios ativos depositados.

Dissolver o seu conteúdo num copo de água.

Por ser um suplemento alimentar com presença de plantas na sua composição é natural que apresente depósito.

Não deve ser excedida a toma diária indicada.

Absorvit® Smart Neuro não é um medicamento.

Absorvit® Smart Neuro não é recomendado a grávidas, lactantes e crianças.

Absorvit® Smart Neuro não deve ser utilizado como substituto de um regime alimentar variado e equilibrado e de um modo de vida saudável.

Absorvit® Smart Neuro não deve ser utilizado no caso de hipersensibilidade, alergia e quando estejam desfeixas intrínsecas de outro produto com qualquer um dos constituintes da formulação.

INFORMAÇÃO COMPLEMENTAR

Dose diária: **primários: 10 dias: 2 ampolas (20 ml)**
Dose diária: **a partir do 11º dia: 1 ampola (10 ml)**
Dose diária por embalagem: **20**

	Quant. diária (2 ampolas)	% VBN
Ácido Glutâmico	200 mg	**
Rhodiola rosea, Rhodiola	100 mg	**
Fosfatidocolina (PC)	72 mg	**
Fosfatidilinositol (PI)	56 mg	**
Bacopa monnieri	40 mg	**
L-Lisina	30 mg	**
5-HTP	20 mg	**
Ácido fósfico (PA)	16 mg	**
Ácido Pantoténico	10 mg	166,7%*
L-Glutamina	10 mg	**
Sulfato de Manganês	6,2 mg	**
Manganês	2 mg	100%*
Vitamina B6 (Cloridrato de Piridoxina)	2,8 mg	200%*
Vitamina B2 (Riboflavina-5'-fosfato de sódio)	2,8 mg	200%*
Vitamina B1 (Cloridrato de Tiamina)	2,2 mg	200%*
Biotina (D-Biotina)	100 µg	200%*
Vitamina B12 (Cianocobalamina)	2,5 µg	100%*

*VBN (valor de referência do nutriente) estabelecido no Regulamento nº 1169/2011 de 25 de Outubro de 2011. **VBN não estabelecido.

Para mais informações consulte a literatura no interior da embalagem.

Conservar em local seco na embalagem original e a temperatura inferior a 25°C.

Preservar da luz e do calor.

Manter fora do alcance das crianças.

Consumir de preferência antes do fim de: Ver embalagem.

Lote: Ver embalagem.

ADVANCIS

FARMACÉUTICA
Centro Empresarial Pólo 4, Alameda F2 - BOCAL
2795-2225, Lourenço de Mar
Tel: (+351) 214 289 720 - www.advancis.com



300 ml

INGREDIENTES ATIVOS

Extrato de raízes de *Rhodiola rosea* L.

- Propriedades neuroprotetoras:
 - Tratamento de distúrbios psiquiátricos:
 - Ansiedade
 - Depressão
 - Melhoram o desempenho mental e cognitivo (estimulante do SNC)
 - Prevenção de doenças neurodegenerativas:
 - Doença de Alzheimer
- Propriedades antioxidantes:
 - Eliminação de ROS e de radicais livres
- Atividade imunomoduladora
- Propriedades antienvhecimento
- Propriedades antifadiga:
 - Prevenção da fadiga intelectual
- Propriedades cardioprotetoras
- Adjuvante no tratamento de outras doenças crônicas:
 - Doenças cardiovasculares
 - Doenças do SNC
 - Sepsis
 - Distúrbios metabólicos
 - Diabetes
 - Câncer



NOTA: Suplementos alimentares que contenham este fitoterápico não podem ser tomados concomitantemente com antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRI). Exs.: Citalopram, Escitalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina,...

7

INGREDIENTES ATIVOS

Extrato de raízes de *Rhodiola rosea* L.

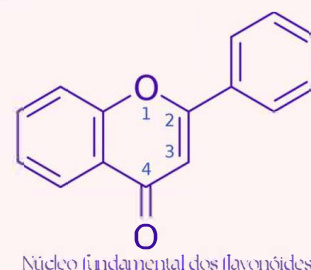
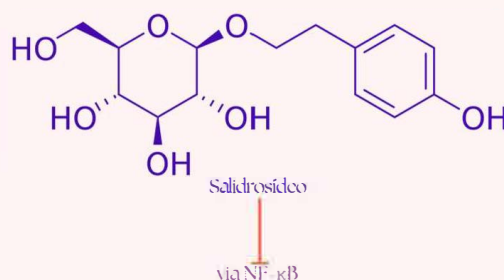
- Principais compostos responsáveis pela sua atividade:
 - Flavonóides
 - Salidrosideo

Adaptogénos

Proteção contra o stress
Redução da fadiga
Recuperação de energia

Os efeitos adaptogénicos, cardioprotetores e estimulantes do SNC devem-se:

- Ativação de monoaminas biogénicas (serotonina, dopamina e norepinefrina), pela inibição da atividade da monoaminooxidase e da catecol-O metiltransferase, enzimas responsáveis pela degradação de alguns neurotransmissores
- Estimulação de β -endorfinas (peptídeos opiáceos)

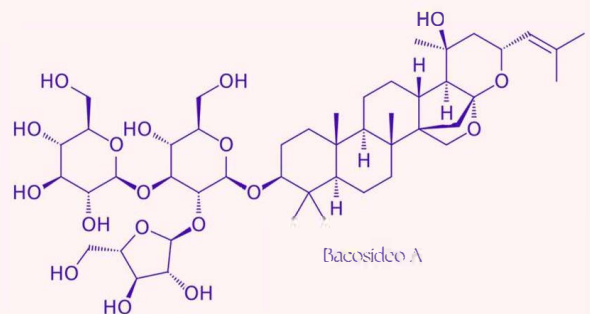


8

INGREDIENTES ATIVOS

Extrato de *Bacopa monniera* L

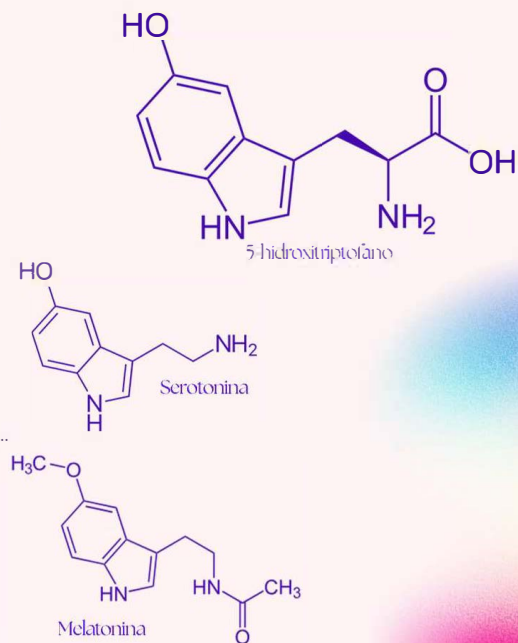
- Indicações terapêuticas:
 - Decadência cognitiva
 - Perda de memória
- Principal composto bioativo:
 - Bacosideo → Atua diretamente no cérebro (atravessa facilmente a B.B.F.)
 - Propriedades antioxidantes
 - Propriedades anti-inflamatórias



INGREDIENTES ATIVOS

5 - HTP

- Sintetizado a partir do triptofano (aminoácido essencial)
- Precursor da serotonina (5-HT) e da melatonina
- Prevenção de doenças neurológicas e metabólicas:
 - Cefaleia/enxaqueca
 - Obesidade
 - Diabetes
 - Depressão
 - Ansiedade
 - Ataques de pânico
 - Distúrbios do sono (aumenta o tempo de sono REM)...
- Estimulação excessiva com 5-HTP:
 - Síndrome serotoninérgica
 - Problemas gastrointestinais, náuseas e vômitos
 - Ansiedade aguda...



INGREDIENTES ATIVOS

Cc1cc(C)c2nc(=O)[nH]c2n1C[C@H](O)[C@H](O)[C@H](O)O
 Vitamina B2

Oc1cc(O)c(C)cn1
 Vitamina B6

CC(C)[C@H](O)[C@@H](O)C(=O)NCCC(=O)O
 Vitamina B5

CC1=C(C)N(C(=O)O)C(=O)N1
 Vitamina B7

Cc1cc(C)c2nc(=O)[nH]c2n1C[C@H](O)[C@H](O)[C@H](O)O
 Vitamina B12

Cc1cc(N)nc2c1nc(C)nc2S
 Vitamina B1

Vitaminas do complexo B

↓

Envolvidas nas reações químicas (doação de grupos metilo) de síntese de proteínas, lipídios, ácidos nucleicos, neurotransmissores e hormonas
 Contribuem para o correto desenvolvimento, manutenção e performance cerebrais

A ingestão insuficiente das vitaminas B está associada a sintomas de depressão, ansiedade e a níveis de stress elevados

INGREDIENTES ATIVOS

Vitamina B1 (Cloridrato de tiamina)

- Formação da acetilCoA

Vitamina B2 (Riboflavina)

- Constituinte de vários cofatores essenciais para:
 - Metabolismo energético
 - Equilíbrio redox



INGREDIENTES ATIVOS

Vitamina B5 (Ácido pantoténico)

- Vitamina “anti stress”
- Envolvida na síntese de acetilcolina (precursor bio sintético da CoA e neurotransmissor do SNParassimpático)
- Regula o equilíbrio redox no organismo
- Mediador da produção de cortisol e da resposta inflamatória

Em situações de carência de vitamina B5, a produção de cortisol é reduzida, isto provoca:

- fadiga
- cefaleias
- depressão
- insônia
- libertação de mediadores da resposta imunológica que promovem a inflamação

Importante para o ciclo de Krebs, a beta oxidação e outras vias metabólicas

13

INGREDIENTES ATIVOS

Vitamina B6 (Cloridrato de piridoxina)

- Produção de energia (ATP), atuando:
 - Indiretamente no Ciclo de Krebs
 - Metabolismo de ácidos gordos
 - Ação hormonal
 - Metabolismo de aminoácidos:
 - Transformação da niacina em triptofano
 - Metabolismo de hidratos de carbono:
 - Glicogenólise
 - Gliconeogénese
- Síntese do grupo heme



Vitamina B7 (Biotina)

- Reduz o risco de:
 - Depressão
 - Stress
 - Ansiedade

14

INGREDIENTES ATIVOS

Vitamina B12 (Cianocobalamina)

- Processos de síntese e regulação do DNA
- Influencia o metabolismo dos aminoácidos e dos ácidos gordos



Melhora a cognição
Elimina os sintomas associados à depressão
Acaba com o cansaço psicológico



15

Referências bibliográficas

1. Absorvit. ABSORVIT SMART NEURO AMPOLAS 2024 [Disponível em: https://www.absorvit.com/producos/tonicos_cerebrais/smart-neuro-ampolas/, acessado a 20 de fevereiro de 2024].
2. Lewis JE, Poles J, Shaw DP, Karhu E, Khan SA, Lyons AE, et al. The effects of twenty-one nutrients and phytonutrients on cognitive function: A narrative review. *J Clin Transl Res*. 2021;7(4):575-620.
3. Bernatoniene J, Jakstas V, Kopustinskiene DM. Phenolic Compounds of *Rhodiola rosea* L. as the Potential Alternative Therapy in the Treatment of Chronic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2023;24(15).
4. Maffei ME. 5-Hydroxytryptophan (5-HTP): Natural Occurrence, Analysis, Biosynthesis, Biotechnology, Physiology and Toxicology. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1).
5. Mohdaviifar B, Hosseinzadeh M, Salehi-Abargouei A, Mirzaei M, Vafa M. Dietary intake of B vitamins and their association with depression, anxiety, and stress symptoms: A cross-sectional, population-based survey. *J Affect Disord*. 2021;288:92-8.
6. Lee MC, Hsu YJ, Shen SY, Ho CS, Huang CC. A functional evaluation of anti-fatigue and exercise performance improvement following vitamin B complex supplementation in healthy humans, a randomized double-blind trial. *Int J Med Sci*. 2023;20(10):1272-81.
7. Gheita AA, Gheita TA, Kenawy SA. The potential role of B5: A stitch in time and switch in cytoline. *Phytother Res*. 2020;34(2):306-14.
8. Markun S, Grävestock I, Jäger L, Rosemann T, Pichlerri G, Burgstaller JM. Effects of Vitamin B12 Supplementation on Cognitive Function, Depressive Symptoms, and Fatigue: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Nutrients*. 2021;13(3).

16

Março de 2024

Obrigada pela vossa atenção!

Rita Ribeiro

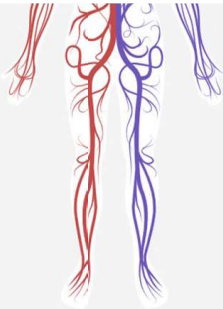
Orientação: Dra. Bárbara Peixoto

Direção Técnica: Dra. Maria João Contreiras



FARMÁCIA MAG

Anexo 5. Apresentação PowerPoint utilizada para a formação interna sobre o tema “Insuficiência venosa crónica: O papel do farmacêutico no tratamento desta condição patológica”



DATA
Março de 2024

INSUFICIÊNCIA VENOSA CRÓNICA

O papel do farmacêutico no tratamento desta condição patológica

ORIENTAÇÃO
Dra. Bárbara Peixoto
DIREÇÃO TÉCNICA
Dra. Maria João Contreiras



FARMÁCIA MAG

AUTORIA
Rita Ribeiro



ÍNDICE

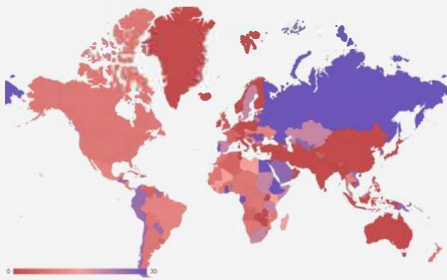
01	INSUFICIÊNCIA VENOSA CRÓNICA Epidemiologia e Fatores de risco	05	INSUFICIÊNCIA VENOSA CRÓNICA Estádios da doença
02	SISTEMA VENOSO PERIFÉRICO Normal funcionamento	06	INSUFICIÊNCIA VENOSA CRÓNICA Diagnóstico
03	INSUFICIÊNCIA VENOSA CRÓNICA Fisiopatologia	07	INSUFICIÊNCIA VENOSA CRÓNICA Tratamento
04	INSUFICIÊNCIA VENOSA CRÓNICA Sinais e Sintomas	08	TRATAMENTO • Terapia de compressão • Tratamento farmacológico

1

INSUFICIÊNCIA VENOSA CRÓNICA

60%

Prevalência global



Fatores de risco



- Idade (população sénior é mais afetada)

- Sexo feminino

- Histórico familiar



- Estilo de vida



- Tabagismo

- Excesso de peso

- Longos períodos de tempo de pé ou sentado

- Gravidez

- Cirurgia anterior



- Localização geográfica (Europa, EUA...)

2

SISTEMA VENOSO PERIFÉRICO

MEMBROS INFERIORES

1. Transporte de sangue rico em dióxido de carbono e pobre em oxigénio das pernas para o coração
2. O sangue segue um percurso vertical, no sentido contrário ao da gravidade
3. As **válvulas bicúspides unidireccionais** e os **músculos contraem** para que o sangue seja bombeado e devolvido ao coração
 - i. O **fluxo sanguíneo** só se dá na **direção do coração, impedindo o refluxo e a acumulação de sangue** nos membros inferiores
 - ii. A contração muscular auxilia o **impulsão do sangue para cima**
 - iii. O músculo relaxa e as válvulas fecham evitando que o sangue volte a fazer o percurso inverso



3

INSUFICIÊNCIA VENOSA CRÔNICA

FISIOPATOLOGIA

DANOS

Válvulas bicúspides, músculos ou veias



Indução de REFLUXO VENOSO patológico

HIPERTENSÃO VENOSA secundária

Libertação de substâncias que induzem a ativação endotelial, quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias
Aumento da expressão de moléculas de adesão

ACUMULAÇÃO DE SANGUE nessa zona por muito tempo

Stress oxidativo (ROS): Edema, disfunção do endotélio vascular e diminuição da elasticidade venosa

INFLAMAÇÃO

Danos vasculares progressivos

Estase sanguínea: Hipoxia

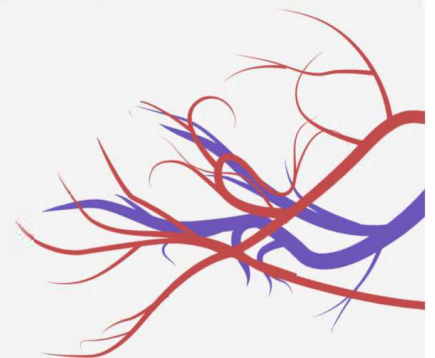
ROS

4

INSUFICIÊNCIA VENOSA CRÔNICA

SINAIS E SINTOMAS

- Sensação de peso nas pernas
- Desconforto
- Cansaço
- Telangiectasia (veias com diâmetro inferior a 1 mm)
- Veias reticulares (vasos com diâmetro compreendido entre 1 e 3 mm)
- Veias varicosas
- Edema
- Prurido
- Dor
- Câibras noturnas
- Eczema varicoso/ dermatite de estase (placas vermelhas nas pernas associadas a comichão)
- Hiperpigmentação (resulta da deposição de hemossiderina ou melanina devido à hipertensão venosa) da pele do tornozelo
- Atrofia branca (úlceras com cicatriz branca)
- Lipodermatoesclerose/ paniculite esclerosante/ hipodermite esclerodermaforme (fibrose subcutânea que induz o enrijecimento da pele na parte inferior das pernas)
- Úlceras venosas



5

INSUFICIÊNCIA VENOSA CRÔNICA

ESTÁDIOS

Classificação CEAP

Classe	Sinais clínicos	Etiologia	Anatomia	Fisiopatologia
C0	Sem sinais clínicos (assintomático)	Congênita	Superficial	Refluxo
C1	Telangiectasia e veias reticulares	Secundária	Perfurador	Refluxo e obstrução
C2	Varizes visíveis e palpáveis	Não identificada	Não especificada	Não identificada
C3	Edema venoso			
C4A	Hiperpigmentação ou eczema			
C4B	Lipodermatoesclerose ou atrofia branca			
C4C	Corona flebectática			
C5	Úlcera venosa curada			
C6	Úlcera venosa ativa			
C6r	Úlcera venosa ativa recorrente			

6

INSUFICIÊNCIA VENOSA CRÔNICA

DIAGNÓSTICO

- Venous Severity Scoring System
 - **Índice de Gravidade Clínica Venosa (VCSS)** (complementa a Classificação CEAP)
 - Score de Doença Segmentar Venosa (VSDS)
 - Score de Incapacidade Venosa (VDS)



7

Índice de Gravidade Clínica Venosa

Caraterística	Ausente: 0	Leve: 1	Moderado: 2	Grave: 3
Dor ou outro desconforto (peso, fadiga, dor, rubor/sensação de calor)	Nenhum	A dor ocasional não restringe a atividade diária	A dor diária interfere, mas não impede a rotina diária	A dor diária limita a maioria das atividades do dia-a-dia
Varizes	Nenhum	Poucas varizes ramificadas isoladas e dispersas ou aglomerados, incluindo corona flebectática	Restringe-se à barriga da perna ou coxa	Na barriga da perna e coxa
Edema venoso	Nenhum	Limitado ao pé e ao tornozelo	Entre o tornozelo e o joelho	Estende-se para cima do joelho
Pigmentação cutânea (vasculite púrpura)	Nenhum ou focal	Limitado à zona perimaleolar	No terço inferior da barriga da perna	Distribuição mais ampla no terço inferior da barriga da perna
Inflamação (pigmentação recente, eritema, celulite, eczema e dermatite)	Nenhum	Celulite leve, margem da úlcera limitada à zona perimaleolar	No terço inferior da barriga da perna	Distribuição mais ampla no terço inferior da barriga da perna
Rigidez (edema crónico com fibrose, hipodermite, atrofia branca e lipodermatosclerose)	Nenhum	Limitada à zona perimaleolar	No terço inferior da barriga da perna	Distribuição mais ampla no terço inferior da barriga da perna
Número de úlceras	0	1	2	3 ou mais
Duração da úlcera	NA	Menos de 3 meses	De 3 meses a 1 ano	Há mais de 1 ano sem cura
Tamanho da úlcera	NA	Diâmetro superior a 2 cm	Diâmetro entre 2 e 6 cm	Diâmetro superior a 6 cm
Terapia compressiva	Não usada	Intermitente	Quase todos os dias	Conformidade total ⁸

INSUFICIÊNCIA VENOSA CRÓNICA

TRATAMENTO

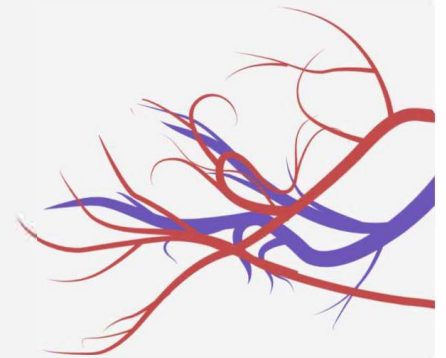
- Terapia de compressão
- Tratamento farmacológico
- Terapêuticas intervencionistas e invasivas
 - Escleroterapia
 - Ablação venosa
 - Ultrassonografia
 - Cirurgia
 - Venoplastia...



TRATAMENTO

TERAPIA DE COMPRESSÃO

- Aplicação de pressão nas extremidades dos membros inferiores
 - Facilita o **retorno venoso** dos membros inferiores para o coração através da exerceção de uma pressão controlada por um dispositivo
- Estratégia preventiva
- Tratamento padrão inicial das classes C2 a C6
- Objetivos:
 - Reverter a **hipertensão venosa**
 - Aumentar a **força da bomba muscular**
 - Promover o retorno venoso e a **drenagem linfática**
- Dispositivos de compressão funcional à base de tecido:
 - Meias
 - Botas
 - Meias de compressão elástica
 - Collants
 - Ligaduras elásticas ou inelásticas
 - Bombas de compressão pneumática intermitente (IPC)



10

TRATAMENTO

TERAPIA DE COMPRESSÃO

- **Meias de compressão elásticas**
 - Classes de compressão (escala em mmHg):
 - Leve (maior tolerância e adesão; menor eficácia)
 - Média
 - Forte
 - Muito forte (maior eficácia na prevenção da recorrência de úlceras nas pernas e cicatrização das feridas; menor adesão)
- **Ligaduras**
 - Parâmetros de compressão:
 - Elasticidade
 - Camadas
 - Pressão
 - Propriedades dos componentes

NOTA: A colocação indevida destas ligaduras pode acarretar consequências muito graves, como isquemia que pode levar à amputação dos membros.



11

TRATAMENTO

TERAPIA DE COMPRESSÃO

- **Bombas de compressão pneumática intermitente**
 - Dispositivos que se colocam à volta da perna que se enchem de ar
 - Compressão das veias profundas
 - Aceleração do **fluxo venoso** e da **drenagem linfática**
 - Promoção do **retorno venoso**
 - **Redução do edema**
 - Favorecimento da **atividade fibrinolítica**
 - Libertação do **TFPI**
 - Prevenção de trombose



12

TRATAMENTO

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

- Flavonóides
 - **Fração de flavonóides purificados micronizados (MPFF)** = 90% diosmina micronizada + 10% de outros flavonóides bioativos: hesperidina, diosmetina, linarina e isorhoifolina
 - Diosmina
 - Rutina e seus derivados
 - O-(β -hidroxietil)-rutosídeos
 - Troxerutina
 - Proantocianidinas e Antocianidinas
 - Picnogenol
- Cumarina
- Saponinas
 - Escina
 - Extrato de *Ruscus aculeatus*
 - Extrato de *Centella asiática*
- Extrato de *Ginkgo biloba*
- Produtos sintéticos
 - Dobesilato de cálcio, Benzarona, Naftazona, Aminaftona e Cromocarbe
- Pentoxifilina e Sulodexida

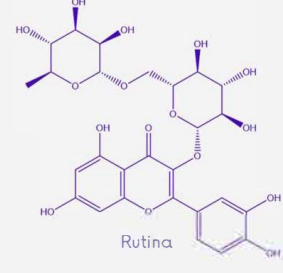
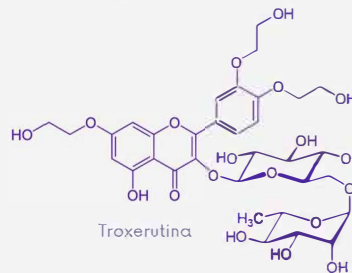
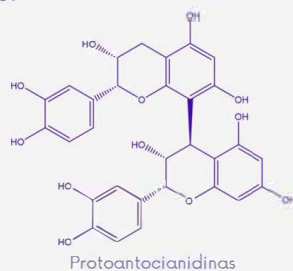
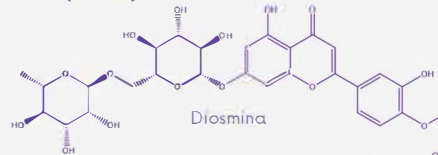
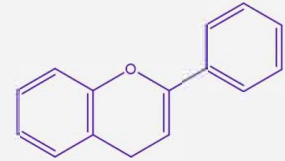
13

TRATAMENTO

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

- Flavonóides
 - Fração de flavonóides purificados micronizados (MPFF)
 - Diosmina
 - Rutina e seus derivados
 - O-(β -hidroxietil)-rutosídeos
 - Troxerutina
 - Proantocianidinas e Antocianidinas
 - Picnogenol

Núcleo fundamental dos flavonóides



14

BIOFLAVONÓIDES

MECANISMO DE AÇÃO

- **Redução da hipertensão venosa**
 - Aumento da perfusão sanguínea
 - Inibição da agregação plaquetária
 - Melhoria da função endotelial
 - Aumento dos níveis de HDL; Melhoria do perfil lipídico
- Atividade **antioxidante**
 - Prevenção da apoptose fruto do stress oxidativo (ROS)
 - Redução do consumo de oxigénio nas veias varicosas
- **Vasodilatação**
 - VEGF: participa na manutenção da permeabilidade e reatividade vasculares
 - Estimulação da expressão da eNOS nas células das paredes vasculares
 - Angiogénese
 - Estimulação da libertação do radical NO por parte das células do endotélio, através do aumento da concentração de Ca^{2+} intracelular (VASODILATAÇÃO INSTANTÂNEA)
- Efeitos **anti-inflamatórios**

15

BIOFLAVONÓIDES

DISPONÍVEIS NA FARMÁCIA

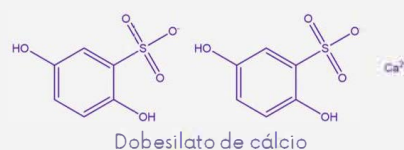
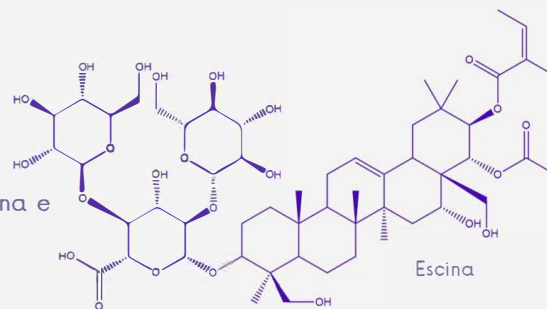
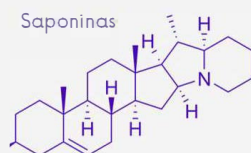
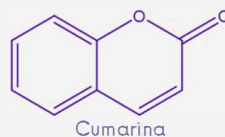
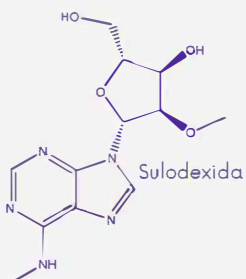


16

TRATAMENTO

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

- Cumarina
- Saponinas
 - Escina
 - Extrato de *Ruscus aculeatus*
 - Extrato de *Centella asiática*
- Extrato de *Ginkgo biloba*
- Produtos sintéticos
 - Dobesilato de cálcio, Benzarona, Naftazona, Aminaftona e Cromocarbe
- Pentoxifilina e Sulodexida



17

BIOFLAVONÓIDES E OUTROS

DISPONÍVEIS NA FARMÁCIA



18

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Azar J, Rao A, Oropallo A. Chronic venous insufficiency: a comprehensive review of management. J Wound Care. 2022;31(6):510-9.
2. Casili G, Lanza M, Campolo M, Messina S, Scuderi S, Ardizzone A, et al. Therapeutic potential of flavonoids in the treatment of chronic venous insufficiency. Vascu Pharmacol. 2021;137:106825.
3. Lichota A, Gwozdziński K, Gwozdziński K. Therapeutic potential of natural compounds in inflammation and chronic venous insufficiency. Eur J Med Chem. 2019;176:68-91.
4. Bogachev V, Boldin B, Turkin P, Samenkov A, Dzhennina O. Micronized purified flavonoid fraction-based conservative treatment of chronic venous disease in a real-world setting. Future Cardiol. 2022;18(10):777-85.
5. Geist RS, Crane JS. Lipodermatosclerosis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
6. Uhl JF, Cornu-Thenard A, Satger B, Carpentier PH. Clinical analysis of the corona phlebectatica. J Vasc Surg. 2012;55(1):150-3.
7. Głowiczki P, Lawrence PF, Wasan SM, Meissner MH, Almeida J, Brown KR, et al. The 2023 Society for Vascular Surgery, American Venous Forum, and American Vein and Lymphatic Society clinical practice guidelines for the management of varicose veins of the lower extremities. Part II: Endorsed by the Society of Interventional Radiology and the Society for Vascular Medicine. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2024;12(1):101670.
8. Wu X, Liu R, Lao TT. Therapeutic compression materials and wound dressings for chronic venous insufficiency: A comprehensive review. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2020;108(3):892-909.
9. Mansilha A. Early Stages of Chronic Venous Disease: Medical Treatment Alone or in Addition to Endovenous Treatments. Adv Ther. 2020;37(Suppl 1):13-8.
10. Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, Comerota A, de Maesseneer M, Eklof B, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. Int Angiol. 2018;37(3):161-254.
11. Zheng Y, Zhang R, Shi W, Li L, Liu H, Chen Z, et al. Metabolism and pharmacological activities of the natural health-benefiting compound diosmin. Food Funct. 2020;11(10):8472-92.
12. Li KX, Diendéré G, Galanad JP, Mahjoub N, Kahn SR. Micronized purified flavonoid fraction for the treatment of chronic venous insufficiency, with a focus on postthrombotic syndrome: A narrative review. Res Pract Thromb Haemost. 2021;5(4):e12527.
13. Lurie F, Branisteau DE. Improving Chronic Venous Disease Management with Micronized Purified Flavonoid Fraction: New Evidence from Clinical Trials to Real Life. Clin Drug Investig. 2023;43(Suppl 1):9-13.
14. Nocera R, Eletto D, Santoro V, Parisi V, Bellone ML, Izzo M, et al. Design of an Herbal Preparation Composed by a Combination of Ruscus aculeatus L and Vitis vinifera L Extracts, Magnolol and Diosmetin to Address Chronic Venous Diseases through an Anti-inflammatory Effect and AP-1 Modulation. Plants (Basel). 2023;12(5).
15. Wang X, Ma Y, Xu Q, Shikov AN, Pozharitskaya ON, Flisyuk EV, et al. Flavonoids and saponins: What have we got or missed? Phytomedicine. 2023;109:154580.
16. Gallelli L. Escin: a review of its anti-edematous, anti-inflammatory, and venotonic properties. Drug Des Devel Ther. 2019;13:3425-37.
17. Martínez-Zapata MJ, Vernooij RW, Simancas-Racines D, Uribe Tuma SM, Stein AT, Moreno Carriles RMM, et al. Phlebotonics for venous insufficiency Cochrane Database Syst Rev. 2020;11(11):Cd013229.
18. Bignamini AA, Matuska J. Sulodexide for the Symptoms and Signs of Chronic Venous Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Adv Ther. 2020;37(3):1013-33.

19

DATA
Março de 2024



OBRIGADA PELA VOSSA ATENÇÃO!

ORIENTAÇÃO
Dra. Bárbara Peixoto
DIREÇÃO TÉCNICA
Dra. Maria João Contreiras

AUTORIA
Rita Ribeiro

Anexo 6. Formações assistidas durante o Estágio Curricular

Formação	Data
<i>Workshop</i> : “Transformação Digital na Saúde Hospitalar” no Salão Nobre do CHUdSA	19 de outubro de 2023
Formação Sifarma®: Novo Módulo de Encomendas (Parte I) na Farmácia MAG	15 de novembro de 2023
Formação Sifarma®: Novo Módulo de Encomendas (Parte II) na Farmácia MAG	20 de novembro de 2023
Formação Advancis Agellai®: Programa Advancis 360° Aging Nutrition na Farmácia MAG	27 de novembro de 2023
Formação Aboca®: Apresentação de produtos na Farmácia MAG	15 de fevereiro de 2024
Formação cumlaude lab®: Apresentação de produtos na Farmácia MAG	21 de fevereiro de 2024
Formação Angelini Pharma®: Apresentação de produtos na Farmácia MAG	21 de fevereiro de 2024
Formação Inverness®: Perfuração de orelhas e Apresentação de produtos na Farmácia MAG	26 de fevereiro de 2024
Formação Filorga®: Apresentação de produtos na Farmácia MAG	27 de fevereiro de 2024
Formação APIVITA®: Apresentação de produtos na Farmácia MAG	5 de março de 2024
Formação Isdinceutics®: Apresentação de produtos na Farmácia MAG	6 de março de 2024

Anexo 7. Certificado de participação no *Workshop* “Transformação Digital na Saúde Hospitalar”



CERTIFICADO DE PARTICIPAÇÃO

Certifica-se que **Ana Rita Moreira Ribeiro** participou no workshop **Transformação Digital na Saúde Hospitalar: contributos do CHUdSA** no dia 19 de outubro de 2023, dinamizado pelo Centro Hospitalar Universitário de Santo António, com a duração de 3 horas.

Porto, 19 de outubro de 2023

O(A) Diretor(a)



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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