U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

# RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**Sandra Gabriela Lopes Ferreira**

M

**2023-2024**

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

# Relatório de Estágio Curricular

**Sandra Gabriela Lopes Ferreira**

**Hospital Universitário e Politécnico La Fe**

janeiro de 2024 a abril de 2024

**Farmácia Castro Mendes**

maio de 2024 a agosto de 2024

Relatório apresentado para a obtenção do grau de Mestre em

Ciências Farmacêuticas

Orientador: Professor Doutor Paulo Lobão

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr. Eduardo López Briz

Monitor Farmácia Comunitária: Dr. Tiago Campos

Setembro 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, 2 de setembro de 2024

**Sandra Gabriela Lopes Ferreira**

**Resumo**

O estágio curricular constitui a etapa final do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, visando a aplicação prática dos conhecimentos técnico-científicos transmitidos ao longo do curso, em contexto profissional. Assim, o presente relatório tem como propósito partilhar as experiências adquiridas em duas áreas fundamentais da atuação farmacêutica, a farmácia hospitalar e a farmácia comunitária.

Na primeira parte deste documento é feita uma contextualização do local de estágio, seguida do cronograma das atividades desenvolvidas e respetiva explicação, terminando com a descrição de algumas atividades realizadas que refletem desafios enfrentados durante a prática farmacêutica. No que respeita ao estágio em farmácia hospitalar, realizado no Hospital Universitário e Politécnico La Fe, em Valência, ao abrigo do programa Erasmus$^{+}$, as atividades desenvolvidas incluem o uso *off-label* da dose de 900 mg de anifrolumab no lúpus eritematoso sistémico, a intervenção farmacêutica na resolução da interação farmacológica entre a linezolida e a amitriptilina e o controlo do aporte proteico em pacientes hospitalizados com doença renal. Relativamente ao estágio em farmácia comunitária, que teve lugar na farmácia Castro Mendes, foram realizadas quatro atividades, iniciando com o desenvolvimento de uma suspensão oral de oseltamivir 15 mg/ml, destinada ao tratamento de uma criança com gripe B. Posteriormente, preparei uma formação para a equipa da farmácia, intitulada "Associação de probióticos à toma de antibióticos" e, por fim, abordei o aconselhamento de uma alternativa para a faringite a um utente com hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteroides e aprofundei a fisiopatologia da tosse como consequência da toma de inibidores da enzima conversora da angiotensina.

Já na segunda parte do relatório são expostos dois temas de desenvolvimento científico que se revelaram pertinentes no âmbito da prática farmacêutica em farmácia comunitária, tendo sido desenvolvidos com a principal finalidade de enfatizar a necessidade da permanente atualização de conhecimentos. Assim, o primeiro tema, de título "Ospemifeno: o primeiro tratamento oral não hormonal para a atrofia vulvar vaginal em mulheres pós-menopáusicas" discute as vantagens deste fármaco em relação a outras terapêuticas usadas no alívio de um dos sintomas mais prevalentes da menopausa. Já o segundo tema, intitulado "Fotossensibilidade medicamentosa: fármacos responsáveis e implicações na saúde" surgiu da necessidade de identificar as classes farmacoterapêuticas mais associadas à fotossensibilidade, visando aconselhar adequadamente os pacientes durante a dispensa desses medicamentos.

Desta forma, neste relatório, apresento as intervenções científicas realizadas no decorrer do estágio curricular, através das quais compreendi o papel essencial do farmacêutico dentro da comunidade científica.

**Agradecimentos**

Quase a dar por concluída uma das etapas mais desafiadoras da minha vida, mas ao mesmo tempo uma das mais felizes, não posso deixar de agradecer a todos aqueles que tornaram isto possível. Tudo o que conquistei não só é devido ao esforço e dedicação empregues ao longo destes cinco anos, mas também a todas as pessoas que me acompanharam e me deram forças para continuar, mesmo quando o caminho parecia incerto e deveras desafiante.

A minha mais profunda gratidão vai, em primeiro lugar, para os meus pais. Por sempre terem acreditado nas minhas capacidades e me terem incentivado e apoiado a embarcar neste enorme desafio. Por estarem sempre lá para me dar força, coragem e me fazerem ver as coisas com clareza. São sem dúvida um grande exemplo de integridade, coragem e preserverança, de onde tiro toda a minha força e inspiração. Este marco é tanto meu quanto vosso e levo comigo, para sempre, os valores e o amor incondicional que me transmitiram, pois tudo o que sou e tudo o que alcancei devo-vos a vocês.

À minha tia Elisabete, o meu mais profundo agradecimento por, por tantas vezes, ter agido como uma mãe para mim. Todos os conselhos e toda a preocupação e carinho demonstrados não serão esquecidos.

Ao meu namorado, Edgar, um enorme obrigado por todo o apoio incondicional e por ter sido o meu grande porto de abrigo ao longo destes anos. Por ter celebrado cada conquista minha com alegria e orgulho. Por me aconselhar, por me ouvir e dar forças para ser a minha melhor versão todos os dias. Sem ti a meu lado este percurso teria sido muito mais difícil. És um grande ser humano, com quem tive a sorte de me cruzar e com quem aprendo a ser melhor todos os dias. Este é apenas o início de uma nova etapa, igualmente extraordinária.

Às minhas melhores amigas de sempre, Verónica, Ana e Coutinho, por nunca me terem falhado, por saber que posso contar convosco para tudo. São sem dúvida um grande exemplo de amizade verdadeira que quero levar para a vida. Agradeço por terem tornado esta jornada ainda mais especial, por amenizarem os momentos mais difíceis e por fazerem com que as ocasiões de alegria sejam sempre memoráveis. Cada conquista minha será sempre celebrada convosco. Que todas as viagens e jantares se multipliquem a partir de agora.

Às minhas grandes amigas, Inês, Bárbara, Raquel, Rita e Rosa devo agradecer por terem compreendido os meus momentos de ausência, que o curso assim exigia. Por todo o apoio e incentivo demonstrado, por serem fiéis confidentes e por me fazerem erguer a cabeça nos momentos de fraqueza. Um agradecimento especial à Filipa, por me fazer perceber que tudo acontece por um motivo e por me dar forças para lutar e acreditar mais em mim.

Ao Francisco e ao Mário, por serem amizades que se mantiveram desde a infância e que sei que serão para a vida.

Às minhas parceiras nesta aventura, Inês, Catarina, Batista, Ana Luísa, Bea e Gabi, por terem tornado este caminho mais bonito e por me darem o apoio que precisava. Todos os momentos serão inesquecíveis, quer os de festa quer os de desespero. Que esta seja apenas uma das várias conquistas que comemoramos lado a lado.

E para a minha afilhada, Leonor, carinhosamente apelidade de sobrinha pelo grupo, palavras faltam para agradecer o apoio constante que foste ao longo destes anos e que sei que continuarás a ser. Foste a melhor coincidência do destino, que se tornou de extrema importância e veio trazer outro brilho a este percurso.

Não posso também deixar de agradecer à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, que foi a minha segunda casa durante estes cinco anos. Devo um agradecimento especial ao meu orientador, Professor Doutor Paulo Lobão, por se mostrar sempre disponível para esclarecer as minhas dúvidas.

A todos os farmacêuticos do Hospital La Fe, em especial ao meu monitor de estágio, Doutor Eduardo López Briz, por me ter recebido de braços abertos e por se ter esforçado tanto para me proporcionar um estágio o mais completo possível. Um pedacinho de mim ficará para sempre em valência, nesta experiência que foi uma das mais gratificantes da minha vida.

À extraordinária equipa da farmácia Castro Mendes, em especial ao meu monitor, Doutor Tiago Campos, por toda a dedicação, apoio e paciência demonstradas. Foi um enorme privilégio aprender com um profissional tão qualificado, que rapidamente se tornou uma inspiração e modelo a seguir ao longo do meu percurso profissional. Todos contribuíram para transformar estes três meses num período de muita felicidade e aprendizagem. A evolução demonstrada ao longo desta etapa é também mérito vosso, que tão bons professores foram. Nunca vos esquecerei. Por fim, um enorme agradecimento também à Dra. Cristina Castro Mendes, por me ter acolhido na sua farmácia e pelo apoio e incentivo para embarcar nesta nova etapa que se avizinha. O mundo precisa de mais pessoas assim.

A todos aqueles que estiveram ao meu lado ou que, de alguma forma, se cruzaram no meu caminho, deixo a minha mais profunda gratidão.

# Índice geral

## Conteúdo

Declaração de Integridade ..... iii

Resumo ..... iv

Agradecimentos ..... v

Índice de Figuras/Tabelas/Anexos ..... ix

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos ..... x

**PARTE 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular ..... 1**

**SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar** ..... 1

A.1. Contextualização do estágio curricular ..... 1

A.2. Cronograma de atividades e sua explicação ..... 2

A.3. Exemplo de atividades desenvolvidas ..... 4

Atividade 1: Uso *off-label* da dose de 900 mg de anifrolumab no lúpus eritematoso sistémico ..... 4

Atividade 2: Intervenção farmacêutica na resolução da interação farmacológica entre a linezolida e a amitriptilina ..... 6

Atividade 3: Controlo do aporte proteico em pacientes hospitalizados com doença renal ..... 8

**SECÇÃO B – Farmácia Comunitária ..... 11**

B.1. Contextualização do estágio curricular ..... 11

B.2. Cronograma de atividades e sua explicação ..... 12

B.3. Exemplo de atividades desenvolvidas ..... 14

Atividade 1: Desenvolvimento de uma suspensão oral de oseltamivir 15 mg/mL para a gripe B ..... 14

Atividade 2: Associação de probióticos à toma de antibióticos ..... 16

Atividade 3: Aconselhamento de uma alternativa para a faringite a um utente com hipersensibilidade a AINEs ..... 18

Atividade 4: Tosse induzida por inibidores da enzima conversora da angiotensina ..... 20

**PARTE 2 – Temas de desenvolvimento ..... 22**

**Tema 1- Ospemifeno: o primeiro tratamento oral não hormonal para a atrofia vulvar vaginal em mulheres pós-menopáusicas** ..... 22

1. Introdução ..... 22

2. Menopausa ..... 22

3. Sintomas associados à menopausa ..... 24

4. Atrofia Vulvar Vaginal ..... 24

5. Tratamentos disponíveis para a atrofia vulvar vaginal ..... 25

6. Ospemifeno: uma opção inovadora ..... 27

7. Conclusão ..... 31

**Tema 2 – Fotossensibilidade medicamentosa: fármacos responsáveis e implicações na saúde** ..... 32

1. Introdução ..... 32

2. Fotossensibilidade como reação adversa a medicamentos ..... 32

3. Tipos de reações de fotossensibilidade ..... 32

4. Principais fármacos fotossensibilizantes ..... 34

5. Fotocarcinogénese induzida pelo uso prolongado de fármacos fotossensibilizantes ..... 40

6. Tratamento, prevenção e aconselhamento ..... 40

7. Conclusão ..... 41

**Conclusão global** ..... **42**

Bibliografia ..... **43**

Anexos ..... **57**

## Índice de Figuras/Tabelas/Anexos

## Índice de Figuras

**Figura 1: Influência dos AINEs no metabolismo do ácido araquidónico ..... 19**

**Figura 2**: Concentração de FSH e de estradiol ao longo do período peri e pós-menopausal……24

**Figura 3:** Mecanismos envolvidos na patogénese da atrofia vulvar vaginal……25

**Figura 4**: Estrutura química do ospemifeno……27

## Índice de Tabelas

**Tabela 1: Cronograma de atividades desenvolvidas durante o estágio no HUPLF ..... 2**

**Tabela 2: Quantidade diária recomendada de proteína para pacientes hospitalizados com doença renal ..... 9**

**Tabela 3: Cronograma de atividades desenvolvidas durante o estágio na Farmácia Castro Mendes ..... 12**

**Tabela 4:** Principais opções terapêuticas disponíveis para a atrofia vulvar vaginal……25

## Índice de Anexos

**Anexo 1:** Cronograma do XXI Curso de Atenção Farmacêutica ao Paciente Transplantado…….57

**Anexo 2: Relatório clínico dirigido à Direção Médica do HUPLF para utilização *off-label* de 900 mg de anifrolumab ..... 61**

**Anexo 3:** Formações assistidas durante o período de estágio na Farmácia Castro Mendes……63

**Anexo 4: Prescrição médica do manipulado de oseltamivir 15 mg/ml……65**

**Anexo 5: Ficha técnica de preparação do manipulado de oseltamivir 15 mg/ml..... 66**

**Anexo 6: Folha de cálculo do PVP do manipulado de oseltamivir 15 mg/ml ..... 68**

**Anexo 7: Apresentação de apoio à formação interna "Associação de probióticos à toma de antibióticos" ..... 69**

## Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

**AINEs-** Anti-Inflamatórios Não Esteroides

**AMH**- Hormona Anti-Mulleriana

**AVV**- Atrofia Vulvar Vaginal

**CBC**- Carcinoma Basocelular

**CEC-** Carcinoma Espinocelular

**COX**- Ciclooxigenase

**DAA-** Diarreia Associada aos Antibióticos

**DHEA**- Dehidroepiandrosterona

**DRA-** Doença Renal Aguda

**DRC-** Doença Renal Crónica

**ER**- Recetor de Estrogénio

**FCM**- Farmácia Castro Mendes

**FIM**- Fotossensibilidade Induzida por Medicamentos

**FSH**- Hormona Folículo Estimulante

**GnRh-** Hormona Libertadora de Gonadotrofina

**HPO**- Hipotálamo-Pituitária-Ovário

**HUPLF**- Hospital Universitário e Politécnico La Fe

**IECAs**- Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina

**IFN**- Interferão

**IFNAR1**- Recetor de Interferão do Tipo 1

**IMAO**- Inibidores da monoamina oxidase

**IMC**- Índice de Massa Corporal

**LES**- Lúpus Eritematoso Sistémico

**LH**- Hormona Luteinizante

**LOX**- Lipoxigenase

**LTs**- Leucotrienos

**NA**- Neuraminidase

**NAIs**- Inibidores da neuraminidase

**NE**- Norepinefrina

**NL**- Nefrite Lúpica

**PgE2**- Prostaglandina E2

**PGs**- Prostaglandinas

**PRM**- Problemas Relacionados com os Medicamentos

**PVP**- Preço de Venda ao Público

**SERMs**- Moduladores Seletivos do Recetor de Estrogénio

**SF**- Serviço de Farmácia

**STRAW+10**- *The Stages of Reproductive Aging Workshop +10*

**TEV**- Tromboembolismo Venoso

**TFG**- Taxa de Filtração Glomerular

**TVP**- Trombose Venosa Profunda

**UFPE**- Unidade de Farmácia de Pacientes Externos

# PARTE 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

## SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

### A.1. Contextualização do estágio curricular

Durante o período de 24 de janeiro a 27 de abril, decorreu o meu estágio em Farmácia Hospitalar ao abrigo do programa Erasmus+. A experiência teve lugar no Hospital Universitário e Politécnico La Fe (HUPLF), em Valência, Espanha, sob a orientação do Dr. Eduardo López Briz.

O HUPLF é o hospital de referência da comunidade valenciana, situando-se na avenida Fernando Abril Martorel, ocupando mais de 260 000 $m^2$. É considerado um hospital de excelência pelos seus resultados quer no tratamento de pacientes, quer a nível de inovação tecnológica, sendo reconhecido como o segundo melhor hospital de espanha e um dos cinquenta melhores hospitais europeus. É composto por três edifícios conectados entre si. Um desses edifícios é designado para atividades administrativas e de ensino, outro é destinado à investigação e laboratórios, enquanto o terceiro abriga a maioria dos serviços centrais, como serviços de urgência, hospitalização, colheita de sangue, farmácia, entre outros. Este último edifício consiste em seis torres, incluindo duas para consultas ambulatoriais e quatro para hospitalização.

O serviço de Farmácia (SF) opera 24 horas por dia, todos os dias do ano, graças à presença contínua de um residente e de um farmacêutico da equipa. Consiste em duas farmácias situadas ambas na torre C. Uma delas presta serviços aos pacientes internados no hospital enquanto a Unidade de Farmácia de Pacientes Externos (UFPE) é encarregada de atender os pacientes que não estão internados.

O SF do HUPLF dispõe de várias unidades funcionais, cada uma delas sob a responsabilidade de um farmacêutico. Essas áreas incluem a farmacoterapia geral, farmacoterapia oncohematológica, unidade de gestão funcional de logística do medicamento, unidade de sistemas de dispensação, área de elaboração, unidade de farmacocinética, farmácia de atenção primária, área de docência, investigação, unidade de qualidade e gestão de riscos, ensaios clínicos, nutrição parentérica e UFPE.

## A.2. Cronograma de atividades e sua explicação

Durante o meu estágio curricular no HUPLF tive a oportunidade de vivenciar o trabalho enquanto farmacêutico hospitalar em diversas áreas do SF. Na tabela 1 encontram-se os setores que explorei, juntamente com os respetivos períodos temporais.

**Tabela 1:** Cronograma de atividades desenvolvidas durante o estágio no HUPLF

| Período de estágio | Atividade desenvolvida |
|---|---|
| 24/01 – 23/02 | Farmacoterapia Geral |
| 26/02 –29/03 | UFPE |
| 5/03 – 8/03 | XXI Curso de Atenção Farmacêutica ao Paciente Transplantado |
| 1/04 – 12/04 | Nutrição Parentérica |
| 15/04 – 25/04 | Farmacoterapia Oncohematológica |
| 26/04 | Farmacotecnia |

O início do estágio no HUPLF foi marcado pela minha integração no departamento de farmacoterapia geral, onde me concentrei no acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes hospitalizados, especialmente os submetidos a transplantes. As minhas funções consistiam na análise e registo das notas médicas de evolução, dos parâmetros bioquímicos e dos níveis de imunossupressores, recorrendo ao programa *Mizar*, assim como na monitorização de alterações na medicação, usando o programa *Prisma*. Também observei a validação das prescrições médicas pelos farmacêuticos, bem como a conciliação da medicação hospitalar com a medicação prévia do paciente, de forma a resolver possíveis discrepâncias. Nos dias que antecediam a alta do paciente, acompanhava os farmacêuticos em visitas, onde se transmitiam informações cruciais sobre o tratamento e conselhos de alimentação e higiene, sendo entregue um folheto informativo contendo toda a informação transmitida, juntamente com um questionário, de modo a comprovar que o paciente compreendeu tudo o que lhe foi explicado. No programa *ValorFarm* registava todas as intervenções farmacêuticas realizadas e avaliava o risco do tratamento farmacológico usando o modelo da Sociedade Espanhola de Farmácia Hospitalar (SEFH). No dia da alta, era realizada uma segunda visita, onde se fornecia um cronograma detalhado com as orientações posológicas, de modo a facilitar a toma correta dos medicamentos. Aproximadamente 10 a 15 dias após a alta, realizava uma chamada telefónica para avaliar a aderência do paciente ao tratamento e perceber se surgiu algum problema ou dúvida. Contribuí ainda para um projeto que investigava fatores de risco e medicamentos

associados ao prolongamento do intervalo QT, analisando a história clínica de pacientes transplantados pulmonares no último ano e categorizando os fatores para análise posterior.

Na UFPE, envolvi-me no cuidado de pacientes que, embora não se encontrassem hospitalizados, demandavam uma vigilância especial, como é o caso de pacientes oncológicos, transplantados, portadores de hepatite, fibrose quística, hemofilia e aqueles infetados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). No âmbito desta unidade, tive a oportunidade de participar em várias consultas de atenção farmacêutica. Durante a primeira consulta, o farmacêutico transmite informações sobre o tratamento farmacológico, explicando os objetivos, as reações adversas significativas, interações medicamentosas, a importância de aderir corretamente ao tratamento e fornece ainda orientações alimentares e recomendações de estilo de vida. Posteriormente é realizada uma segunda consulta de modo a avaliar a evolução da doença, procurar a existência de efeitos adversos ao tratamento e esclarecer eventuais dúvidas. Observei ainda a validação das prescrições médicas pelos farmacêuticos e pude dispensar os medicamentos aos pacientes, orientando para a correta utilização dos mesmos.

Entre os dias 5 e 8 de março decorreu no HUPLF o XXI Curso de Atenção Farmacêutica ao Paciente Transplantado, ao qual me foi concedida a oportunidade de assistir. Durante o curso foram discutidos temas que englobaram aspetos clínicos, otimização terapêutica, terapias avançadas, bioética, imunossupressão, neoplasias secundárias e infeções frequentes, farmacogenética, farmacocinética e acompanhamento farmacoterapêutico no contexto do transplante de órgãos e células-tronco hematopoiéticas, como pode ser observado no anexo 1.

Na unidade de nutrição parentérica, envolvi-me no cálculo dos aportes calóricos e de nutrientes necessários, tendo em conta o peso do doente, a condição fisiológica subjacente e considerando também a estabilidade dos componentes em mistura. Diariamente, examinava os parâmetros bioquímicos dos pacientes, de modo a monitorizar a evolução e realizar possíveis ajustes na formulação. Ainda pude observar a preparação das nutrições parentéricas, que decorre em salas estéreis e exige monitorização microbiológica frequente.

No departamento de farmacoterapia oncohematológica assisti à validação dos tratamentos oncohematológicos, recorrendo ao programa *Farmis Oncofarm* e considerando vários fatores como o peso, área de superfície corporal, função renal e hepática e as análises bioquímicas e hematológicas do paciente. Tive também a oportunidade de observar a preparação dos medicamentos citostáticos e respetivo controlo de qualidade.

No último dia de estágio foi-me concedida uma breve passagem pelo departamento de farmacotecnica, onde pude preparar algumas fórmulas magistrais não estéreis, como cápsulas de piridoxina, solução de glucose 24%, solução de captopril 5mg/ml e suspensão oral de idebenona 100 mg/ml.

## A.3. Exemplo de atividades desenvolvidas

**Atividade 1: Uso *off-label* da dose de 900 mg de anifrolumab no lúpus eritematoso sistémico**

Durante a observação da validação das prescrições médicas deparei-me várias vezes com fármacos que eram prescritos num contexto diferente do preconizado pelo que, perante estas situações, era desafiada pelos farmacêuticos a investigar o fundamento para o seu uso, de acordo com a história clínica da doença. Um dos casos que suscitou particularmente o meu interesse foi o da prescrição de uma dose não aprovada de anifrolumab para o Lúpus Eritematoso Sistémico (LES), pelo que decidi participar ativamente na análise do caso, de modo a compreender o motivo da dose solicitada.

O uso *off-label* de um medicamento ocorre quando o mesmo é prescrito, dispensado e administrado em circunstâncias diferentes das autorizadas, podendo envolver, por exemplo, a modificação do regime posológico, via de administração, forma farmacêutica, diferentes indicações ou faixas etárias, devendo ser fundamentado com base em evidência científica confiável.[1] Em Espanha, o acesso a medicamentos em situações especiais é regulado pelo Real Decreto 1015/2009, de 19 de junho, sendo que esta utilização deverá ser de caráter excecional e limitada a situações em que não haja alternativas terapêuticas para determinado paciente, sendo alvo de avaliação rigorosa. O médico responsável pelo tratamento deverá fundamentar a sua decisão com base na história clínica do paciente e informar o mesmo dos possíveis riscos e benefícios, obtendo o seu consentimento prévio. O farmacêutico é responsável por avaliar a eficácia, segurança e custo do tratamento, eloborando um relatório que deve ser submetido à direção médica para aprovação do uso do medicamento e dispensação no SF do hospital[2], como no caso do uso de 900 mg de Anifrolumab no LES, detalhado no anexo 2.

O caso em questão envolve uma mulher de 44 anos com LES (anticorpo antinuclear positivo, anti-DNA, hipocomplementemia) diagnosticado em 2021 e com síndrome de sjögren, fibromialgia e nefropatia lúpica (NL) de grau IV secundários. Recebeu tratamento com hidroxicloroquina, prednisona, metotrexato, azatioprina e finalmente belimumab em março de 2023, no entanto, sem melhoria evidente. Recentemente, iniciou inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECAs) para tratar a NL, também sem sucesso.

LES é uma doença autoimune de caráter recidivante e remitente, de envolvimento multissistémico, causadora de elevada morbilidade e mortalidade.[3] A prevalência é significativamente maior em mulheres em idade fértil, com predominância de 9:1 em relação aos homens, embora o prognóstico seja mais desfavorável no sexo masculino.[4] Apesar de a etiologia ser desconhecida, sabe-se que a doença é influenciada por fatores genéticos, imunológicos, endócrinos e ambientais.[3] Estudos epidemiológicos estabeleceram uma clara

associação entre o desenvolvimento de LES e a exposição a agentes como sílica, tabaco, contracetivos hormonais, radiação UVB, certos medicamentos e a infeção pelo vírus Epstein-Barr. Estes fatores levam à perda de tolerância imunológica contra autoantigénios, ativando tanto o sistema imune inato como o adaptativo. Isso resulta na ativação de células T e B autorreativas, produção de autoanticorpos contra antigénios nucleares e citoplasmáticos, ativação do complemento, libertação de citocinas inflamatórias e deposição de complexos imunes nos tecidos.[4]

O LES apresenta uma ampla variedade de manifestações clínicas, desde envolvimento mucocutâneo leve até doença grave com envolvimento multiorgânico. Os sintomas constitucionais, como fadiga, febre, dor de cabeça e perda de peso ocorrem em mais de 90% dos pacientes e mais de 80% dos mesmos apresentam envolvimento mucocutâneo, uma das características clínicas mais comuns e reconhecíveis. Complicações graves incluem insuficiência renal, hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca e diversas manifestações neuropsiquiátricas.[3] A NL é uma complicação frequente do LES, resultante de uma reação de hipersensibilidade do tipo 3. Ocorre quando anticorpos anti-dsDNA formam complexos imunológicos com o DNA, que se depositam nos rins e desencadeiam uma resposta inflamatória, ativando o sistema do complemento e atraindo neutrófilos e outras células inflamatórias.[5] A NL é classificada em seis classes, todas com características patológicas distintas e diferenças significativas nos resultados clínicos, sendo a classe IV (NL segmentar difusa ou global difusa) associada a um prognóstico desfavorável.[4]

O tratamento do LES visa prevenir danos aos órgãos e alcançar a remissão, adaptando-se à gravidade e sistemas afetados.[4] A primeira linha de tratamento para a fase de manutenção da doença são os antimaláricos, mais comumente a hidroxicloroquina. Na fase aguda, é utilizada prednisolona intravenosa, podendo ser posteriormente reduzida de forma gradual e substituída por um imunossupressor ou por um antimalárico, dependendo da gravidade da doença. Os anticorpos monoclonais são considerados após falha na resposta às doses máximas toleráveis da terapia imunossupressora, em casos de LES persistentemente ativo e recorrente, sendo que os aprovados para esta doença incluem belimumab e anifrolumab.[6]

A maioria dos genes de suscetibilidade ao LES codificam proteínas envolvidas na produção do interferão (IFN) tipo 1.[7] É neste contexto que surge o anifrolumab, um imunossupressor que atua como um anticorpo monoclonal humanizado do tipo IgG1k que se liga à subunidade 1 do Recetor de Interferão do Tipo 1 (IFNAR1) [8], inibindo a formação do complexo IFN/IFNAR e subsequente transcrição genética. Desta forma, bloqueia a diferenciação das células plasmáticas e normaliza os subgrupos de linfócitos T periféricos, restaurando o equilíbrio entre a imunidade inata e adaptativa.[9] A dose recomendada é de 300 mg,

administrada em perfusão intravenosa durante 30 minutos, a cada 4 semanas, em combinação com o tratamento padrão.[8] Assim, analisei um ensaio clínico de fase II que inclui pacientes diagnosticados com NL e randomizados para receber 900 mg de anifrolumab durante as primeiras três doses (regime intensivo) e 300 mg após esse período, 300 mg de anifrolumab (regime padrão) ou placebo durante dois anos. Os resultados permitem concluir que com o regime intensivo é obtida uma maior percentagem de resposta renal completa, redução sustentada da dose de glucocorticóides, a proteinúria acumulada média é um terço menor do que com placebo, há uma maior melhoria nos títulos de anticorpos anti-dsDNA e nos níveis de C3, menor variabilidade interindividual na concentração plasmática, maior percentagem de neutralização inicial de IFN e melhoria da atividade geral da doença. Assim, o estudo sugere que uma dose mais elevada seria necessária em pacientes com NL.[10] De realçar ainda que em ensaios clínicos anteriores com doses de 300 a 1000 mg se demonstrou não haver indícios de toxicidade limitante da dose.[8]

Concluindo, a prática off-label é essencial para responder às necessidades médicas não atendidas pelos tratamentos convencionais, no entanto, o seu uso requer constante monitorização, envolvendo a colaboração entre diferentes profissionais de saúde, que contribuem para o uso seguro e eficaz do tratamento. Através desta atividade, foi ainda possível compreender a necessidade de uma abordagem personalizada no tratamento de doenças complexas como o LES, onde as opções terapêuticas podem variar consideravelmente de acordo com as características individuais de cada paciente.

**Atividade 2: Intervenção farmacêutica na resolução da interação farmacológica entre a linezolida e a amitriptilina**

O papel do farmacêutico na validação das prescrições médicas é crucial para assegurar que o tratamento seja apropriado, seguro e eficaz para cada paciente individual, contribuindo para otimizar a terapêutica e diminuir a morbilidade e mortalidade associadas ao uso inadequado dos medicamentos.[11] Na UFPE do HUPLF é habitual realizar-se uma consulta farmacêutica quando um paciente inicia ou altera um tratamento medicamentoso de uso hospitalar. Durante a observação dessas consultas pude identificar Problemas Relacionados com os Medicamentos (PRM), sendo um exemplo disso o caso da interação farmacológica entre a linezolida, prescrita pela primeira vez a uma paciente, e a amitriptilina, fármaco que a mesma já tomava previamente. Neste contexto, a farmacêutica responsável pela consulta solicitou a minha ajuda para esclarecer a etiologia desta interação e procurar alternativas.

Quando dois medicamentos interagem entre si, isso pode resultar na ampliação ou supressão do efeito farmacológico de um ou de ambos os medicamentos ou até mesmo causar

reações adversas inesperadas. Essa mudança pode ocorrer devido a diferenças na forma como os medicamentos são absorvidos, distribuídos, metabolizados ou excretados (interação farmacocinética) ou devido a uma atuação no mesmo recetor (interação farmacodinâmica).[12]

De modo a perceber a etiologia da interação farmacológica entre a amitriptilina e a linezolida, importa primeiro conhecer o mecanismo de ação de cada um destes fármacos. A amitriptilina é um antidepressivo tricíclico, que possui propriedades anticolinérgicas, sedativas e analgésicas[13], estando indicada para o tratamento do transtorno depressivo *major*, dor neuropática, profilaxia da cefaleia tensional crónica e da enxaqueca em adultos e tratamento da enurese noturna sem uma causa orgânica em crianças com mais de 6 anos.[13,14] De facto, este fármaco possui uma série de atividades farmacológicas distintas, como o bloqueio da recaptação dos neurotransmissores serototina e norepinefrina (NE), contribuindo para a regulação do humor pois, segundo a hipótese das monoaminas, deficiências na neurotransmissão de serotonina e NE levam a efeitos depressivos.[13] Para além disso, também possui ações antagonistas nos recetores histamínicos, muscarínicos, alfa-adrenérgicos e serotoninérgicos e nos canais de cálcio, sódio e potássio, tendo também capacidade para bloquear a recaptação de adenosina, com propriedades antinociceptivas e anti-inflamatórias.[15,16] No entanto, este fármaco possui uma série de interações significativas com outros medicamentos, aumentando o risco de arritmias e síndrome serotoninérgico.[14]

A linezolida é um antibiótico utilizado no tratamento de infeções provocadas por bactérias aeróbias gram-positivas, estando aprovada para o tratamento da pneumonia bacteriana, infeções da pele e infeções enterocócicas resistentes à vancomicina. Atua ligando-se ao local 23S da subunidade 50S do RNA ribossómico bacteriano, impedindo a formação do complexo de iniciação 70S, bloqueando consequentemente a reprodução bacteriana. No entanto, também tem ação como inibidor reversível e não seletivo da monoamina oxidase, levando a um aumento da concentração de epinefrina, norepinefrina, dopamina e serotonina no sistema nervoso central, pelo que pode contribuir para o desenvolvimento do síndrome serotoninérgico quando administrada em conjunto com agentes serotoninérgicos, como inibidores seletivos da recaptação da serotonina ou antidepressivos tricíclicos. [17,18]

De modo a classificar a interação farmacológica entre estes dois fármacos recorri à plataforma digital *Drugs.com*, onde verifiquei que se trata de uma interação major, isto é, em que o risco é altamente significativo e supera os benefícios, pelo que se deve evitar esta combinação. As consequências desta interação baseiam-se no facto de, como mencionado anteriormente, ocorrer o chamado síndrome serotoninérgico[19], condição potencialmente fatal precipitada pelo uso de medicamentos que conduzem a um excesso de serotonina nas sinapses cerebrais e é caracterizada pela presença de sintomas como alterações do estado mental

(confusão, excitação, inquietação, delírio, agitação), disfunção autonómica (midríase, sudorese, taquicardia e taquipneia) e excitação neuromuscular (tremores, hiperreflexia, espasmos).[20,21]

Nos casos em que o risco da interação não é considerado aceitável, deve-se optar por procurar tratamentos alternativos que sejam igualmente benéficos e mais seguros, alterar a dose, interromper a prescrição de um medicamento específico ou, em última instância, ser rigorosamente monitorizado quanto a efeitos resultantes da interação.[22] Relativamente à síndrome serotoninérgica, a maioria dos casos pode ser controlada com a interrupção do medicamento causador ou diminuição da dose.[21] Assim, após deliberação entre a farmacêutica e o médico prescritor foi decidido que a melhor opção para este caso seria procurar uma alternativa à linezolida. Desta forma, optou-se por prescrever a tedizolida, dado que se trata de um antibiótico com espetro de atividade semelhante, sendo igualmente eficaz e possuindo a vantagem de não apresentar interações medicamentosas significativas, como síndrome serotoninérgico. Para além disso, apresenta também a vantagem de ser melhor tolerada e possuir menos efeitos adversos, nomeadamente efeitos gastrointestinais e de supressão da medula óssea.[23,24,25]

Esta atividade reforçou a importância da identificação e resolução de PRM na prática farmacêutica, destacando o papel crucial do farmacêutico na prevenção de erros de prescrição, otimização do tratamento e proteção dos pacientes contra possíveis riscos. A colaboração entre farmacêuticos e o médico prescritor foi fundamental para encontrar uma alternativa terapêutica mais segura e igualmente eficaz, assegurando assim a continuidade do tratamento.

**Atividade 3: Controlo do aporte proteico em pacientes hospitalizados com doença renal**

Quando os pacientes hospitalizados se encontram desnutridos ou em risco de desnutrição é recomendado suporte nutricional[26], uma vez que a desnutrição está associada a um aumento das complicações que resultam num periodo de recuperação e, consequentemente, hospitalização, mais longo[27]. A má nutrição é bastante comum em pacientes com doença renal, já que nesta condição ocorre um elevado catabolismo proteico. No entanto, o cálculo das necessidades proteicas nestes doentes torna-se desafiante, já que depende de varios fatores[28]. Neste sentido, durante a minha passagem pela unidade de nutrição parentérica, fui solicitada pelos farmacêuticos a fornecer orientações a respeito da quantidade proteica diária a ministrar aos pacientes hospitalizados com doença renal.

A Doença Renal Aguda (DRA) traduz-se por uma diminuição súbita e geralmente reversível da função renal, medida pela taxa de filtração glomerular (TFG)[29], sendo refletida pelo aumento dos níveis de creatinina sérica e/ou redução do débito urinário. Trata-se de uma condição prevalente em pacientes hospitalizados, especialmente nos que se encontram sob

cuidados intensivos, e está associada a maus resultados clínicos[30], já que é responsável por aumentar o risco de desenvolver Doença Renal Crónica (DRC) e levar a morbilidade e mortalidade substanciais.[31] Por outro lado, a DRC é caracterizada pela presença de dano renal ou uma TFG inferior a 60 ml/min/1,73 $m^2$ durante pelo menos 3 meses, resultando em perda progressiva e irreversível da função renal, sendo necessário em última instância terapia renal substitutiva, como diálise ou transplante.[32]

Diversos distúrbios metabólicos característicos da disfunção renal, como acidose metabólica, resistência á insulina, inflamação crónica, disbiose intestinal, infeções e stress oxidativo podem contribuir para o surgimento ou agravamento de desordens nutricionais.[33] Por sua vez, estes fatores podem agravar ainda mais a função renal, gerando um ciclo vicioso.[28] A determinação precisa das necessidades proteicas e energéticas é importante neste cenário porque tanto a sobrealimentação como a subalimentação estão associadas a resultados desfavoráveis. Pacientes críticos encontram-se num estado fortemente catabólico, com extensa degradação de proteínas musculares e síntese protéica prejudicada, pelo que a necessidade de proteína pode ser amplamente aumentada. Contudo, na presença de aumento do catabolismo proteico associado à redução da eliminação de resíduos de nitrogénio devido à diminuição da função renal, a suplementação proteica excessiva pode resultar no aumento dos níveis de ureia no sangue[34], o que pode provocar náuseas e vómitos, fadiga, anorexia, cãibras musculares, prurido, alterações mentais e visuais, aumento da sede e anormalidades cutâneas, com afetação considerável da qualidade de vida do paciente.[35]

Na tabela 2, encontram-se os valores diários recomendados de proteína para doentes renais, segundo as recomendações da *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPN)*. A quantidade recomendada depende se se trata de DRC ou DRA, se o paciente se encontra estável ou em estado crítico e se realiza ou não hemodiálise, sendo que a modalidade (contínua ou intermitente) também influencia.[36]

**Tabela 2:** Quantidade diária recomendada de proteína para pacientes hospitalizados com doença renal

| **Condição** | **Ingestão proteica recomendada (g/kg/dia)**[34] |
|---|---|
| DRC sem doença aguda/crítica | 0,6-0,8 |
| DRC em hemodiálise intermitente sem doença aguda/crítica | ≥ 1,2 |
| DRA sem doença aguda/crítica | 0,8-1,0 |
| Pacientes críticos com DRA ou DRC sem hemodiálise | 1,0-1,3 |

| | |
|---|---|
| Pacientes críticos com DRA ou DRC em hemodiálise intermitente | 1,3-1,5 |
| Pacientes críticos com DRA ou DRC em hemodiálise contínua | 1,5-1,7 |

Em pacientes metabolicamente estáveis sem qualquer condição catabólica/doença crítica e não submetidos a hemodiálise, podem ser utilizados regimes proteicos moderadamente restritos, ajudando a corrigir os eletrólitos, alterações ácido-base e reduzir a acumulação de ureia.[34] No caso da DRC é particularmente importante fornecer uma dieta mais pobre em proteínas, mas de alto valor biológico, de modo a atenuar a hiperfiltração glomerular e proteinúria, ajudando a retardar a progressão da doença. Com esta estratégia e mantendo uma ingestão energética adequada (30-35 kcal/kg/dia) é possível alcançar um balanço de nitrogénio neutro ou levemente positivo.[36] Pelo contrário, quando existe um estado catabólico subjacente a um processo de doença aguda, as necessidades proteicas aumentam, de modo a atenuar a perda de massa muscular.[34] Em pacientes em hemodiálise, as necessidades proteicas são ainda maiores, devido á perda de aminoácidos e proteínas no processo de diálise, ao gasto energético extra e à inflamação persistente.[34,36] Para além disso, a quantidade proteica recomendada depende da modalidade da hemodiálise[36], uma vez que a hemodiálise contínua ocorre de forma mais lenta e contínua durante um período prolongado[37], pelo que é necessário fornecer um maior aporte proteico em comparação com a hemodiálise intermitente, que ocorre em sessões programadas, cerca de 3 vezes por semana, geralmente com uma duração de 3 ou 4 horas.[38]

Em suma, uma abordagem cuidadosa e personalizada na determinação das necessidades proteicas pode ajudar a melhorar a saúde e a qualidade de vida dos pacientes com doença renal. Esta atividade revelou-se de extrema importância, uma vez que me permitiu compreender o papel notável do farmacêutico na determinação das fórmulas parentéricas, destacando a importância de considerar as necessidades específicas de cada indivíduo.

## SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

### B.1. Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular em farmácia comunitária foi realizado na Farmácia Castro Mendes (FCM), durante o período de 13 de maio a 13 de agosto, sob a orientação do Dr. Tiago Campos. A farmácia encontra-se localizada na Rua de Moçambique nº 98, na freguesia de Creixomil, em Guimarães, encontrando-se numa área de fácil acesso, próxima a uma estrada nacional muito movimentada. Para além disso, a proximidade de diversos estabelecimentos de interesse público, incluindo um hospital, assegura um grande fluxo de diferentes tipos de utentes. Outros fatores que contribuem para atrair um maior número de utentes são o estacionamento privativo, o serviço de atendimento farmadrive e o horário de funcionamento alargado, das 8h30 às 23h em dias úteis e das 9h às 21h nos fins de semana e feriados, durante todo o ano.

A FCM encontra-se dividida em três pisos. O primeiro piso corresponde à área de atendimento ao público, que conta com 8 balcões de atendimento, dispondo ainda de um gabinete, onde são prestados serviços como a medição de parâmetros fisiológicos e bioquímicos e administração de vacinas e medicamentos injetáveis. Neste piso encontram-se ainda armazenados os medicamentos mais vendidos na farmácia, de modo a facilitar e acelerar os atendimentos. No segundo piso encontra-se o laboratório de medicamentos manipulados, serviço bastante procurado na farmácia e, ainda neste piso, é armazenado o excedente da parte de dermocosmética, suplementos alimentares, dispositivos médicos, produtos de higiene oral, medicamentos veterinários, entre outros, dado que a farmácia possui um elevado stock. No terceiro e último piso encontra-se um robot, adquirido recentemente pela farmácia, com o intuito de armazenar e dispensar automaticamente os medicamentos, permitindo assim uma otimização do espaço de armazenamento, minimização da ocorrência de erros e melhoria na qualidade do atendimento. É também neste piso que é feita a conferência e receção de encomendas e onde são armazenados os excedentes relativos a medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e medicamentos genéricos.

Relativamente à equipa, esta é constituída pela proprietária e diretora técnica, Dra. Cristina Castro Mendes, 14 farmacêuticos, 4 técnicos de farmácia e ainda por 3 elementos da logística.

A farmácia dispõe ainda de uma loja online, intitulada “Loja da Farmácia”, onde se podem adquirir produtos de saúde, podendo contar com aconselhamento farmacêutico permanente quer através do chat online, quer através da linha telefónica. Para gerir esta componente existe uma outra equipa responsável.

**B.2. Cronograma de atividades e sua explicação**

As atividades que tive a oportunidade de executar na FCM ao longo destes 3 meses de estágio encontram-se enumeradas na tabela 3.

**Tabela 3:** Cronograma de atividades desenvolvidas durante o estágio na FCM

| **Atividades desenvolvidas** | **Maio** | **Junho** | **Julho** | **Agosto** |
|---|---|---|---|---|
| Receção e conferência de encomendas | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Armazenamento e organização dos produtos | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Etiquetagem de produtos | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Observação do controlo de benzodiazepinas e psicotrópicos | | ✓ | ✓ | ✓ |
| Auxílio na preparação de medicamentos manipulados | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Medição de parâmetros bioquímicos | | ✓ | ✓ | ✓ |
| Gestão e regularização de devoluções | | ✓ | ✓ | ✓ |
| Observação de atendimentos | ✓ | ✓ | | |
| Atendimento com supervisão | | ✓ | | |
| Atendimento autónomo | | ✓ | ✓ | ✓ |
| Participação em formações (Anexo 3) | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |

O início do meu estágio na FCM foi marcado pela realização de diversas tarefas que me ajudaram a adaptar ao ambiente da farmácia e compreender o seu modo de funcionamento. Desta forma, as minhas funções passavam essencialmente pela receção e conferência de encomendas, armazenamento e organização dos produtos e etiquetagem dos mesmos. O início do meu estágio coincidiu com a implementação de um novo sistema de armazenamento de medicamentos automatizado, comumente referido como robot, pelo que participei ativamente na transição para este novo sistema, tendo inclusive recebido formação interna para o saber operar eficazmente. No entanto, como nem todos os produtos eram armazenados no robot (nomeadamente dermoscosmética, produtos de higiene oral, xaropes, puericultura, entre outros) foi necessário reorganizar a disposição desses mesmos produtos. Estas atividades revelaram-se de extrema importância, na medida em que me permitiram conhecer a variedade de produtos disponíveis na farmácia, assim como a sua localização, o que se demonstrou crucial aquando do atendimento autónomo, especialmente devido à ampla gama de medicamentos e

outros produtos de saúde que a farmácia oferece, pelo que se mantiveram ao longo de todo o estágio.

A partir da terceira semana de estágio fui observando e auxiliando na preparação de medicamentos manipulados, o que me permitiu recordar e por em prática os conhecimentos adquiridos na unidade curricular de tecnologia farmacêutica, no que diz respeito às técnicas utilizadas na preparação das diferentes formas farmacêuticas, o tipo de equipamento utilizado, o processo de elaboração e preenchimento das fichas de preparação, assim como o cálculo do preço de venda dos medicamentos manipulados.

Progressivamente, fui acompanhando os atendimentos dos colegas ao balcão, o que foi fundamental para compreender o funcionamento do módulo Atendimento do sistema informático *Sifarma* e para aprender a aplicar os conhecimentos científicos adquiridos ao longo do curso no aconselhamento farmacêutico e na dispensa de medicamentos e produtos de saúde, chamando a minha atenção para alguns aspetos importantes durante o aconselhamento e reforçando a necessidade de uma comunicação clara com o utente. Durante o mês de junho iniciei o atendimento ao público sob a supervisão de um farmacêutico, o que me permitiu realizar o aconselhamento de forma mais confiante. No final do mês iniciei efetivamente o atendimento autónomo, contando sempre que necessário com a ajuda dos colegas para esclarecimento de dúvidas.

Outras atividades que tive a oportunidade de observar e realizar durante o estágio incluem a observação do controlo de benzodiazepinas e psicotrópicos, a medição de parâmetros bioquímicos e a gestão e regularização de devoluções.

No dia 31 de julho pude observar o procedimento inerente ao fecho do mês, onde são conferidas e faturadas as receitas às entidades responsáveis, de acordo com o sistema de comparticipação aplicável.

Um fator que beneficiou muito a minha evolução ao longo do estágio prende-se com o facto de ter tido a oportunidade de participar em várias formações, que se encontram detalhadas no Anexo 3. Estas eram promovidas quer por delegados de informação médica, que muito frequentemente se dirigiam à farmácia para fornecer informações relevantes para o aconselhamento dos seus produtos, quer pelas marcas, fora da farmácia. Destaco a formação contínua dos farmacêuticos um ponto bastante forte, uma vez que a área da saúde se encontra em constante evolução, sendo necessário que os mesmos se mantenham atualizados, de modo a garantir um aconselhamento completo e consciente.

## B.3. Exemplo de atividades desenvolvidas

### Atividade 1: Desenvolvimento de uma suspensão oral de oseltamivir 15 mg/mL para a gripe B

Os medicamentos manipulados podem ser classificados como fórmulas magistrais (quando são preparados segundo uma receita médica, destinada a um paciente específico) ou como preparados oficinais (quando são produzidos seguindo orientações de compêndios, de uma Farmacopeia ou Formulário).[39] Assim, atuam como alternativa quando não há medicamentos disponíveis no mercado com a composição, dosagem ou forma farmacêutica adequada.[40] Na FCM tive a oportunidade de preparar, com a orientação da Dra. Inês Fernandes, a suspensão oral de oseltamivir 15 mg/ml, destinando-se a uma criança com gripe B.

A gripe é uma doença respiratória aguda transmissível causada pelo vírus influenza, afetando anualmente cerca de 5% a 10% dos adultos e 20% a 30% das crianças.[41] Existem quatro tipos de vírus influenza: A,B, C e D[42], de acordo com a antigenicidade das nucleoproteínas. Os tipos A e B causam infeção humana durante a estação epidémica[43], com morbidade e mortalidade significativas.[44] O vírus da gripe B causa surtos de gripe sazonal que coincidem com os surtos sazonais do vírus da gripe A[45], embora receba menos atenção, o que se deve em parte ao facto de a gripe B ser frequentemente considerada menos virulenta e não ter a mesma capacidade de causar pandemias.[46] No entanto, as infeções pelo vírus influenza B representam 23% de todos os casos de gripe anualmente[45], afetando principalmente as crianças. Nestas, a infeção é responsável por até 52% de todas as mortes relacionadas com a gripe.[47] As manifestações típicas da doença incluem tosse, rinorreia, febre e calafrios. Outros sintomas frequentes incluem vómitos ou diarreia, mialgia ou miosite e dor de cabeça. Pneumonia, otite e encefalite também podem ocorrer numa pequena porcentagem de crianças.[45]

A forma mais eficaz de reduzir o número de casos de gripe e as complicações associadas é através da vacinação sazonal, sendo esta especialmente recomendada em idosos, crianças com mais de seis meses, grávidas e indivíduos com doenças crónicas ou imunossupressão. Atualmente, existem duas vacinas quadrivalentes contra o influenza, uma viva atenuada e uma inativada, contando com duas estirpes de gripe A (H1N1 e H3N2) e as duas linhagens de gripe B (Victoria e Yamagata).[48] As principais classes de agentes antivíricos contra o influenza são os inibidores da neuraminidase (NAIs) e os inibidores da polimerase. Os bloqueadores dos canais iónicos M2 já não são atualmente usados devido à falta de atividade contra os vírus da gripe B e devido à resistência exibida pelos vírus da gripe A.[45] Os NAIs são o grupo de medicamentos atualmente mais prescritos para o tratamento da gripe.[49] O oseltamivir é o NAI mais amplamente prescrito[50], sendo eficaz e bem tolerado em crianças de 1 a 12 anos de idade.[43] É

administrado por via oral como um pró-fármaco (fosfato de oseltamivir), sendo convertido pelas enzimas hepáticas a carboxilato de oseltamivir, que atua bloqueando a replicação viral e, consequentemente, reduz a carga viral e encurta a duração da infeção. Para além de minimizar a intensidade e a duração dos sintomas, se administrado dentro de 48 horas após a manifestação dos sintomas, diminui a possibilidade de complicações como pneumonia, otite média e bronquite.[50] A dose recomendada de oseltamivir para crianças varia conforme o peso: 30 mg duas vezes ao dia para crianças com menos de 15 kg, 45 mg duas vezes ao dia para aquelas entre 15 e 23 kg, 60 mg duas vezes ao dia para crianças entre 23 e 40 kg e 75 mg duas vezes ao dia para as que pesam mais de 40 kg. O tratamento deve ser realizado durante 5 dias.[51]

Na prescrição em causa (anexo 4), a dose de oseltamivir é de 60 mg a cada 12 horas por 5 dias, totalizando 600 mg. Para obter uma suspensão de 15 mg/ml serão necessários 40 ml, pelo que o paciente irá tomar 4 ml duas vezes por dia. No entanto, considerando as perdas durante a preparação, pulverizaram-se 9 comprimidos de 75 mg (675 mg) para obter 45 ml de suspensão. As suspensões orais são ideais na população pediátrica, pois facilitam a administração, permitem ajustar a dose individualmente e melhoram a adesão ao tratamento.[52] A técnica operatória utilizada na preparação deste manipulado pode ser consultada no anexo 5. Após a preparação da formulação, o farmacêutico responsável deve garantir que a mesma se encontra conforme no que respeita à cor, aspeto, volume e pH, sendo realizada uma dupla verificação pelo farmacêutico supervisor. De seguida deve ser feita a rotulagem do manipulado, onde devem constar o nome do medicamento e a quantidade total preparada, número de lote, o nome do médico prescritor e do utente, data de preparação, prazo de validade, condições de armazenamento e preço, sendo que neste caso dve ainda constar o alerta “agitar antes de usar”, por se tratar de uma suspensão.

Para calcular o Preço de Venda ao Público (PVP) dos medicamentos manipulados, a FCM dispõe de uma folha de cálculo em Excel que automatiza o processo (anexo 6). Segundo a portaria n.º 769/2004, de 1 de julho, o cálculo do PVP baseia-se no valor dos honorários da preparação, no custo das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem, com um acréscimo de 6% de IVA. Os honorários são determinados por um fator F, que é ajustado anualmente conforme o índice de preços ao consumidor divulgado pelo INE, e variam conforme a forma farmacêutica e a quantidade do produto final.[53]

Esta atividade permitiu-me relembrar e aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo do curso no que concerne à preparação de medicamentos manipulados. Para além disso, com a minha pesquisa compreendi que embora menos prevalente que a gripe A, a gripe B representa uma ameaça à saúde pediátrica e o tratamento com Oseltamivr revela-se crucial para reduzir a duração e a gravidade dos sintomas, para além de prevenir complicações sérias.

## Atividade 2: Associação de probióticos à toma de antibióticos

A relação entre a flora intestinal e a saúde humana tem despertado um crescente interesse na comunidade científica, especialmente no que respeita aos benefícios da modulação da microbiota através do uso de probióticos.[54] Foi neste sentido que decidi explorar uma das principais causas de disbiose intestinal, o uso de antibióticos, desenvolvendo uma formação interna para a equipa da FCM relativamente aos benefícios da associação de probióticos à terapêutica antibiótica (Anexo 7).

A microbiota intestinal desempenha diversas funções essenciais no corpo humano, tais como metabolismo de nutrientes e xenobióticos, manutenção da Integridade da barreira intestinal, modulação do sistema imunológico e defesa contra microrganismos nocivos.[55] Numa situação de desequilíbrio (disbiose), prevalece o número de bactérias nocivas, que libertam enterotoxinas, aumentam a permeabilidade intestinal, induzem proteínas imunossupressoras, causam disfunção imunológica, danificam células epiteliais e afetam o metabolismo energético[56], resultando numa série de doenças complexas.[57]

De acordo com a Organização para a Alimentação e Agricultura (FAO) e a Organização Mundial da Saúde (OMS), os probióticos são definidos como microorganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, contribuem para o equilíbrio da microbiota intestinal e proporcionam benefícios à saúde do hospedeiro.[58] De um modo geral, os probióticos impedem o crescimento de patogénicos através da competição com os mesmos por nutrientes e locais de ligação nas células epiteliais da mucosa, produção de susbstâncias antimicrobianas, diminuição do pH intestinal e aumento da produção de muco e de proteínas de junção estreita.[59] Para além disso, certas estirpes têm a capacidade de modular a resposta imunológica e também de regular a produção de neurotransmissores, afetando o humor e o comportamento.[60]

É improvável que os probióticos causem danos em indivíduos saudáveis. Nestes, os efeitos secundários são raros e transitórios e consistem essencialmente em sintomas gastrointestinais autolimitados. No entanto, no caso de prematuros, imunocomprometidos ou indivíduos com danos na mucosa intestinal existem algumas evidências de que os probióticos podem originar infeções sistémicas.[61,62] Existe ainda a preocupação de certas estirpes poderem provocar a transferência de genes de resistência a antibióticos para outros microrganismos no trato digestivo.[63] De realçar que a administração de probióticos durante a gravidez, lactação e na infância é considerada segura.[64]

Os antibióticos são amplamente prescritos em todo o mundo, no entanto, perturbam a microbiota intestinal,[65] resultando na perda de resistência à colonização, o que se traduz num aumento do número de infeções por patogénicos oportunistas, como *Clostridium difficile*. A morte de bactérias benéficas pode levar a uma incapacidade de digerir e absorver nutrientes

adequadamente e os nutrientes não absorvidos permanecem no intestino, atraindo água e causando diarreia osmótica. Os antibióticos ainda aumentam a motilidade intestinal, traduzindo-se numa maior frequência e urgência de evacuações.[62]

A diarreia associada a antibióticos (DAA) é definida como diarreia que se desenvolve desde o início do tratamento com antibióticos até 6 a 8 semanas após a interrupção, o que pode contribuir para o não cumprimento da prescrição e para o consumo excessivo de antibióticos de segunda linha.[66] Os sintomas variam desde diarreia ligeira e autolimitada até diarreia grave, esta última particularmente em infeções por *Clostridium difficile*.[67] A DAA foi notificada em cerca de 5-35% dos pacientes, variando de acordo com o tipo de antibiótico, o estado de saúde do paciente e a sua exposição a agentes patogénicos e resulta num aumento da morbilidade e mortalidade.[65] Embora todas as faixas etárias sejam afetadas pela DAA, as crianças com menos de 2 anos e os idosos com mais de 65 anos apresentam maior risco.[62] Apesar de qualquer antibiótico poder causar DAA, os antibióticos de amplo espetro que têm como alvo predominantemente os anaeróbios e são pouco absorvidos (como clindamicina, cefalosporinas e amoxicilina-ácido clavulânico) apresentam uma incidência superior.[68]

Vários estudos sugerem que a administração de probióticos durante o tratamento com antibióticos, idealmente iniciada dentro de dois dias após o começo da terapêutica, tem um efeito positivo e seguro na prevenção da DAA.[65,66] Entre os probióticos estudados, *Lactobacillus rhamnosus* e *Saccharomyces boulardii* destacam-se como os mais protetores[60], sendo que doses mais altas foram consideradas significativamente mais eficazes, sugerindo uma dose recomendada de mais de 10 bilhões de UFC por dia.[65] A toma de probióticos deve ser continuada durante algum tempo após o fim da terapêutica antibiótica de modo a assegurar a restauração completa da microbiota intestinal saudável.[69] Como os probióticos são microrganismos vivos, a sua eficácia pode ser reduzida se forem administrados concomitantemente com os antibióticos, portanto, as duas tomas devem ser afastadas no mínimo duas horas.[70] Para além disso, o momento ideal para tomar os probióticos é após as refeições, quando a neutralização do ácido gástrico favorece a sobrevivência dos organismos vivos. Combinar a toma com alimentos prebióticos, que servem de alimento para as bactérias benéficas, pode aumentar a sua eficácia, ajudando a promover um ambiente intestinal mais favorável para a proliferação de microrganismos saudáveis.[71]

Frequentemente confrontada com prescrições de antibióticos, percebi a importância da consciencialização dos farmacêuticos sobre os riscos associados ao seu consumo na microbiota intestinal, que desempenha um papel vital na saúde humana. Com a realização desta atividade, pude concluir e informar a equipa sobre a mais valia para a saúde do paciente em aconselhar probióticos para prevenir complicações comuns da terapêutica antibiótica.

## Atividade 3: Aconselhamento de uma alternativa para a faringite a um utente com hipersensibilidade a AINEs

Durante o estágio na FCM, atendi um utente diagnosticado com uma faringite, procurando aconselhamento para acalmar a irritação na garganta e aliviar a dor. No entanto, este referiu ser alérgico aos AINEs, solicitando uma alternativa eficaz que não lhe causasse dano.

A faringite consiste na inflamação das membranas mucosas da orofaringe, geralmente causada por infeções virais ou bacterianas.[72] A maioria dos casos é de origem viral, sendo frequentemente autolimitada. No entanto, infeções bacterianas podem ocorrer, muitas vezes após uma infeção viral inicial, e tendem a ser mais graves[72,73], necessitando de terapêutica antibiótica.[74] Dor de garganta, odinofagia, dor ou inchaço no pescoço devido a linfadenopatia regional e febre são características comuns.[73] No caso de pacientes com faringite viral recomenda-se o uso de analgésicos de venda livre, como paracetamol ou anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) de ação local, gargarejos com água morna salgada e adesão a uma dieta líquida para acalmar a garganta e prevenir a desidratação.

Os AINEs são amplamente utilizados como antipiréticos, anti-inflamatórios e analgésicos[75], representando a classe mais prescrita mundialmente. O principal mecanismo de ação consiste na inibição da enzima ciclooxigenase (COX), responsável por converter o ácido araquidónico em tromboxanos e prostaglandinas (PGs), importantes mediadores da febre, dor e inflamação.[76] A COX divide-se em duas isoenzimas, COX-1 e COX-2. A COX-1 é expressa constitutivamente e desempenha um papel importante no revestimento da mucosa gastrointestinal, na função renal e na agregação plaquetária. Por outro lado, a COX-2 é induzida durante processos inflamatórios. A maioria dos AINEs não são seletivos, inibindo tanto a COX-1 como a COX-2, o que pode levar a efeitos adversos noutros sistemas.[75] Estes fármacos são contraindicados em pacientes com hipersensibilidade aos AINEs ou aos salicilatos, doença renal, cirrose, insuficiência cardíaca, úlceras gastrointestinais, desordens plaquetárias e durante o último trimestre de gravidez.[77]

Os AINEs representam a segunda causa de reações de hipersensibilidade medicamentosa, correspondendo a reações imprevisíveis que ocorrem em pequenos grupos de indivíduos suscetíveis.[78] As reações podem ser imediatas ou tardias.[79] As reações imediatas surgem em menos de uma hora, podem ser mediadas por IgE, resultando em urticária, angioedema ou anafilaxia, sendo causadas apenas por um ou vários AINEs pertencendo ao mesmo grupo químico ou podem ser não imunologicamente mediadas, decorrendo da inibição da COX-1.[80] Como ilustrado na figura 1, a inibição da COX-1 tem como consequência a redução da síntese de prostaglandinas E2 (PgE2), que têm como função a inibição da via da 5-lipoxigenase

(5-LOX), o que fará com que a metabolização do ácido araquidónico se processe por esta via, levando ao aumento da produção de cisteínil-leucotrienos (LTCs), com efeitos pró-inflamatórios.[79] Este aumento de LTs pode desencadear broncoconstrição, aumento da permeabilidade vascular e secreção de muco. A redução de PgE2 também leva à libertação de mediadores inflamatórios pelas células, já que uma das suas funções consiste na estabilização dos mastócitos.[81] Estas reações manifestam-se por urticária, angioedema, rinite, conjuntivite, broncoespasmo, sintomas gastrointestinais e anafilaxia. As reações tardias, que ocorrem após mais de uma hora, são mediadas por linfócitos T, devem-se a um único AINE e manifestam-se principalmente como erupções cutâneas, variando de benignas e autolimitadas até situações graves.[80]

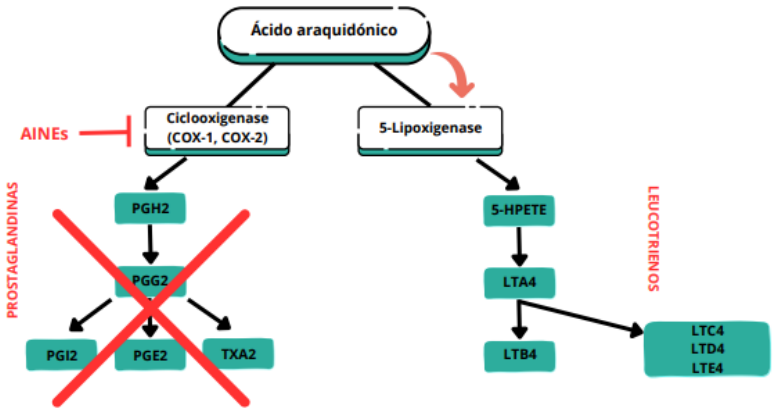



**Figura 1**: Influência dos AINEs no metabolismo do ácido araquidónico. Adaptado de [78]

Após questionar o utente quanto ao tipo de hipersensibilidade, o mesmo mostrou um relatório onde foi percetível que se tratava de uma reação de hipersensibilidade imediata não imunologicamente mediada, pelo que optei por dispensar um dispositivo médico natural (Golamir 2Act®) constituído por fração tanínica e flavonóidica de Agrimónia, fração polissacarídica do gel das folhas de Aloé Vera e fração resinóide de Mirra. Está indicado nos casos de dor de garganta, ardor e dificuldade de deglutição, sendo eficaz no tratamento dos estados irritativos e inflamatórios da cavidade orofaríngea.[82] A mucosa orofaríngea saudável atua como uma barreira protetora contra agentes nocivos devido à depuração mucociliar. Assim, o tratamento dos sintomas orofaríngeos pode incluir o humedecimento da mucosa através da administração local de substâncias que formam um gel mucoadesivo. É o caso dos polissacarídeos que interagem com a saliva para criar uma película protetora, capaz de aliviar os sintomas e acalmar a mucosa inflamada.[83] Os flavonóides exibem propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antioxidantes, através da inibição de enzimas e citocinas pró-inflamatórias.[84,85] Para além disso, alguns flavonóides possuem atividade antivírica, afetando a replicação e a infeciosidade de certos vírus.[84] Relativamente aos taninos, para além de possuírem atividade anti-inflamatória, são comumente conhecidos pela sua adstringência,

causando a contração das membranas mucosas na garganta, ajudando a reduzir o inchaço.[86] Para além disso, inibem o crescimento bacteriano através de vários mecanismos e impedem a absorção dos vírus.[87] Por fim, a resina de mirra possui propriedades anti-inflamatórias, antibacterianas, expetorantes, analgésicas e antisséticas que ajudam a atenuar a dor de garganta, acelerando ainda a regeneração dos tecidos.[88]

Esta atividade reforçou a importância do farmacêutico possuir um conhecimento abrangente e atualizado relativamente aos produtos disponíveis na farmácia, garantindo assim um aconselhamento personalizado, considerando as necessidades específicas de cada utente. Para além disso, permitiu-me compreender o papel significativo que os medicamentos de origem natural podem desempenhar na prática farmacêutica, oferecendo alternativas valiosas aos tratamentos convencionais, nos casos em que está contraindicada a sua realização.

### Atividade 4: Tosse induzida por inibidores da enzima conversora da angiotensina

Durante um atendimento na FCM surgiu uma utente com uma receita, ao mesmo tempo que se queixava de tosse seca persistente, com duração há quase dois meses, não tendo sido resolvida com nenhum anti-tússico. Ao observar a receita reparei na presença do fármaco ramipril, o qual a utente referiu ter iniciado recentemente. Assim, considerei a hipótese de se tratar de uma reação adversa ao tratamento com ramipril.

Diversos fatores podem desencadear a tosse, incluindo agentes irritantes locais, secreções, refluxo gástrico ou até ser um sintoma de alguma doença ou efeito secundário de um medicamento. De acordo com a sua duração a tosse pode ser classificada como aguda, quando tem uma duração inferior a 3 semanas, subaguda, quando dura entre 3 a 8 semanas e crónica, se persiste há mais de 8 semanas, requerendo consulta médica para avaliar as possíveis causas.[89]

O ramipril é um IECA[90], classe de fármacos usada no tratamento de doenças cardiovasculares e metabólicas.[91] Embora sejam medicamentos bem tolerados, quase um quinto dos pacientes interrompe o tratamento devido a efeitos adversos, especialmente tosse crónica. A ECA desempenha um papel essencial no sistema renina-angiotensina-aldosterona, estimulando a conversão da angiotensina I em angiotensina II[92],um potente vasoconstritor.[93] Os IECAs são inibidores competitivos da ECA, impedindo a conversão da angiotensina I em angiotensina II, resultando desta forma na redução da pressão arterial.[91] A ECA é adicionalmente responsável pela degradação da bradicinina, pelo que a sua inibição pelos IECAs vai causar um prolongamento do tempo de semi-vida da bradicinina, aumentando a sua concentração e atividade.[92] A bradicinina é acumulada nas vias aéreas, causando sensibilização dos recetores de fibra C, resultando na libertação de neuroquinina A e substância P, induzindo a contração da musculatura lisa das vias respiratórias, o que causa broncoconstrição e tosse.[94]

Embora este seja um possível mecanismo, a razão pela qual a tosse não ocorre em todos os indivíduos que tomam IECAs ainda não está bem esclarecida. Estudos sugerem que há vários fatores associados, tais como hiper-reatividade brônquica, histórico de asma, insuficiência cardíaca crónica, aumento da sensibilidade das fibras nervosas sensoriais dependentes de bradicinina, polimorfismo do gene do recetor da bradicinina, maior sensibilidade do reflexo da tosse, deficiência da enzima aminopeptidase P na degradação da bradicinina e polimorfismo de inserção/deleção do IECA. Tais evidências indicam que a tosse pode resultar de uma combinação de dois ou mais desses fatores.[95]

A tosse induzida por IECAs é tipicamente persistente, seca e acompanhada de cócegas ou arranhões na garganta, ocorrendo em indivíduos suscetíveis, independentemente da dose do medicamento. Este efeito pode ocorrer horas após a primeira toma do medicamento ou mesmo semanas ou meses depois e costuma diminuir dentro de 1 a 4 semanas após a descontinuação.[96] É mais comum em pacientes com doença arterial coronária, em particular doentes com insuficiência cardíaca com causas de tosse relacionadas à doença, como congestão pulmonar e edema bronquiolar. Os IECAs podem sensibilizar o reflexo da tosse e, devido a esse motivo, podem aumentar a gravidade da tosse crónica devido a outras causas.[92]

Os pacientes com tosse ligeira a moderada devem ser aconselhados a continuar o tratamento, considerando a probabilidade do desaparecimento natural da tosse. O protocolo adotado em caso de sintomas intoleráveis consite em interromper o tratamento durante 4 semanas e, se a tosse desaparecer, o medicamento pode ser reintroduzido. Se a tosse persistir, a estratégia sugerida consiste em mudar para um bloqueador dos recetores da angiotensina ou para um IECA com menor incidência de tosse (perindopril ou zofenopril). Outra possível estratégia consiste em combinar a terapêutica com um bloqueador dos canais de cálcio, que inibe a síntese de prostaglandinas e a libertação de glutamato dependente de cálcio, que desempenha um papel importante na transmissão central do reflexo da tosse. Vários outros tratamentos também podem reduzir a intensidade da tosse, nomeadamente cromoglicato de sódio, teofilina, sulindac, indometacina, sulfato ferroso e picotamida, no entanto só devem ser considerados como última alternativa.[97]

A utente foi alertada para a necessidade de marcar uma consulta com o seu médico, de modo a avaliar melhor a etiologia da tosse e de não interromper nenhum tratamento sem o seu consentimento. O papel indispensável do farmacêutico na promoção da saúde pública foi mais uma vez evidenciado, reforçando a necessidade de aplicar os conhecimentos adquiridos para detetar possíveis efeitos secundários do tratamento e ajudar a resolvê-los, contribuindo desta forma para uma maior adesão e melhores resultados terapêuticos.

## PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

## Tema 1- Ospemifeno: o primeiro tratamento oral não hormonal para a atrofia vulvar vaginal em mulheres pós-menopáusicas

### 1. Introdução

A expectativa de vida das mulheres tem aumentado gradualmente e deve atingir uma média de 82 anos até 2025 nos países desenvolvidos, o que significa que aproximadamente um terço da vida das mulheres será vivida após a menopausa.[98] Para além disso, a maioria das mulheres apresentará sintomas durante esta fase e, para uma parte significativa delas, esses sintomas podem ser intensos e persistir por um longo período.[99] A atrofia vulvar vaginal (AVV) afeta aproximadamente 60% das mulheres pós-menopáusicas, no entanto, apenas 7% das mesmas recebe tratamento adequado.[100,101,102] Os sintomas da AVV impactam significativamente a qualidade de vida das mulheres, afetando negativamente a sua vida sexual, relacionamentos, autoestima e atividades quotidianas.[103] Por esse motivo, torna-se imprescindível dispor de tratamentos eficazes e seguros para aprimorar a abordagem e a qualidade do tratamento das mulheres na pós-menopausa.

### 2. Menopausa

#### 2.1. O que é a menopausa?

A menopausa é reconhecida quando decorreram 12 meses consecutivos sem a mulher menstruar, na ausência de outras causas fisiológicas ou patológicas que justifiquem a ausência de menstruação, marcando o fim da vida reprodutiva.[104]

#### 2.2. Fatores que influenciam a idade de entrada na menopausa

Globalmente, a menopausa ocorre em média aos 49 anos,[105] sendo influenciada por múltiplos fatores, como dieta, atividade física, tabagismo, índice de massa corporal (IMC), etnia e condições de saúde.[104] Um IMC mais alto está associado a uma menopausa mais tardia, enquanto o tabagismo está associado a uma menopausa precoce.[104,105] Dietas ricas em frutas e vegetais, carbohidratos e proteínas podem atrasar a menopausa, enquanto que a alta ingestão de gorduras polinsaturadas pode antecipá-la.[105] Ciclos menstruais irregulares e ter a primeira gravidez em idade avançada estão associados a uma menopausa tardia, enquanto a menarca precoce e nuliparidade estão correlacionados com uma menopausa antecipada.[106] É sabido também que as mulheres afro-americanas experienciam uma transição menopausal mais prolongada.[105]

### 2.3. Transição menopausal

A transição da vida reprodutiva para a pós-reprodutiva nas mulheres é chamada de transição menopausal e dura, em média, cerca de 4 anos, podendo ser caracterizada pelos critérios *The Stages of Reproductive Aging Workshop +10* (STRAW + 10).[107]

#### 2.3.1. Critérios STRAW+10

Os critérios STRAW+10 dividem o ciclo reprodutivo feminino em 3 categorias: reprodutivo, transição da menopausa e pós-menopausa. Existem 10 estágios nos critérios STRAW, cinco vêm antes do ciclo menstrual final e 2 vêm depois, sendo a menopausa considerada o ponto 0.[108] Abrangendo a transição da menopausa estão o estágio reprodutivo tardio, a transição menopausal precoce, a transição menopausal tardia e, após o período menstrual final, a pós-menopausa precoce.[107]

#### 2.3.2 Estágio reprodutivo tardio

O estágio reprodutivo tardio é dividido em dois subperíodos: no primeiro, apesar da perda acelerada de folículos ovarianos,[109] os ciclos permanecem regulares devido a ajustes hormonais, como a diminuição da hormona Anti-Mulleriana (AMH), que é responsável por inibir a ativação dos folículos primordiais, mantendo-os em repouso, e da inibina B, resultando no aumento da produção de FSH para estimular os folículos restantes.[108] Já no segundo subperíodo, ocorrem mudanças nas características dos ciclos menstruais, a nível do fluxo e duração.[110]

#### 2.3.3. Transição da menopausa precoce

A transição menopausal precoce é marcada por ciclos menstruais variáveis, com diferenças de 7 dias ou mais entre ciclos consecutivos.[111] A redução contínua de folículos e de AMH promove a ativação de mais folículos. A queda na inibina B aumenta a FSH mais cedo e em maior quantidade, acelerando o desenvolvimento dos folículos, que compensam com maior atividade de aromatase, mantendo ou até aumentando os níveis de estradiol, resultando em ovulações mais precoces. Após a ovulação, a produção de progesterona e inibina A diminui, permitindo que a FSH aumente na fase lútea e recrute o folículo dominante mais cedo, resultando em ciclos mais curtos.[109]

#### 2.3.4. Transição da menopausa tardia

A transição menopausal tardia é caracterizada por amenorreia superior a 60 dias, falha dos mecanismos compensatórios, níveis elevados de FSH, flutuações nos níveis de estrogénio, embora sendo consistentemente mais baixos, ciclos menstruais mais irregulares e maior prevalência de anovulação.[107,109]

### 2.3.5. Pós-menopausa precoce

A entrada na pós-menopausa precoce ocorre quando se passaram 12 meses desde a última menstruação. Neste ponto, a reserva ovariana é extremamente baixa ou indetetável, e a FSH continua a aumentar enquanto o estradiol continua a diminuir, estabilizando-se cerca de 2 anos após a última menstruação, tal como demonstrado na figura 2.[107,109]

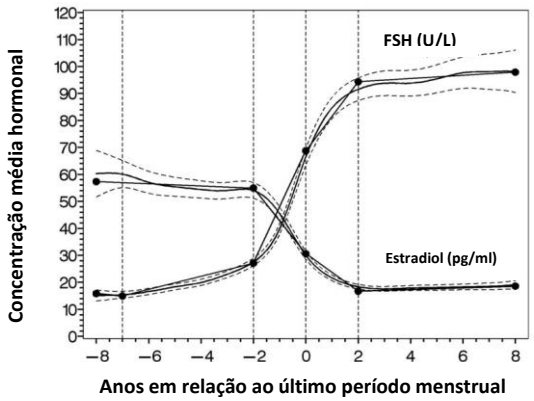



**Figura 2:** Concentração de FSH e de estradiol ao longo do período peri e pós-menopausal. Adaptado de [110]

## 3. Sintomas associados à menopausa

A menopausa apresenta sintomas psicológicos e cognitivos, vasomotores e genitourinários.[101] Durante os primeiros 1 a 2 anos após o último período menstrual, há maior prevalência de depressão, ansiedade e problemas de sono.[107] O desempenho cognitivo pode ser afetado, originando déficits de atenção e memória.[111] Os sintomas vasomotores, como ondas de calor e suores noturnos, são dos mais comuns[101] e podem durar até 10 anos após a menopausa. Os sintomas genitourinários incluem AVV, estreitamento e encurtamento vaginal, prolapso uterino e incontinência urinária, podendo resultar em dispareunia, irritação e risco de infeções do trato urinário.[108] A redução de estrogénio também aumenta o risco de osteoporose e doenças cardiovasculares, assim como maior dificuldade na manutenção do peso corporal. Os sintomas vasomotores e as alterações de humor tendem a melhorar na pós-menopausa, enquanto os problemas de sono, AVV e dificuldades cognitivas podem persistir ou agravar com o envelhecimento.[112]

## 4. Atrofia Vulvar Vaginal

A AVV está associada à redução dos níveis de estrogénio nos tecidos vaginais[113], que é crucial para manter a espessura do epitélio vaginal, a saúde da camada muscular lisa, a vascularização dos tecidos genitais e a lubrificação. Assim sendo, o epitélio vaginal torna-se menos espesso, menos rugoso e menos húmido após a menopausa.[114] Na figura 3 encontra-se esquematizada a cascata de eventos envolvidos na patogénese da AVV.

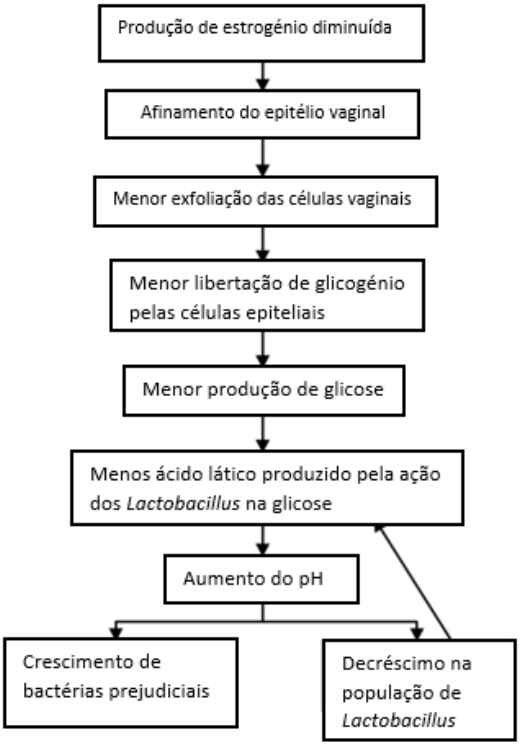



**Figura 3:** Mecanismos envolvidos na patogénese da atrofia vulvar vaginal. Adaptado de [113]

O estrogénio é crucial para manter um microbioma vaginal saudável e um pH adequado. À medida que as células epiteliais completam o seu ciclo de vida e se desprendem da superfície do tecido, libertam glicogénio, que é convertido em glicose. A glicose é então transformada em ácido lático e ácido acético pelos *Lactobacillus*, que predominam na flora vaginal saudável. Com o afinamento do epitélio vaginal na menopausa, há menor libertação de células ricas em glicogénio, causando um aumento do pH vaginal, reduzindo a quantidade de *Lactobacillus* e favorecendo o crescimento excessivo de bactérias, que podem causar infeções vaginais e do trato urinário.[113,114] A AVV resulta em sintomas incómodos como secura vaginal, dispareunia, disúria, inflamação, desconforto, infeções recorrentes do trato urinário, irritação, sangramento pós-coito, prurido e ardor.[99] Trata-se de uma condição crónica e progressiva que requer tratamento contínuo para prevenir a recorrência dos sintomas.[114]

## 5. Tratamentos disponíveis para a atrofia vulvar vaginal

Os objetivos do tratamento da AVV são restaurar a função urogenital e aliviar os sintomas.[114]

**Tabela 4:** Principais tratamentos disponíveis para a atrofia vulvar vaginal. Adaptado de [114]

| | Via de administração | Forma farmacêutica | Substância ativa |
|---|---|---|---|
| **Estrogénios sistémicos** | Oral | Comprimidos | Estradiol |
| | Transdérmica | Adesivo transdérmico | Estrogénios combinados |
| **Estrogénios vaginais** | Tópica | Óvulos | Estradiol |
| | | Creme | Estriol |
| | | Anel vaginal | Estrogénios combinados |
| **DEHA** | Tópica | Óvulos | Prasterona |
| **Ospemifeno** | Oral | Comprimidos | Ospemifeno |

Na tabela 4 pode ser observada uma comparação entre os principais tratamentos disponíveis para a AVV no que respeita à via de administração e forma farmacêutica. A terapêutica de primeira linha para aliviar os sintomas mais leves da AVV inclui lubrificantes e hidratantes vaginais não estrogénicos,[115] que podem ser usados a longo prazo com segurança.[113] Os lubrificantes proporcionam alívio temporário da secura vaginal e dispareunia, enquanto os hidratantes fornecem uma hidratação duradoura da mucosa vaginal e reduzem o seu pH. No entanto, nenhuma dessas opções trata a condição subjacente. [115,116]

A terapêutica hormonal com estrogénios, local ou sistémica, é considerada o tratamento de segunda linha para a AVV. Segundo as diretrizes clínicas mais recentes para o tratamento da AVV, a administração sistémica ou tópica de estrogénio melhora rapidamente a espessura da mucosa, reduz o pH, aumenta o índice de maturação vaginal e alivia os sintomas.[116] A terapia hormonal sistémica com estrogénio é preferível para mulheres com sintomas vasomotores[117], mas não resolve os sintomas de AVV em 10 a 15% dos casos, podendo ser necessário estrogénio vaginal adicional.[118] Em alguns casos, a eficácia é limitada pelo estroboloma, um grupo de bactérias intestinais que regula os níveis de estrogénio.[117] A toma de estrogénio está associada a alguns riscos graves, como aumento do risco de cancro da mama e endométrio e tromboembolismo venoso e pulmonar, para além de efeitos adversos como sensibilidade mamária, ganho de peso, náuseas, cólicas, dores de cabeça, hiperpigmentação, queda de cabelo e sangramento uterino.[118,119] Contraindicações incluem histórico de cancro da mama ou uterino, trombose venosa profunda (TVP), embolia pulmonar, infarte do miocárdio e distúrbios da coagulação sanguínea.[118] A terapêutica local com estrogénio, disponível em cremes, supositórios e anéis, é preferida para mulheres com AVV sem outros sintomas pós-menopáusicos. Esta opção é eficaz e segura devido à absorção sistémica mínima e níveis séricos de estradiol mantidos dentro dos valores pós-menopausa. No entanto, o uso prolongado pode causar candidíase vaginal, sangramento vaginal, hiperplasia e cancro endometrial, sendo contraindicada em mulheres com sangramento vaginal ou uterino não diagnosticado. Outro fator a ter em conta é que, relativamente ao creme, a quantidade aplicada pode variar, excedendo a dose recomendada, o que é indesejável em pacientes de alto risco.[117] Estudos indicam que a terapia hormonal sistémica alivia os sintomas da AVV em 75% dos casos, enquanto o tratamento local o faz em 80% a 90% dos casos. No entanto, uma grande desvantagem da terapia local é a baixa adesão. Um estudo envolvendo mais de 3000 mulheres pós-menopáusicas revelou insatisfação com os tratamentos vaginais devido aos procedimentos de aplicação inconvenientes e ao corrimento vaginal, assim como a preocupação com a segurança hormonal.[112]

A dehidroepiandrosterona (DHEA), sob a forma de prasterona,[121] é uma alternativa hormonal aos estrogénios vaginais aprovada para tratar a AVV em mulheres pós-menopáusicas.[117] Produzida pelas glândulas suprarrenais, é convertida em estrogénios e androgénios nos tecidos periféricos, exercendo um efeito estrogénico indireto com menos efeitos sistémicos.[117,122] A DHEA demonstrou melhorar o índice de maturação vaginal, elasticidade, lubrificação e pH. No entanto, os dados de segurança a longo prazo, especialmente em relação a doenças cardiovasculares e cancro da mama, são limitados.[122] A prasterona não foi estudada em sobreviventes de cancro da mama e é contraindicada em várias outras condições, tais como doença hepática aguda, sangramento genital inexplicado, cancro dependente de estrogénio, hiperplasia endometrial, tromboembolismo, distúrbios da coagulação e porfiria.[123] Assim, a Endocrine Society desaconselha o seu uso prolongado.[122]

Os moduladores seletivos do recetor de estrogénio (SERMs) são uma opção para mulheres que não podem aderir à terapêutica estrogénica. Estes fármacos produzem diferentes efeitos nos tecidos-alvo ao se ligarem e ativarem os recetores de estrogénio intracelulares ER-α e ER-β. Dependendo do SERM, da dose, do subtipo de recetor de estrogénio, do tipo de tecido e da interação com coativadores e correpressores transcricionais, os efeitos fisiológicos podem variar. Assim, eles podem atuar como agonistas, antagonistas ou ter efeitos neutros.[124] O ospemifeno, aprovado pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) para tratar a AVV moderada a severa em mulheres pós-menopáusicas,[125] é a primeira alternativa oral não hormonal aos tratamentos estrogénicos.[101]

## 6. Ospemifeno: uma opção inovadora

### 6.1. Mecanismo de ação

O ospemifeno, um SERM de terceira geração, é um derivado trifeniletileno (figura 3), possuindo uma estrutura semelhante ao tamoxifeno e ao bazedoxifeno, mas diferindo dos mesmos pela ausência do grupo amino.[126]

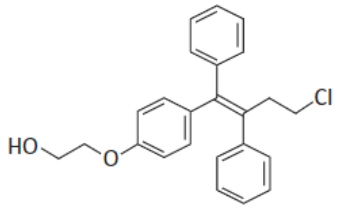



**Figura 3**: Estrutura química do ospemifeno. Adaptado de [125].

Trata-se de um análogo do metabolito hidroxilado do tamoxifeno, representando a procura por um novo SERM com efeitos neutros a antagónicos no endométrio e efeitos antiestrogénicos na mama. O principal mecanismo de ação do ospemifeno é mediado pela ligação a recetores de estrogénio (ER), com afinidade aproximadamente igual para os recetores

ER-α e ER-β. O ER é um membro da superfamília de recetores nucleares de fatores de transcrição ativados por ligandos. Existem três domínios principais dentro do ER: a função de transativação amino-terminal 1 ou AF-1, que é independente de ligando, o domínio de ligação ao ligando carboxil-terminal, composto por 12 α-hélices que possui a função de transativação dependente de ligando 2 ou AF-2 e o domínio de ligação ao DNA localizado centralmente. Uma vez ligado a um ligando, o ER sofre uma mudança de conformação que resulta na dissociação de proteínas de choque térmico que estabilizam o recetor na sua conformação inativa no citoplasma. O recetor então dimeriza-se, transloca-se para o núcleo e liga-se à sua sequência de consenso de DNA dentro dos elementos de resposta ao estrogénio das regiões promotoras dos genes regulados pelo estrogénio. Cada SERM possui um perfil de seletividade único para diferentes tecidos e pode agir como agonista ou antagonista do ER. Esta ação depende da mudança conformacional específica do recetor após a ligação no domínio de ligação ao ligando e da disponibilidade de proteínas co-reguladoras. A ativação transcricional do ER depende da posição da hélice 12. Quando o ER se liga a um agonista, a hélice 12 permite a interação com coativadores e a expressão de genes alvo. Porém, quando o ER se liga a um antagonista, a hélice 12 adota uma conformação inibitória, interrompendo as interações com coativadores e promovendo interações com correpressores, impedindo a transcrição dos genes alvo.[127] Ao exercer um efeito semelhante ao estrogénio, o ospemifeno promove um aumento da maturação celular e a mucificação da mucosa vaginal, restaurando a integridade do tecido vaginal, o pH e revertendo os sintomas da AVV e possivelmente retardando a sua progressão.[128] Ao contrário dos restantes SERMs aprovados, o ospemifeno exerce um forte efeito estrogénico benéfico no epitélio vaginal, uma propriedade que foi notada pela primeira vez durante os ensaios clínicos de Fase I. Foi essa observação que levou ao desenvolvimento deste fármaco para o tratamento da AVV, em vez da osteoporose pós-menopausa e da prevenção do cancro de mama, que eram as indicações originalmente visadas.[127] O ospemifeno atua como um agonista do ER na vagina e no osso e como agonista parcial no útero, apresentando um efeito neutro a antagónico na mama.[129] Para além disso, a presença do átomo de cloro na molécula altera a sua interação com o DNA, prevenindo a formação de aductos, o que o torna potencialmente mais seguro do que outros SERMs em termos de carcinogenicidade.[125]

O ospemifeno é metabolizado pelas enzimas do citocromo P450, mais especificamente pelas isoenzimas CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 e CYP3A4. É principalmente eliminado pela bílis e pelas fezes e em menor quantidade através da urina, em aproximadamente 24 a 26 horas. Quando administrado em jejum, atinge a concentração máxima em 1 a 8 horas, enquanto que se for administrado com alimentos, atinge a concentração máxima dentro de 3 a 4 horas. Assim,

a biodisponibilidade do ospemifeno é aumentada em duas a três vezes pela ingestão de alimentos, pelo que a toma é recomendada junto com alimentos.[130]

**6.2. Eficácia clínica**

A eficácia do ospemifeno em mulheres na pós-menopausa foi apoiada por vários estudos em larga escala com um período de tratamento de 12 e 52 semanas. Uma meta-análise de todos os ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo publicados relatou que o ospemifeno reduziu significativamente as células parabasais em 37,5% e aumentou as células superficiais em 9,2%. Também reduziu significativamente o pH vaginal e as principais queixas de dispareunia.[117] Para além disso, as pacientes tratadas com ospemifeno (60 mg/dia) mostraram melhorias em todos os cinco parâmetros de avaliação visual vaginal (petéquias, palidez, friabilidade, secura vaginal e vermelhidão) após 12 semanas de tratamento. Essas melhorias mantiveram-se após um ano de tratamento, com quase 80% das pacientes tratadas apresentando ausência de sinais de atrofia vaginal, em contraste com cerca de 30% no grupo placebo. Um estudo piloto com 52 mulheres na pós-menopausa revelou que, após 60 dias de tratamento com ospemifeno, houve uma redução significativa na secura, ardor e dispareunia. Um estudo subsequente com 20 mulheres submetidas a cirurgia, revelou que as que foram tratadas com ospemifeno durante uma média de 32 dias demonstraram aumento na espessura do epitélio, no índice de proliferação celular e na quantidade de colagénio na região vulvar. Dois ensaios retrospetivos incluindo mulheres pós-menopáusicas com AVV analisaram a eficácia do ospemifeno na síndrome da bexiga hiperativa e na incontinência urinária, concluindo que este fármaco pode levar a uma redução significativa da urgência e frequência urinária. Para além disso, um estudo retrospetivo demonstrou um efeito positivo na prevenção de infeções do trato urinário, revelando uma diminuição significativa no número de culturas de urina com bacteriúria significativa e episódios de disúria após 6 meses de tratamento.[130]

**6.3. Efeitos benéficos noutros tecidos**

Os ensaios pré-clínicos em animais e clínicos em humanos demonstraram que o ospemifeno tem efeitos benéficos na saúde óssea. Em estudos com animais, o ospemifeno foi capaz de reverter a perda óssea causada pela remoção dos ovários, atuando de forma semelhante ao estrogénio no osso. Num ensaio clínico de fase II, o ospemifeno mostrou reduzir a reabsorção óssea, evidenciada pela diminuição do telopeptídeo de ligação cruzada N-terminal do colagénio tipo 1. Também foram observadas reduções dependentes da dose nos marcadores de formação óssea, como o procolagénio tipos 1C e 1N. A fosfatase alcalina específica do osso, um marcador da atividade dos osteoblastos, também foi reduzida, à semelhança dos tratamentos hormonais e do raloxifeno.[125]

Dados agrupados de mulheres na pós-menopausa demonstraram que as que tomaram ospemifeno 60 mg diariamente durante um ano apresentaram melhorias nos parâmetros lipídicos em comparação com o grupo placebo, sugerindo que o ospemifeno pode mitigar os efeitos negativos da menopausa no perfil lipídico.[131]

Modelos animais com cancro de mama demonstraram que o ospemifeno inibe o crescimento do tumor e não apresenta efeitos estimulantes ou agonistas do estrogénio no tecido mamário, podendo até conferir um efeito quimioprotetor.[129]

**6.4. Perfil de segurança**

Em ensaios clínicos envolvendo mulheres pós-menopáusicas, o ospemifeno não despoletou efeitos adversos na mama, sendo que as mamografias realizadas após 52 semanas de tratamento revelaram-se normais.[125] Embora os dados clínicos disponíveis sejam insuficientes para confirmar os benefícios do ospemifeno no tratamento ou prevenção do cancro da mama, devido à população estudada ser limitada, à curta duração dos estudos e à baixa incidência de cancro de mama nos ensaios realizados, não existem evidências de que aumente o risco. De facto, os dados sugerem que o ospemifeno, à semelhança de outros SERMs, exerce um efeito antiestrogénico na mama e é mais provável que tenha efeitos benéficos do que prejudiciais.[127] O ospemifeno não foi associado a aumentos clinicamente significativos na espessura endometrial ou a patologias endometriais relevantes. Uma meta-análise mostrou que a espessura endometrial após 52 semanas de tratamento estava abaixo do limite clínico de 4 mm.[132] No entanto, a segurança a longo prazo permanece incerta.[125] Foi demonstrado que os SERMs aumentam o risco de TEV em aproximadamente 2 vezes. Uma análise post-hoc de seis ensaios de fase II e fase III revelou que a incidência de eventos cardiovasculares, como TVP, acidentes vasculares cerebrais e hemorragias cerebrais, foi muito baixa, tanto no grupo tratado com ospemifeno (0,3%) como no grupo placebo (0,1%). Outra análise post-hoc de cinco ensaios controlados por placebo mostrou que o tratamento com ospemifeno até um ano reduz os níveis de fibrinogénio, um fator de risco para doença arterial coronária e TEV, e, de maneira semelhante aos estrogénios orais, aumenta o colesterol HDL e reduz o colesterol LDL.[133] As reações adversas emergentes do tratamento mais comuns na dose de 60 mg foram ondas de calor (7,5% vs 2,6% placebo), corrimento vaginal (3,8% vs 0,3% placebo) e espasmos musculares (3,2% vs 0,9% placebo).[123,127] No entanto, esses efeitos não foram graves o suficiente para levar à descontinuação.[125]

A segurança de utilização do ospemifeno juntamente com estrogénios ou outros SERMs não foi estudada, não sendo recomendada a toma concomitante destas duas terapêuticas. O fluconazol, sendo um inibidor moderado da CYP3A4 e da CYP2C9 e um inibidor forte da CYP2C19

é capaz de inibir o metabolismo do ospemifeno, aumentando a exposição ao mesmo, pelo que se recomenda especial precaução na administração concomitante destes dois medicamentos. O cetoconazol, um inibidor forte do CYP3A4 e inibidor moderado da glicoproteína-P, também é capaz de aumentar a concentração plasmática do ospemifeno. No entanto, esse aumento não é considerado clinicamente significativo, dada a variabilidade farmacocinética inerente do ospemifeno. Assim, deve-se evitar a coadministração do ospemifeno com inibidores potentes/moderados da CYP3A4 em metabolizadores fracos da CYP2C9. Já a rifampicina, um potente indutor das enzimas CYP3A4/CYP2C9, diminuiu a concentração plasmática do ospemifeno em 58%. Assim, a administração concomitante de ospemifeno com indutores potentes destas enzimas, tais como carbamazepina, fenitoína, hipericão e rifabutina, pode diminuir a sua eficácia. Este fármaco inibe o transportador catiónico orgânico (OCT) e a glucuronidação, podendo aumentar as concentrações de medicamentos como metformina, aciclovir, ganciclovir e oxaliplatina, e afetar a farmacocinética de medicamentos metabolizados pela UGT1A3 e UGT1A9. Devido à sua natureza lipofílica e características de absorção, recomenda-se precaução e monitorização ao combinar ospemifeno com orlistato, devido ao risco de interações e redução da eficácia do ospemifeno.[123,125]

**7. Conclusão**

O impacto que os sintomas da AVV desempenham na qualidade de vida das mulheres pós-menopáusicas pode ser percebido durante uma série de atendimentos, onde as queixas eram frequentes e o desânimo face às terapêuticas estrogénicas era notório, quer pela ausência de eficácia notada, quer pelo inconviente da administração ou pelos efeitos secundários. Para além disso, várias mulheres abusam do uso de cremes vaginais com antifúngicos para tratar o prurido (consequência da secura), no entanto, não é de todo adequado, uma vez que apenas proporciona o alívio por se tratar de um creme e a longo prazo povoca resistências, sendo importante educar as mulheres pós-menopáusicas relativamente a esta temática. Entre as opções terapêuticas disponíveis, o ospemifeno está associado a uma grande melhoria na qualidade de vida, sendo que as mulheres tratadas com este fármaco apresentam maior satisfação, notam o medicamento como sendo mais eficaz, apresentam maior adesão e maior disposição para cumprir o tratamento a longo prazo. Tal pode ser atribuído à sua administração oral que torna a toma mais fácil , evitando aplicações confusas e desconfortáveis, aos efeitos diretos na fisiologia vaginal (em vez de agir apenas sobre os sintomas) e à menor incidência de efeitos adversos.[132] Concluindo, o ospemifeno representa uma evolução no tratamento da AVV em mulheres pós-menopáusicas, ajudando a reduzir os sintomas e as consequências desta condição.

## Tema 2 – Fotossensibilidade medicamentosa: fármacos responsáveis e implicações na saúde

### 1. Introdução

As reações de fotossensibilidade são a terceira reação adversa cutânea mais comum a medicamentos[134], representando até 8% desses casos.[135] Atualmente, observa-se um aumento constante da ocorrência de fotossensibilidade, que pode ser atribuído à exposição solar excessiva, à valorização estética do bronzeado e ao crescente número de substâncias fotossensibilizantes.[136] As classes farmacoterapêuticas mais frequentemente envolvidas são os AINEs e os antibióticos.[137] Além dessas, outras classes também envolvidas incluem antifúngicos, anti-hipertensivos, antidislipidémicos, antiarrítmicos, contracetivos hormonais, antineoplásicos e psicotrópicos.[137,138] Embora mais de 300 medicamentos sejam conhecidos por causar fotossensibilidade[139], estas reações são frequentemente subnotificadas e subdiagnosticadas uma vez que, tanto as pessoas afetadas como os profissionais de saúde, associam-nas à exposição solar excessiva ou a condições dermatológicas mais comuns.[140] Portanto, é essencial estabelecer essa relação de modo a adotar medidas preventivas adequadas.[138]

### 2. Fotossensibilidade como reação adversa a medicamentos

A fotossensibilidade induzida por medicamentos (FIM) representa uma reação cutânea anormal à luz em indivíduos que, na ausência do fármaco, suportariam o mesmo nível de fotoexposição.[141] As moléculas fotossensíveis partilham algumas características, tais como estrutura tricíclica, estabilização por ressonância, substituintes de halogénio e heteroátomos, presença de ligações duplas insaturadas e peso molecular relativamente baixo. A radiação UVA é a principal responsável pelas reações de FIM, devido à sua penetração mais profunda na pele. A radiação UVB e a luz visível estão envolvidas com menos frequência.[142] Exceções a essa regra incluem diuréticos tiazídicos, quinidina e todos os bloqueadores dos canais de cálcio, que são medicamentos mais frequentemente ativados pela radiação UVB.[143] A luz artificial, como a utilizada em lâmpadas UV em ambientes estéticos, terapêuticos ou ocupacionais, também pode estar envolvida.[141]

### 3. Tipos de reações de fotossensibilidade

#### 3.1. Reações fototóxicas

A fototoxicidade é o resultado de dano celular direto causado por um mecanismo inflamatório não imunológico, que é iniciado por um agente fototóxico e subsequente irradiação.[144] As reações fototóxicas são as reações de fotossensibilidade mais comuns e podem ocorrer em qualquer pessoa exposta ao agente fototóxico e à radiação, desde que a dose de ambos ultrapasse um limite crítico.[143] Para além do efeito dose-dependente, outras

características típicas destas reações são o seu aparecimento após a primeira exposição a um fotossensibilizador e a sua ocorrência minutos a horas após a exposição à radiação[136], sem surtos ou reações cruzadas em exposições posteriores.[145] Os medicamentos de ação sistémica são os que apresentam maior fototoxicidade para os mastócitos e células endoteliais da derme.[134]

Quando um cromóforo na pele absorve energia da radiação, entra num estado excitado e instável, o que pode desencadear fototoxicidade, seja ela dependente ou independente de oxigénio. Na fototoxicidade dependente de oxigénio, o cromóforo excitado retorna ao estado fundamental, gerando radicais livres e espécies reativas de oxigénio (ROS), que danificam lípidos, aminoácidos e o DNA.[139] Isto ativa vias de sinalização e inflamação, resultando numa resposta inflamatória exagerada, podendo levar a danos e morte celular.[146] Na fototoxicidade independente de oxigénio, o cromóforo excitado liga-se a macromoléculas celulares ou transfere eletrões, causando danos que variam conforme a sua solubilidade lipídica: os hidrofílicos afetam as membranas, enquanto os lipofílicos se difundem pela célula e danificam os componentes intracelulares.[139]

As manifestações clínicas das reações fototóxicas podem surgir entre 30 minutos a 24 horas após a exposição à radiação, variando conforme o tipo de fotossensibilizante. Geralmente, manifestam-se como queimaduras solares exacerbadas, com eritema, prurido, ardor e edema e, em casos graves, vesículas. Tipicamente surgem somente nas zonas cutâneas expostas à radiação, com linhas de demarcação bem definidas na pele coberta pelo vestuário.[140] A longo prazo podem causar hiperpigmentação e telangiectasias. Manifestações raras incluem pseudoporfiria, pelagra e foto-onicólise.[143] A pseudoporfiria apresenta sintomas semelhantes aos da porfiria cutânea, como prurido, edema e bolhas, mas não resulta de uma deficiência enzimática na via do heme.[146] A pelagra é causada pela deficiência de niacina e do seu precursor, o triptofano, e manifesta-se por diarreia, demência e dermatite.[135] A foto-onicólise é uma condição em que ocorre a separação entre a unha e o leito ungueal após exposição à radiação UV, iniciando com dor localizada, seguida por eritema sob a unha e, eventualmente, onicólise.[147]

### 3.2. Reações fotoalérgicas

Uma reação fotoalérgica traduz-se numa reação de hipersensibilidade tipo IV (retardada) imunomediada.[134] Neste tipo de reação, a energia do fotão converte o fármaco num fotoproduto instável, que se liga a um peptídeo endógeno, formando um antigénio. As células dendríticas captam esse antigénio e apresentam-no às células T nos gânglios linfáticos.[141] No contacto subsequente com o fotoantigénio, as células T de memória transformam-se em células T efetoras, libertando IFN-γ, provocando a morte dos queratinócitos e atraindo macrófagos, células *Natural Killer* (NK) e mastócitos, que libertam substâncias inflamatórias.[136] Ao contrário

das reações fototóxicas, as reações fotoalérgicas são mais raras e requerem apenas uma pequena dose do fármaco e mínima exposição solar. Estas reações envolvem um mecanismo imunológico, exigindo uma sensibilização prévia ao agente fotossensibilizante, o que significa que os sintomas não aparecem na primeira exposição[148], mas sim entre 24 a 72 horas em exposições subsequentes.[140] Existe ainda a possibilidade de reações cruzadas, onde a sensibilização inicial ocorre devido a uma molécula semelhante ao fotossensibilizante.[136] As reações fotoalérgicas geralmente manifestam-se como erupções eczematosas e pruriginosas nas áreas expostas ao sol, podendo espalhar-se para regiões não expostas. Em casos graves, pode ocorrer eritema, vesículas, inchaço e exsudação, com a possibilidade de evoluir para dermatite actínica crónica.[140] As reações liquenoides são um subtipo que se apresenta como eritema violáceo escamoso ou pápulas violáceas com estrias de Wickham. O eritema multiforme também é frequentemente causado por fármacos, aparecendo como erupções polimórficas de distribuição simétrica com propensão para locais acrais.[135] Alguns casos de lúpus eritematoso subagudo ou crónico têm sido associados a fármacos fotossensíveis, especialmente em pacientes que possuem anticorpos anti-Ro, já que certos medicamentos podem aumentar a expressão do antigénio Ro na membrana dos queratinócitos, facilitando assim o desenvolvimento de citotoxicidade mediada por anticorpos.[149] A fotoalergia induzida por agentes sistémicos é bastante rara. Os medicamentos de uso tópico tendem a causar mais danos aos queratinócitos, uma vez que se acumulam em concentrações mais elevadas na camada epidérmica. No entanto, um paciente sensibilizado a um alergénio tópico pode desenvolver fotoalergia após toma sistémica desse mesmo alergénio.[144]

## 4. Principais fármacos fotossensibilizantes

### 4.1. Anti-inflamatórios não esteroides

Os AINEs, amplamente utilizados pelas suas propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas, estão entre as principais causas de FIM.[144] O naproxeno e o piroxicam são os mais frequentemente associados a erupções fototóxicas, afetando milhões de pessoas devido ao seu uso generalizado e disponibilidade sem receita médica. Enquanto que as reações dermatológicas associadas ao piroxicam incluem erupções vesiculobolhosas, eczematosas e liquenoides, o naproxeno induz mais frequentemente pseudoporfiria.[150] A benzidamina pode causar queilite e fotodermatite na região do queixo quando em contacto com a mucosa oral, assim como provocar lesões em áreas distantes devido à sua absorção sistémica.[137,141] O cetoprofeno é responsável por 82% das reações de fotoalergia associadas a AINEs tópicos, manifestando-se como edema, bolhas, dermatite ou eritema multiforme.[138] A sua estrutura química, que contém uma benzofenona, favorece reações cruzadas com outros

derivados do ácido propiónico, como o ácido tiaprofénico e suprofeno. Outros medicamentos, como o fenofibrato e a amiodarona podem reagir de forma cruzada devido à presença de um radical similar à benzofenona.[138,149] Para o ibuprofeno, foi demonstrado que ele causa hemólise fototóxica dependente da dose após irradiação UVA.[136] O diclofenac, outro AINE comumente usado, tem sido associado a dermatite fotoalérgica, com reações cruzadas relatadas com aceclofenac tópico.[138]

**4.2. Antibacterianos**

Os antibacterianos relacionados à FIM são as tetraciclinas, fluoroquinolonas, β-lactâmicos, antituberculosos e derivados da sulfonamida.[136] As tetraciclinas, devido à presença de um grupo naftaceno parcialmente hidrogenado e de uma área com elevada densidade eletrónica absorvem facilmente a radiação eletromagnética, gerando radicais de oxigénio singleto, que resultam em danos celulares. Supõe-se que as reações fototóxicas associadas às tetraciclinas ocorram devido à interação do medicamento com biopolímeros de melanina e a sua acumulação em tecidos pigmentados.[151] Foi constatado que as reações fototóxicas ocorrem mais frequentemente com o uso de demeclociclina, considerado o fotossensibilizador mais forte deste grupo, e com a doxiciclina.[136] Os sintomas comuns de fotossensibilidade com estes medicamentos incluem queimaduras solares, com possíveis pápulas e bolhas, podendo eventualmente ocorrer foto-onicólise.[139] As fluoroquinolonas geralmente provocam reações fototóxicas, mas há relatos na literatura de reações foto-alérgicas associadas à lomefloxacina e à ofloxacina. As fluoroquinolonas com um halogénio na posição 8, como a esparfloxacina, lomefloxacina e clinafloxacina, são consideradas as mais fototóxicas[152], pois sob radiação UVA sofrem fotodesalogenação na posição 8, formando catiões altamente reativos, que podem reagir com o oxigénio, gerando quinona-imina e peróxido de hidrogénio. O peróxido de hidrogénio, por sua vez, contribui para a formação de radicais hidroxilo através da reação de Fenton.[136] Em contraste, a presença de um grupo metoxi nesta posição aumenta a fotoestabilidade da gatifloxacina e da moxifloxacina.[138] As manifestações clínicas da fototoxicidade característica desta classe incluem erupções bolhosas, pseudoporfiria e porfiria cutânea tardia.[152] Os β-lactâmicos relacionados à fotossensibilidade são a ceftazidima e a cefotaxima. A ceftazidima aumenta a suscetibilidade à queimadura solar e a cefotaxima causa telangiectasia fotodistribuída. Os agentes antituberculosos que induzem fotossensibilidade são a isoniazida e a pirazinamida. A toma de isoniazida está relacionada com erupções liquenoides fotossensíveis. A pirazinamida causa erupções cutâneas maculopapulares eritematosas com edema generalizado em áreas expostas ao sol. Entre os derivados de sulfonamida, reações de fotossensibilidade foram relatadas para sulfametoxazol, dapsona e sulfassalazina. A dapsona

induz lesões eritematosas, pruriginosas e papulovesiculares em áreas expostas ao sol e a sulfassalazina demonstrou causar hiperpigmentação difusa.[136]

### 4.3. Antifúngicos

Alguns antifúngicos conhecidos por causar fotossensibilidade incluem voriconazol, itraconazol, cetoconazol, terbinafina e griseofulvina.[138] O voriconazol, utilizado no tratamento de infeções fúngicas severas, está associado a reações de fotossensibilidade, bem como fotoenvelhecimento e cancro de pele, devido ao seu metabolito ativo, N-óxido, que absorve radiação UVA e UVB. As manifestações clínicas das reações causadas pelo voriconazol incluem geralmente eritema e queimadura solar, bem como possível queilite, fotoonicólise e pseudoporfiria.[139] O itraconazol induz uma placa eritematosa com pápulas e vesículas em áreas expostas ao sol. A aplicação tópica de cetoconazol e a exposição à radiação UVA induz dermatite de contato fotoalérgica. A terbinafina, um derivado da alilamina, demonstrou induzir lúpus eritematoso cutâneo subagudo.[136] Da mesma forma, a fototoxicidade provocada pela griseofulvina pode agravar o quadro de lúpus eritematoso.[152]

### 4.4. Anti-hipertensivos

Os anti-hipertensivos mais associadas a FIM são os diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio e antagonistas dos recetores da angiotensina. Entre os diuréticos, a hidroclorotiazida é o mais frequentemente associado a fotossensibilidade[139], manifestando-se como queimaduras solares exacerbadas, erupções eczematosas e liquenoides e discromia. Notavelmente, a fotossensibilidade eczematosa crónica pode persistir por meses ou anos após a interrupção do medicamento. A furosemida, outro diurético, também é causadora de fototoxicidade, provocando erupções cutâneas bolhosas.[142] Estes fármacos compartilham um substituinte aromático de cloro que sob radiação UVA sofre fotodescloração, contribuindo para a produção de radicais livres, que causam danos em lípidos, proteínas e DNA.[139,142] A indapamida, um diurético semelhante à tiazida, demonstrou induzir fotoonicólise.[136] Entre os bloqueadores dos canais de cálcio, a amlodipina e a nifedipina estão associadas ao desenvolvimento de telangiectasia facial em áreas expostas à luz, enquanto o diltiazem pode causar hiperpigmentação e dermatite fotoalérgica. Reações cruzadas são comuns entre diferentes bloqueadores dos canais de cálcio. Por fim, o valsartan, um antagonista do recetor da angiotensina, foi relatado como causador de erupções cutâneas pruriginosas em áreas expostas à luz.[139]

### 4.5. Antiarrítmicos

A amiodarona, usada em arritmias supraventriculares e ventriculares[150], está associada a fototoxicidade em 25-75% dos pacientes.[136] Este fármaco e o seu metabolito ativo, desetilamiodarona, acumulam-se na pele, especialmente em áreas pigmentadas e são armazenados em lisossomas secundários associados à lipofuscina, após fagocitose pelos macrófagos presentes na derme. A exposição solar durante o tratamento pode causar eritema, e queimaduras solares exacerbadas, além de hiperpigmentação e pseudoporfiria. Estas manifestações tendem a desaparecer após a interrupção do tratamento.[139]

### 4.6. Antidislipidémicos

As estatinas, usadas para reduzir o colesterol, têm sido ocasionalmente associadas a reações de fotossensibilidade.[136,139] A atorvastatina pode causar fototoxicidade, manifestando-se como eritema edematoso em áreas expostas ao sol, devido à conversão num fotoproduto semelhante ao fenantreno, que gera radical oxigénio singleto. A sinvastatina e a pravastatina demonstraram induzir eritema multiforme fotodistribuído[152], e a sinvastatina dermatite actínica crónica. O fenofibrato, usado para tratar a hipertrigliceridemia, apresenta um alto potencial de fotoalergia devido ao seu metabolito, o ácido fenofíbrico, que induz a produção de prostaglandinas por fibroblastos e queratinócitos em resposta à radiação UVA. Clinicamente, a fotoalergia ao fenofibrato manifesta-se como erupções eritematosas, liquenoides, eczematosas ou papulovesiculares. Para além disso, o fenofibrato pode causar fototoxicidade, incluindo fotohemólise, fotoperoxidação lipídica e danos no DNA.[136]

### 4.7. Psicotrópicos

Quase todos os antipsicóticos fenotiazínicos são fotossensibilizadores fortes, com destaque para a clorpromazina, frequentemente associada à fotossensibilidade, e outras como a tioridazina, a flufenazina e a perfenazina. A clorpromazina e a tioridazina podem causar tanto reações fototóxicas como dermatite de contato fotoalérgica, levando à hiperpigmentação em áreas expostas ao sol quando usadas em altas dosagens durante um longo período. Foram documentadas reações cruzadas entre a clorpromazina e outras fenotiazinas. O flupentixol pode provocar erupções alérgicas eritematosas, enquanto a olanzapina e a clozapina, embora menos potentes, foram associadas a foto-onicólise e dermatite fotossensível, respetivamente.[138] Nos antidepressivos, vários grupos têm sido associados a fotossensibilidade. Dentro dos antidepressivos tricíclicos, a imipramina pode provocar descoloração da pele, enquanto a clomipramina tem sido associada à indução de reações fotoalérgicas. Entre os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, como a paroxetina, fluvoxamina, fluoxetina, sertralina e escitalopram, foram relatadas reações que incluem pustulose exantemática, erupção

eczematosa, eritema e edema difusos, pigmentação castanho-escura e eritema pruriginoso acompanhado de infiltrações e bolhas. O inibidor da monoaminaoxidase fenelzina e o inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina venlafaxina também demonstraram potencial fotossensibilizante.[136] No grupo dos benzodiazepínicos, o alprazolam pode causar eritema pruriginoso, e o clordiazepóxido está associado a erupções eczematosas fotoalérgicas. [138]

**4.8. Antineoplásicos**

Vários antineoplásicos estão associados a reações de fotossensibilidade.[142] Entre os antimetabolitos, o fluorouracilo tem potencial fotossensível quando exposto à radiação UVB, levando à formação de espécies reativas, à foto-oxidação de proteínas e à fotoadição com aminoácidos, causando queimaduras solares exacerbadas, hiperpigmentação, reações polimórficas semelhantes a erupções luminosas e reações fotoalérgicas.[136] O tegafur, a capecitabina (pró-fármaco do fluorouracilo menos fotossensibilizante) e a dacarbazina também causam reações liquenoides e eczematosas fotoinduzidas.[142] Os agentes antimitóticos, como os taxanos (ex:paclitaxel) têm sido associados a erupção cutânea fotodistribuída, eritema, hiperpigmentação e fotoonicólise. Outros agentes conhecidos desta classe, incluindo a doxorrubicina, também são responsáveis por provocar reações de fotossensibilidade.[137] O vemurafenib, usado no tratamento do melanoma, provoca reações fototóxicas numa elevada percentagem de pacientes.[142] As suas características hidrofóbicas sugerem que a sua fototoxicidade pode estar associada a danos nas membranas celulares, comprometendo os mecanismos de reparação do DNA. O vemurafenib provoca queimadura solar imediata após exposição à radiação UV (especialmente UVA), podendo ocorrer edema.[139] No entanto, esses sintomas desaparecem rapidamente após a interrupção do medicamento.[153]

**4.9. Antirretrovíricos**

Pacientes com HIV podem apresentar várias erupções fotossensíveis, tornando difícil isolar o papel dos antirretrovíricos nessas condições.[152] O efavirenz demonstrou causar fotoalergia, resultando em eritema edematoso e pruriginoso. O tenofovir está também associado a reações fotoalérgicas que se apresentam como eritema e placas hiperpigmentadas.[136]

**4.10. Anti-maláricos**

A quinina e a quinidina podem causar reações fotoalérgicas e fototóxicas. A quinina pode causar dermatose fotossensível persistente, incluindo edema, eczema, lesões liquenoides e foto-onicólise.[152] A quinidina, por sua vez, pode induzir dermatite de contato fotoalérgica com placas eczematosas e queilite.[136] Embora a cloroquina e a hidroxicloroquina sejam usadas como

fotoprotetoras em condições fotossensíveis, há relatos raros de reações fotoalérgicas e fototóxicas com erupções pruriginosas e hiperpigmentação, que geralmente desaparecem após a interrupção do tratamento.[152]

### 4.11. Retinoides

Os retinoides são comumente usados no tratamento de condições como acne severa e psoríase, estando disponíveis tanto em formulações tópicas como orais.[139] Embora sejam frequentemente associados à fotossensibilidade, faltam evidências que apoiem essa afirmação, especialmente para a isotretinoína.[152] Para além disso, os retinoides, ao estimularem a renovação celular, causam efeitos colaterais a nível cutâneo, tais como ressecamento, descamação e irritação, tornando assim a pele mais vulnerável e reativa à radiação, o que pode ser confundido com uma reação de fotossensibilidade.[154]

### 4.12. Contracetivos hormonais

Embora o estrogénio e a progesterona sejam reconhecidos como agentes fotossensíveis, existem apenas alguns relatos de casos na literatura sobre reações fotoalérgicas e fototóxicas causadas por contracetivos hormonais.[155] Alguns casos documentaram lesões cutâneas eritematosas e com vesículas após o uso de contracetivos orais combinados contendo etinilestradiol e diferentes progestinas, como levonorgestrel e desogestrel. Reações semelhantes ocorreram com um adesivo contracetivo e reapareceram quando a paciente trocou para uma pílula com etinilestradiol, sugerindo que este foi o provável causador.[152]

### 4.13. Antiácidos e antiulcerosos

A ranitidina, quando exposta à radiação UVB, pode causar erupções edematosas e eritematosas, com pápulas e vesículas. O esomeprazol, por sua vez, está associado à fotoalergia, manifestando-se como manchas eritematosas, escamosas e pruriginosas nas áreas expostas ao sol, podendo evoluir para úlceras.[136] Notavelmente, as reações cutâneas associadas ao esomeprazol foram resolvidas após a interrupção do medicamento e não reapareceram quando o paciente iniciou a ranitidina, indicando baixo potencial de reatividade cruzada entre essas classes de medicamentos.[152]

### 4.14. Anti-diabéticos

A metformina, frequentemente usada no tratamento da diabetes mellitus tipo 2, está associada a erupções eritematosas e eczematosas fotossensíveis. A glibenclamida, uma sulfonilureia hipoglicemiante, pode provocar fotodermatite eczematosa. Já a sitagliptina, um inibidor da dipeptidil peptidase-4, foi associada a uma erupção fotossensível prolongada num único paciente.[152]

**5. Fotocarcinogénese induzida pelo uso prolongado de fármacos fotossensibilizantes**

O uso prolongado de medicamentos com propriedades fotossensibilizantes, aliado à exposição solar, pode aumentar o risco de cancro de pele. Como mencionado anteriormente, ao interagir com a radiação, esses fármacos originam radicais livres que causam danos celulares e cromossómicos, resultando em fotogenotoxicidade e fotomutagenicidade, fatores que contribuem para a fotocarcinogénese. Os psoralenos, um tipo de furanocumarinas, apresentam a evidência mais robusta de efeitos fotocarcinogénicos, sendo associados a um aumento do risco de carcinoma espinocelular (CEC), carcinoma basocelular (CBC) e melanoma em estudos em modelos animais e humanos. Outros medicamentos com potencial aumentado de cancro de pele incluem AINEs, fluoroquinolonas, diuréticos tiazídicos, tetraciclinas, amiodarona, azatioprina, vemurafenib e voriconazol.[136] Estudos observacionais demonstraram que os diuréticos estão consistentemente associados a um aumento no risco de CBC e CEC. No caso dos bloqueadores dos canais de cálcio, a evidência é mista, com alguns estudos sugerindo uma associação com melanoma e outros não encontrando associação significativa com CEC. As estatinas apresentam conclusões variadas, com alguns estudos sugerindo um risco modesto de carcinoma. Um estudo na Holanda indicou que AINEs derivados do ácido propiónico estão associados a um aumento do risco de melanoma. O vemurafenib está associado a um aumento na prevalência de CEC, com 18% dos pacientes numa meta-análise de ensaios clínicos apresentando CEC, sendo 16% desses casos de alto grau. Embora alguns antibióticos tenham sido relacionados ao cancro de pele, a evidência é limitada, à exceção das tetraciclinas, nais quais se observa um aumento do risco de CBC em até 11%.[148] O voriconazol também foi associado a um aumento do risco de CEC, mas mais estudos são necessários para confirmar essa relação.[156]

**6. Tratamento, prevenção e aconselhamento**

A abordagem para lidar com a FIM envolve a identificação e a eliminação do agente causador, o tratamento dos sintomas e a adoção de medidas preventivas. Nas reações fototóxicas, se o medicamento for essencial, os efeitos podem ser minimizados ao reduzir a dose ou a exposição à radiação, sendo tratadas como queimaduras solares com compressas frias, emolientes e analgésicos orais. Corticosteroides tópicos podem ser usados, enquanto anestésicos tópicos devem ser evitados devido ao risco de dermatite alérgica. Em casos de hiperpigmentação pós-inflamatória, tratamentos como hidroquinona e retinoides tópicos podem ser eficazes. Já as reações fotoalérgicas não estão relacionadas com a dose e exigem a interrupção permanente do medicamento, substituindo-o por alternativas terapêuticas. O tratamento é semelhante ao da dermatite de contato alérgica, incluindo corticosteroides

tópicos para reduzir o prurido e a inflamação e, se necessário, corticosteroides sistémicos e anti-histamínicos.[140] A principal prevenção é evitar a exposição solar. Quando isso não é possível, é essencial usar proteção solar eficaz, que proteja tanto contra a radiação UVB como UVA, aplicado antes da exposição e reaplicado a cada hora. Roupas protetoras, chapéus de abas largas e óculos de sol são recomendados.[135] Importa ainda reforçar que a FIM pode ocorrer também através de vidros em qualquer altura do ano, uma vez que estes são capazes de filtrar a radiação UVB, mas não a UVA, e que luzes UV presentes em ambientes estéticos, terapêuticos ou ocupacionais também podem estar implicadas. Outra estratégia que poderá ser implementada consiste na administração do fármaco à noite, casos isso seja possível.[139]

**7. Conclusão**

A FIM representa um desafio clínico relevante, especialmente em doentes polimedicados que se expõem bastante à radiação. A identificação precoce e a gestão adequada destas reações são essenciais para evitar complicações graves, como fotodermatoses e cancro de pele. Neste contexto, o farmacêutico comunitário desempenha um papel fundamental na educação dos pacientes quanto aos riscos e necessidade de medidas preventivas, assim como na monitorização e gestão de reações adversas relacionadas com a FIM. Por este motivo, o farmacêutico deve estar bem informado relativamente aos diferentes tipos de reações, as manifestações clínicas associadas, assim como os medicamentos que as podem desencadear.

## Conclusão global

Findado o estágio curricular, apercebo-me que foi uma experiência deveras desafiante, mas ao mesmo tempo gratificante. A experiência adquirida proporcionou-me uma visão mais clara sobre o papel do farmacêutico, reforçando a responsabilidade que este tem em garantir a segurança e o bem-estar dos pacientes. Cada desafio enfrentado e cada conquista alcançada contribuíram significativamente para o meu crescimento pessoal e profissional, preparando-me para atuar de forma ética, competente e comprometida enquanto farmacêutica. A oportunidade de realizar o estágio em duas áreas diferentes de atuação farmacêutica, em dois países distintos, trouxe também uma enorme riqueza ao meu percurso.

O estágio no Hospital Universitário e Politécnico La Fe representou uma oportunidade única e uma experiência verdadeiramente enriquecedora. O facto de ter estagiado num hospital tão prestigiado em espanha permitiu-me perceber as diferenças em relação ao sistema de saúde português e a notável valorização do farmacêutico. Para além disso, foi possível expandir os meus conhecimentos ao envolver-me nas mais variadas áreas de atuação do farmacêutico hospitalar, quer a nível do acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes hospitalizados, quer na dispensa de medicamentos de uso hospitalar, até à manipulação de medicamentos, nomeadamente oncológicos, que exige uma elevada responsabilidade.

O estágio na farmácia Castro Mendes trouxe-me um grande ensinamento relativamente à responsabilidade que a profissão de farmacêutico comunitário exige, já que representa o primeiro profissional a quem o utente recorre para esclarecer as dúvidas relativas à sua saúde. Assim, pude compreender que o papel do farmacêutico vai muito além da dispensa de medicamentos, estendendo-se em muito à recomendação de outros produtos de saúde e esclarecimento de questões relacionadas às mais diversas patologias e tratamentos, pelo que a formação contínua revelou ser imprescindível. Este estágio também me permitiu entender melhor a dinâmica do atendimento ao público e a importância da comunicação eficaz. Comunicar com o utente de forma clara e empática não só facilita a compreensão do tratamento por parte do mesmo, como também fortalece a relação de confiança entre o farmacêutico e o utente, que permite que esta profissão se torne tão gratificante.

Este relatório vai além de ser apenas um registo das atividades realizadas, é um reflexo da aprendizagem contínua e do empenho essencial para alcançar a excelência na área da saúde. Termino esta experiência com a convicção de que estou mais preparada para contribuir para a promoção da saúde pública junto da sociedade, levando comigo as valiosas lições adquiridas e o desejo constante de aperfeiçoamento.

## Bibliografia


1. Rusz, C.-M., Ősz, B.-E., Jîtcă, G., Miklos, A., Bătrînu, M.-G., & Imre, S. (2021). Off-Label Medication: From a Simple Concept to Complex Practical Aspects. International Journal of Environmental Research and Public Health, 18(19), 10447. https://doi.org/10.3390/ijerph181910447
2. Ministerio de Sanidad y Política Social. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del Estado. 2009; Jul. Disponível em: https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2009-12002
3. Justiz Vaillant, A. A., Goyal, A., Bansal, P., & Varacallo, M. (2020). Systemic Lupus Erythematosus.PubMed;StatPearlsPublishing.https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535405/
4. Ameer, M. A., Chaudhry, H., Mushtaq, J., Khan, O. S., Babar, M., Hashim, T., Zeb, S., Tariq, M. A., Patlolla, S. R., Ali, J., Hashim, S. N., & Hashim, S. (2022). An Overview of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Pathogenesis, Classification, and Management. Cureus. https://doi.org/10.7759/cureus.30330
5. Musa, R., Brent, L. H., & Qurie, A. (2020). Lupus Nephritis. PubMed; StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499817/
6. Katarzyna, P.-B., Wiktor, S., Ewa, D., & Piotr, L. (2023). Current treatment of systemic lupus erythematosus: a clinician's perspective. Rheumatology International, 43(8), 1395–1407. https://doi.org/10.1007/s00296-023-05306-5
7. Liu, Z., Cheng, R., & Liu, Y. (2022). Evaluation of anifrolumab safety in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis and systematic review. Frontiers in Immunology, 13. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.996662
8. FICHA TECNICA SAPHNELO 300 MG CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION. Cima.aemps.es. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211623001/FT_1211623001.html
9. Bui, A., & Sanghavi, D. (2022). Anifrolumab. PubMed; StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555979/
10. Jayne, D., Rovin, B., Mysler, E., Furie, R., Houssiau, F., Trasieva, T., Knagenhjelm, J., Schwetje, E., Tang, W., Tummala, R., & Lindholm, C. (2023). Anifrolumab in lupus nephritis: results from second-year extension of a randomised phase II trial. Lupus Science & Medicine, 10(2), e000910. https://doi.org/10.1136/lupus-2023-000910

11. Agency for Healthcare Research and Quality. (2019, September 7). The Pharmacist's Role in Medication Safety. Ahrq.gov. https://psnet.ahrq.gov/primer/pharmacists-role-medication-safety [Acedido a 19 de março, 2024]
12. Pichini, S., Annagiulia Di Trana, Garcia-Algar, O., & Francesco Paolo Busardò. (2023). Editorial: Drug-drug interactions in pharmacology. Frontiers in Pharmacology, 14. https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1155738
13. DrugBank. (2005, June 13). Amitriptyline. Go.drugbank.com. https://go.drugbank.com/drugs/DB00321 [Acedido a 21 de março, 2024]
14. Amit Thour, & Raman Marwaha. (2023, July 18). Amitriptyline. Nih.gov; StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537225/
15. Obata, H. (2017). Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. International Journal of Molecular Sciences, 18(11). https://doi.org/10.3390/ijms18112483
16. P. Honore, & M.F. Jarvis. (2007). Acute and Neuropathic Pain. In John B. Taylor & David J. Triggle (Eds.), Comprehensive Medicinal Chemistry II (p. 339). ISBN: 9780080450445
17. Azzouz, A., & Preuss, C. V. (2020). *Linezolid*. PubMed; StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539793/
18. DRUGBANK. (2005, June 13). Linezolid. Go.drugbank.com. https://go.drugbank.com/drugs/DB00601 [Acedido a 21 de março, 2024]
19. Amitriptyline Drug Interactions. (n.d.). Drugs.com. https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=168-0
20. Simon, L. V., & Keenaghan, M. (2019, June 4). Serotonin Syndrome. Nih.gov; StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482377/
21. Foong, A.-L., Grindrod, K. A., Patel, T., & Kellar, J. (2018). Demystifying serotonin syndrome. Canadian Family Physician Medecin de Famille Canadien, 64(10), 720–727. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6184959/
22. Knowing how clinicians make real-world decisions about drug-drug interactions can improve patient safety. (n.d.). Regenstrief Institute. https://www.regenstrief.org/article/how-clinicians-make-real-world-decisions-about-drug-drug-interactions/ [Acedido a 22 de março, 2024]
23. Lan, S.-H., Lin, W.-T., Chang, S.-P., Lu, L.-C., Chao, C.-M., Lai, C.-C., & Wang, J.-H. (2019). Tedizolid Versus Linezolid for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. Antibiotics, 8(3), 137. https://doi.org/10.3390/antibiotics8030137

24. Linezolid and Tedizolid - Infectious Diseases. (n.d.). MSD Manual Professional Edition. https://www.msdmanuals.com/professional/infectious-diseases/bacteria-and-antibacterial-drugs/linezolid-and-tedizolid
25. Miguel Salavert Lletí, Garcia-Bustos, V., Laura Quijada Ruiz, & Marta Dafne Cabañero-Navalon. (2021). Tedizolid: new data and experiences for clinical practice. 34(Suppl 1), 22–25. https://doi.org/10.37201/req/s01.06.2021
26. Berlana, D. (2022). Parenteral Nutrition Overview. *Nutrients*, *14*(21), 4480. https://doi.org/10.3390/nu14214480
27. Ostrowska, J., Sulz, I., Tarantino, S., Hiesmayr, M., & Szostak-Węgierek, D. (2021). Hospital Malnutrition, Nutritional Risk Factors, and Elements of Nutritional Care in Europe: Comparison of Polish Results with All European Countries Participating in the nDay Survey. Nutrients, 13(1), 263. https://doi.org/10.3390/nu13010263
28. Zha, Y., & Qian, Q. (2017). Protein Nutrition and Malnutrition in CKD and ESRD. Nutrients, 9(3), 208. https://doi.org/10.3390/nu9030208
29. Goyal, A., Daneshpajouhnejad, P., Hashmi, M. F., & Bashir, K. (2023, November 25). *Acute Kidney Injury (Acute Renal Failure)*. PubMed; StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441896/
30. Makris, K., & Spanou, L. (2016). Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. The Clinical Biochemist. Reviews, 37(2), 85–98. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5198510/
31. Turgut, F., Awad, A. S., & Abdel-Rahman, E. M. (2023). Acute Kidney Injury: Medical Causes and Pathogenesis. Journal of Clinical Medicine, 12(1), 375. https://doi.org/10.3390/jcm12010375
32. Vaidya, S. R., & Aeddula, N. R. (2022). Chronic Kidney Disease. Nih.gov; StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535404/
33. Sabatino, A., Regolisti, G., Karupaiah, T., Sahathevan, S., Sadu Singh, B. K., Khor, B. H., Salhab, N., Karavetian, M., Cupisti, A., & Fiaccadori, E. (2017). Protein-energy wasting and nutritional supplementation in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. Clinical Nutrition, 36(3), 663–671. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.06.007
34. Fiaccadori, E., Sabatino, A., Barazzoni, R., Carrero, J. J., Cupisti, A., De Waele, E., Jonckheer, J., Singer, P., & Cuerda, C. (2021). ESPEN guideline on clinical nutrition in hospitalized patients with acute or chronic kidney disease. Clinical Nutrition, 40(4). https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.01.028
35. Foris, L. A., & Bashir, K. (2019, January 13). *Uremia*. Nih.gov; StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441859/

36. Ko, G. J., Obi, Y., Tortorici, A. R., & Kalantar-Zadeh, K. (2017). Dietary protein intake and chronic kidney disease. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care, 20(1), 77–85. https://doi.org/10.1097/mco.0000000000000342
37. Saunders, H., & Sanghavi, D. (2023, May 8). Continuous Renal Replacement Therapy. PubMed; StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556028/
38. Chan, R. J., Helmeczi, W., Canney, M., & Clark, E. G. (2022). Management of Intermittent Hemodialysis in the Critically Ill Patient. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, CJN.04000422. https://doi.org/10.2215/cjn.04000422
39. INFARMED. (n.d.). Medicamentos manipulados. Www.infarmed.pt. https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados
40. Nunes, C., Orientado Pelo Professor, M., Paulo, D., & Salústio, J. (2022). O contexto dos manipulados na Farmácia Comunitária. https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/57721/1/MICF_Catarina_Nunes.pdf
41. Ghayyas Ud Din, Hasham, K., Muhammad Nabeel Amjad, & Hu, Y. (2023). Natural History of Influenza B Virus—Current Knowledge on Treatment, Resistance and Therapeutic Options. Current Issues in Molecular Biology, 46(1), 183–199. https://doi.org/10.3390/cimb46010014
42. CDC. (2021, November 2). Types of Influenza Viruses. Centers for Disease Control and Prevention; CDC. https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm
43. Bhat, Y. R. (2020). Influenza B infections in children: A review. World Journal of Clinical Pediatrics, 9(3), 44–52. https://doi.org/10.5409/wjcp.v9.i3.44
44. Burnham, A. J., Baranovich, T., & Govorkova, E. A. (2013). Neuraminidase inhibitors for influenza B virus infection: efficacy and resistance. Antiviral Research, 100(2). https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.08.023
45. Zaraket, H., Hurt, A. C., Clinch, B., Barr, I., & Lee, N. (2021). Burden of influenza B virus infection and considerations for clinical management. Antiviral Research, 185, 104970. https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104970
46. Sharma, Y., Horwood, C., Hakendorf, P., & Thompson, C. (2020). Clinical characteristics and outcomes of influenza A and B virus infection in adult Australian hospitalised patients. *BMC Infectious Diseases*, *20*(1). https://doi.org/10.1186/s12879-020-05670-8
47. Cowling, B. J., Ip, D. K. M., Fang, V. J., Suntarattiwong, P., Olsen, S. J., Levy, J., Uyeki, T. M., Leung, G. M., Peiris, J. S. M., Chotpitayasunondh, T., Nishiura, H., & Simmerman, J. M. (2014). Modes of Transmission of Influenza B Virus in Households. PLoS ONE, 9(9). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108850

48. Tisa, V., Barberis, I., Faccio, V., Paganino, C., Trucchi, C., Martini, M., & Ansaldi, F. (2016). Quadrivalent influenza vaccine: a new opportunity to reduce the influenza burden. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, *57*(1), E28-33. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4910440/
49. Świerczyńska, M., Mirowska-Guzel, D. M., & Pindelska, E. (2022). Antiviral Drugs in Influenza. International Journal of Environmental Research and Public Health, 19(5), 3018. https://doi.org/10.3390/ijerph19053018
50. Batool, S., Chokkakula, S., & Song, M.-S. (2023). Influenza Treatment: Limitations of Antiviral Therapy and Advantages of Drug Combination Therapy. Microorganisms, 11(1), 183. https://doi.org/10.3390/microorganisms11010183
51. ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO. (n.d.). https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/tamiflu-epar-product-information_pt.pdf
52. Isabel, D. (2014). Erros em prescrição pediátrica. Rcaap.pt. http://hdl.handle.net/10400.26/14134
53. Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho. Ministério da Economia e da Saúde. Diário da República, 1ª série-B nº 153., 2004.
54. Reis, A., & Ciências Da Saúde, F. (n.d.). Probióticos, potencialidades e desafios. https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/8703/1/PPG_33443.pdf
55. Jandhyala, S. M. (2015). Role of the Normal Gut Microbiota. World Journal of Gastroenterology, 21(29), 8787. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787
56. Lobionda, S., Sittipo, P., Kwon, H. Y., & Lee, Y. K. (2019).The Role of Gut Microbiota in Intestinal Inflammation with Respect to Diet and Extrinsic Stressors. Microorganisms, 7(8), 271. https://doi.org/10.3390/microorganisms7080271
57. Afzaal, M., Saeed, F., Shah, Y. A., Hussain, M., Rabail, R., Socol, C. T., Hassoun, A., Pateiro, M., Lorenzo, J. M., Rusu, A. V., & Aadil, R. M. (2022). Human gut microbiota in health and disease: Unveiling the relationship. Frontiers in Microbiology, 13. https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.999001
58. World Gastroenterology Organisation (WGO). (n.d.). World Gastroenterology Organisation (WGO). https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-portuguese
59. Kim, S.-K., Guevarra, R. B., Kim, Y.-T., Kwon, J., Kim, H., Cho, J. H., Kim, H. B., & Lee, J.-H. (2019). Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. Journal of Microbiology and Biotechnology, 29(9), 1335–1340. https://doi.org/10.4014/jmb.1906.06064

60. Latif, A., Aamir Shehzad, Niazi, S., Zahid, A., Ashraf, W., Muhammad Waheed Iqbal, Rehman, A., Riaz, T., Rana Muhammad Aadil, Khan, I., Fatih Özogul, João Miguel Rocha, Tuba Esatbeyoglu, & Korma, S. A. (2023). Probiotics: mechanism of action, health benefits and their application in food industries. Frontiers in Microbiology, 14. https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1216674
61. National Center for Complementary and Integrative Health. (2019, August). Probiotics: What You Need To Know. NCCIH. https://www.nccih.nih.gov/health/probiotics-what-you-need-to-know
62. National Institutes of Health. (2017). Probiotics. Nih.gov. https://ods.od.nih.gov/factsheets/Probiotics-HealthProfessional/
63. Imperial, I. C. V. J., & Ibana, J. A. (2016). Addressing the Antibiotic Resistance Problem with Probiotics: Reducing the Risk of Its Double-Edged Sword Effect. Frontiers in Microbiology, 07. https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01983
64. Sheyholislami, H., & Connor, K. L. (2021). Are Probiotics and Prebiotics Safe for Use during Pregnancy and Lactation? A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients, 13(7), 2382. https://doi.org/10.3390/nu13072382
65. Goodman, C., Keating, G., Georgousopoulou, E., Hespe, C., & Levett, K. (2021). Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open, 11(8), e043054. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-043054
66. Liao, W., Chen, C., Wen, T., & Zhao, Q. (2020). Probiotics for the Prevention of Antibiotic-associated Diarrhea in Adults. Journal of Clinical Gastroenterology, Publish Ahead of Print. https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000001464
67. Blaabjerg, S., Artzi, D., & Aabenhus, R. (2017). Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Outpatients—A Systematic Review and Meta-Analysis. Antibiotics, 6(4), 21. https://doi.org/10.3390/antibiotics6040021
68. Mekonnen, S. A., Merenstein, D., Fraser, C. M., & Marco, M. L. (2020). Molecular mechanisms of probiotic prevention of antibiotic-associated diarrhea. Current Opinion in Biotechnology, 61, 226–234. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2020.01.005
69. Ferguson, J. R., & Taylor, K. (2022). Probiotics for Antibiotic-Associated Diarrhea: What, When, and How Long? *International Journal of Clinical Medicine*, *13*(12), 571–583. https://doi.org/10.4236/ijcm.2022.1312043
70. Should you take probiotics with antibiotics? (n.d.). Drugs.com. https://www.drugs.com/medical-answers/probiotics-with-antibiotics-3121702/

71. WANG, Y., WEN, L., TANG,H., QU, J., & RAO, B. (2023).Probiotics and Prebiotics as Dietary Supplements for the Adjunctive Treatment of Type 2 Diabetes. Polish Journal of Microbiology, 72(1),3–9. https://doi.org/10.33073/pjm-2023-013
72. Wolford, R. W., & Schaefer, T. J. (2023). Pharyngitis. PubMed; StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519550/
73. Sykes, E. A., Wu, V., Beyea, M. M., Simpson, M. T. W., & Beyea, J. A. (2020). Pharyngitis: Approach to diagnosis and treatment. Canadian Family Physician Medecin de Famille Canadien, 66(4), 251–257. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32273409/
74. Cots, J. M., Alós, J.-I., Bárcena, M., Boleda, X., Cañada, J. L., Gómez, N., Mendoza, A., Vilaseca, I., & Llor, C. (2015). Recommendations for Management of Acute Pharyngitis in Adults. Acta Otorrinolaringologica (English Edition), 66(3), 159–170. https://doi.org/10.1016/j.otoeng.2015.05.003
75. Ghlichloo, I., & Gerriets, V. (2023). Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs). PubMed; StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547742/
76. Gunaydin, C., & Bilge, S. S. (2018). Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs at the Molecular Level. The Eurasian Journal of Medicine, 50(2). https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2018.0010
77. UpToDate. (2019). Uptodate.com. Disponível em https://www.uptodate.com/contents/nonsteroidal-antiinflammatory-drugs-nsaids-beyond-the-basics [Acedido a 30 de junho, 2024]
78. Kong Cardoso, B., Tomaz, E., Correia, S., & Inácio, F. https://www.spaic.pt/client_files/rpia_artigos/hipersensibilidade-a-antiinflamatrios-no-esteroides-revisitada-aspetos-clinicolaboratoriais-luz-da-nova-classificao-da-eaaci.pdf
79. Wöhrl, S. (2018). NSAID hypersensitivity – recommendations for diagnostic work up and patient management. Allergo Journal International, 27(4), 114–121. https://doi.org/10.1007/s40629-018-0064-0
80. LI YIFAN, L. (2016). REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE A AINES (pp. 12–18) [Review of REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE A AINES]. https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/34243/1/Tese%20final%20para%20impress%c3%a3o.pdf
81. Trinh, H. K. T., Pham, L. D., Le, K. M., & Park, H.-S. (2021). Pharmacogenomics of Hypersensitivity to Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. Frontiers in Genetics, 12. https://doi.org/10.3389/fgene.2021.647257

82. Golamir 2ACT spray sem álcool adultos e crianças. Aboca. Disponível em https://www.aboca.com/pt-pt/produto/golamir-2act-spray-sem-alcool-adultos-e-criancas/ [Acedido a 4 de julho, 2024]
83. Kapoor, K., Wilhelm, D., Neumeister, C., Götz, M. R., Schwantes, U., Bleckert, G., Gerstenmaier, L., & Jambrecina, A. (2022). Treatment of Oropharyngeal Symptoms: A Prospective, Single-Dose, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. Open Access Journal of Clinical Trials, 14, 11–23. https://doi.org/10.2147/OAJCT.S331883
84. Ullah, A., Munir, S., Badshah, S. L., Khan, N., Ghani, L., Poulson, B. G., Emwas, A.-H., & Jaremko, M. (2020). Important Flavonoids and Their Role as a Therapeutic Agent. Molecules, 25(22), 5243. https://doi.org/10.3390/molecules25225243
85. Ferraz, Carvalho, Manchope, Artero, Rasquel-Oliveira, Fattori, Casagrande, & Verri. (2020). Therapeutic Potential of Flavonoids in Pain and Inflammation: Mechanisms of Action, Pre-Clinical and Clinical Data, and Pharmaceutical Development. Molecules, 25(3), 762. https://doi.org/10.3390/molecules25030762
86. Paluch, Z., Biriczová, L., Pallag, G., Carvalheiro Marques, E., Vargová, N., & Kmoníčková, E. (2020). The therapeutic effects of Agrimonia eupatoria L. Physiological Research, S555–S571. https://doi.org/10.33549/physiolres.934641
87. Sieniawska, E., & Baj, T. (2017). Tannins. Pharmacognosy, 199–232. https://doi.org/10.1016/b978-0-12-802104-0.00010-x
88. Najat Alyafei. (2020). Can Myrrh Combat COVID-19? Zenodo (CERN European Organization for Nuclear Research). https://doi.org/10.5281/zenodo.3830386
89. Seara.com. (2023). *Tratamento da tosse no adulto*. Ordem Dos Farmacêuticos. https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/tratamento-da-tosse-no-adulto/
90. Infomed. (n.d.). Extranet.infarmed.pt. https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml
91. Goyal, A., Cusick, A. S., & Thielemier, B. (2023, June 26). ACE Inhibitors. PubMed; StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430896/
92. Yilmaz, I. (2019). Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Induce Cough. Turkish Thoracic Journal, 20(1), 36–42. https://doi.org/10.5152/turkthoracj.2018.18014
93. Brown, T., Gonzalez, J., & Monteleone, C. (2017). Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: A review of the literature. The Journal of Clinical Hypertension, 19(12), 1377–1382. https://doi.org/10.1111/jch.13097
94. Herman, L., & Bashir, K. (2023, July 31). Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI). Nih.gov; StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431051/

95. Borghi, C., Cicero, A. F., Agnoletti, D., & Fiorini, G. (2023). Pathophysiology of cough with angiotensin-converting enzyme inhibitors: How to explain within-class differences? *European Journal of Internal Medicine*, *110*, 10–15. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.01.005
96. Pinto, B., Jadhav, U., Singhai, P., Sadhanandham, S., & Shah, N. (2020). ACEI-induced cough: A Review of Current Evidence and Its Practical Implications for Optimal CV Risk Reduction. Indian Heart Journal, 72(5). https://doi.org/10.1016/j.ihj.2020.08.007
97. Dicpinigaitis, P. V. (2006). Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Cough. Chest, 129(1), 169S173S. https://doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.169s
98. Ko, S.-H., & Kim, H.-S. (2020). Menopause-Associated Lipid Metabolic Disorders and Foods Beneficial for Postmenopausal Women. Nutrients, 12(1). https://doi.org/10.3390/nu12010202
99. Talaulikar, V. (2022). Menopause transition: Physiology and Symptoms. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 81(81), 3–7. https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2022.03.003
100. Mac Bride, M. B., Rhodes, D. J., & Shuster, L. T. (2010). Vulvovaginal Atrophy. Mayo Clinic Proceedings, 85(1), 87–94. https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0413
101. Consenso Nacional sobre MENOPAUSA. https://spginecologia.pt/wp-content/uploads/2021/10/Consenso-Nacional-Menopausa-2021.pdf
102. DeGregorio, M., Wurz, G., & Kao, C.-J. (2014). Safety and efficacy of ospemifene for the treatment of dyspareunia associated with vulvar and vaginal atrophy due to menopause. *Clinical Interventions in Aging*, 1939. https://doi.org/10.2147/cia.s73753
103. Palacios, S., Sánchez-Borrego, R., Beatriz Suárez Álvarez, Félix Lugo Salcedo, González, J., José, J., Cancelo, M. J., & María Fasero. (2023). Impact of vulvovaginal atrophy therapies on postmenopausal women's quality of life in the CRETA study measured by the Cervantes scale. Maturitas, 172, 46–51. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2023.03.007
104. Susan Ruth Davis, Pinkerton, J. V., Santoro, N., & Simoncini, T. (2023). Menopause—Biology, consequences, supportive care, and therapeutic options. Cell. https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.08.016
105. Sapre, S., & Thakur, R. (2014). Lifestyle and dietary factors determine age at natural menopause. Journal of Mid-Life Health, 5(1), 3. https://doi.org/10.4103/0976-7800.127779
106. Ceylan, B., & Özerdoğan, N. (2015). Factors affecting age of onset of menopause and determination of quality of life in menopause. Journal of Turkish Society of Obstetric and Gynecology, 12(1), 43–49. https://doi.org/10.4274/tjod.79836

107. Santoro, N., Roeca, C., Peters, B. A., & Neal-Perry, G. (2020). The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 106(1), 1–15. https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa764
108. Peacock, K., & Ketvertis, K. M. (2022, August 11). Menopause. NIH; StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507826/
109. Harlow, S. D., Gass, M., Hall, J. E., Lobo, R., Maki, P., Rebar, R. W., Sherman, S., Sluss, P. M., & de Villiers, T. J. (2012). Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. Climacteric, 15(2), 105–114. https://doi.org/10.3109/13697137.2011.650656
110. Coslov, N., Richardson, M. K., & Woods, N. F. (2021). Symptom experience during the late reproductive stage and the menopausal transition: observations from the Women Living Better survey. Menopause, 28(9), 1012–1025. https://doi.org/10.1097/gme.0000000000001805
111. Conde, D. M., Verdade, R. C., Valadares, A. L. R., Mella, L. F. B., Pedro, A. O., & Costa-Paiva, L. (2021). Menopause and cognitive impairment: A narrative review of current knowledge. World Journal of Psychiatry, 11(8), 412–428. https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i8.412
112. Santoro, N., Epperson, C. N., & Mathews, S. B. (2020). Menopausal Symptoms and Their Management. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 44(3), 497–515. https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.001
113. Mac Bride, M. B., Rhodes, D. J., & Shuster, L. T. (2010). Vulvovaginal Atrophy. Mayo Clinic Proceedings, 85(1), 87–94. https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0413
114. Benini, V., Ruffolo, A. F., Casiraghi, A., Degliuomini, R. S., Frigerio, M., Braga, A., Serati, M., Torella, M., Candiani, M., & Salvatore, S. (2022). New Innovations for the Treatment of Vulvovaginal Atrophy: An Up-to-Date Review. *Medicina*, *58*(6), 770. https://doi.org/10.3390/medicina58060770
115. Bleibel, B., & Nguyen, H. (2020). Vaginal Atrophy. PubMed; StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559297/
116. Naumova, I., & Castelo-Branco, C. (2018). Current treatment options for postmenopausal vaginal atrophy. International Journal of Women's Health, Volume 10, 387–395. https://doi.org/10.2147/ijwh.s158913
117. Costa, A. P. F., Sarmento, A. C. A., Vieira-Baptista, P., Eleutério, J., Cobucci, R. N., & Gonçalves, A. K. (2021). Hormonal Approach for Postmenopausal Vulvovaginal Atrophy. Frontiers in Reproductive Health, 3. https://doi.org/10.3389/frph.2021.783247

118. Florencio-Silva, R., Simões, R. S., Girão, J. H. R. C., Carbonel, A. A. F., Teixeira, C. de P., & Sasso, G. R. da S. (2017). Tratamento da atrofia vaginal da mulher na pós-menopausa. Reprodução & Climatério, 32(1), 43–47. https://doi.org/10.1016/j.recli.2016.08.002
119. Valdes, A., & Bajaj, T. (2020). Estrogen Therapy. PubMed; StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541051/
120. Delgado, B. J., & Lopez-Ojeda, W. (2019, October 3). Estrogen. National Library of Medicine; StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538260/
121. Merlino, L., D'Ovidio, G., Matys, V., Piccioni, M. G., Porpora, M. G., Senatori, R., Viscardi, M. F., Vitale, A., Della Rocca, C., & On Behalf Of Policlinico Umberto I Collaborators, null. (2023). Therapeutic Choices for Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review and Update. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland), 16(4), 550. https://doi.org/10.3390/ph16040550
122. Tomczyk, K., Karolina Chmaj-Wierzchowska, Katarzyna Wszołek, & Wilczak, M. (2023). New Possibilities for Hormonal Vaginal Treatment in Menopausal Women. Journal of Clinical Medicine, 12(14), 4740–4740. https://doi.org/10.3390/jcm12144740
123. ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190311144240/anx_144240_pt.pdf
124. Archer, D. F., Simon, J. E., Portman, D., Goldstein, S. A., & Goldstein, I. (2019). Ospemifene for the treatment of menopausal vaginal dryness, a symptom of the genitourinary syndrome of menopause. 14(5), 301–314. https://doi.org/10.1080/17446651.2019.1657008
125. Shin, J. J., Kim, S. K., Lee, J. R., & Suh, C. S. (2017). Ospemifene: A Novel Option for the Treatment of Vulvovaginal Atrophy. Journal of Menopausal Medicine, 23(2), 79. https://doi.org/10.6118/jmm.2017.23.2.79
126. ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130408/anx_130408_pt.pdf
127. DeGregorio, M. W., Zerbe, R. L., & Wurz, G. T. (2014). Ospemifene: A first-in-class, non-hormonal selective estrogen receptor modulator approved for the treatment of dyspareunia associated with vulvar and vaginal atrophy. Steroids, 90, 82–93. https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.07.012
128. Palacios, S., Nappi, R. E., Cancelo, M. J., S. Sánchez, & Simoncini, T. (2023). Expert opinion on the treatment of vulvovaginal atrophy with ospemifene based on new evidence. Climacteric, 26(4), 388–391. https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2190881

129. Vooght-Johnson, R. D. (2020, July 1). Ospemifene for vulvar and vaginal atrophy: an overview. Drugs in Context. https://www.drugsincontext.com/ospemifene-for-vulvar-and-vaginal-atrophy-an-overview/
130. Pup, L. D., & Sánchez-Borrego, R. (2020). Ospemifene efficacy and safety data in women with vulvovaginal atrophy. Gynecological Endocrinology, 36(7), 569–577. https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1757058
131. Marchetti, G., Taithongchai, A., & Robinson, D. (2024). Ospemifene for Genitourinary Syndrome of Menopause: Patient Selection. International Journal of Women's Health, 16, 1049–1053. https://doi.org/10.2147/IJWH.S431520
132. Simon, J. A., Ferenczy, A., Black, D., Castonguay, A., Royer, C. A., Marouf, R., & Beauchemin, C. (2023). Efficacy, tolerability, and endometrial safety of ospemifene compared with current therapies for the treatment of vulvovaginal atrophy: a systematic literature review and network meta-analysis. Menopause, 30(8), 855–866. https://doi.org/10.1097/gme.0000000000002211
133. Cagnacci, A., Xholli, A., & Venier, M. (2020). Ospemifene in the Management of Vulvar and Vaginal Atrophy: Focus on the Assessment of Patient Acceptability and Ease of Use. Patient Preference and Adherence, Volume 14, 55–62. https://doi.org/10.2147/ppa.s203614
134. Montgomery, S., & Worswick, S. (2022). Photosensitizing drug reactions. Clinics in Dermatology, 40(1), 57–63. https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2021.08.014
135. Di Bartolomeo, L., Irrera, N., Campo, G. M., Borgia, F., Motolese, A., Vaccaro, F., Squadrito, F., Altavilla, D., Condorelli, A. G., Motolese, A., & Vaccaro, M. (2022). Drug-Induced Photosensitivity: Clinical Types of Phototoxicity and Photoallergy and Pathogenetic Mechanisms. Frontiers in Allergy, 3. https://doi.org/10.3389/falgy.2022.876695
136. Kowalska, J., Rok, J., Rzepka, Z., & Wrześniok, D. (2021). Drug-Induced Photosensitivity—From Light and Chemistry to Biological Reactions and Clinical Symptoms. Pharmaceuticals, 14(8), 723. https://doi.org/10.3390/ph14080723
137. Medicamentos que provocam sensibilidade à luz solar. (2024). Saludyfarmacos.org. https://www.saludyfarmacos.org/lang/es/boletin-farmacos/boletines/feb202401pt/10_me/
138. Monteiro, A. F., Rato, M., & Martins, C. (2016). Drug-induced photosensitivity: Photoallergic and phototoxic reactions. Clinics in Dermatology, 34(5), 571–581. https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.05.006
139. Silva, I. & Auxtero, M. (2022). Drug-Induced photosensitivity. Egitania Sciencia,número especial: International Congress on Health and Well Being Intervention, pp.29-49.

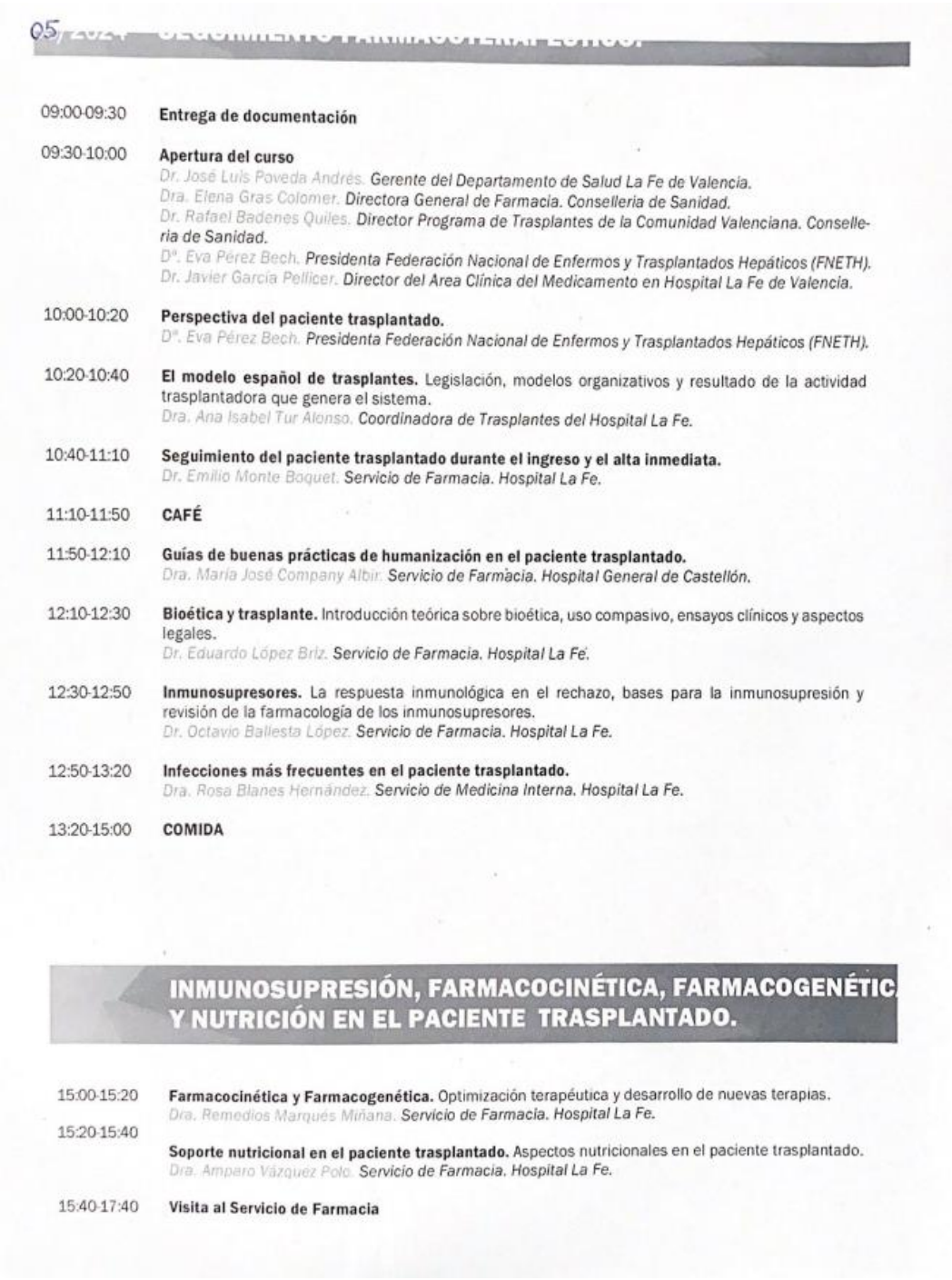
140. Seara.com. (2024). Fotossensibilidade induzida por medicamentos. Ordem Dos Farmacêuticos. https://ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/e-publicacoes/fotossensibilidade-induzida-por-medicamentos/
141. View of Drug-Induced Photosensitivity. (2024). Spdv.com.pt. https://revista.spdv.com.pt/index.php/spdv/article/view/548/400
142. Lozzi, F., Di Raimondo, C., Lanna, C., Diluvio, L., Mazzilli, S., Garofalo, V., Dika, E., Dellambra, E., Coniglione, F., Bianchi, L., & Campione, E. (2020). Latest Evidence Regarding the Effects of Photosensitive Drugs on the Skin: Pathogenetic Mechanisms and Clinical Manifestations. Pharmaceutics, 12(11), 1104. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12111104
143. Drucker, A. M., & Rosen, C. F. (2011). Drug-Induced Photosensitivity. Drug Safety, 34(10), 821–837. https://doi.org/10.2165/11592780-000000000-00000
144. Hofmann, G. A., & Weber, B. (2021). Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, potential mechanisms and clinical consequences. JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 19(1), 19–29. https://doi.org/10.1111/ddg.14314
145. Mang, R., & Krutmann, J. (2001). Mechanisms of Phototoxic and Photoallergic Reactions. Springer EBooks, 133–143. https://doi.org/10.1007/978-3-662-10302-9_6
146. Margarida Gonçalo. (2019). Phototoxic and Photoallergic Reactions. Springer EBooks, 1–25. https://doi.org/10.1007/978-3-319-72451-5_18-1
147. Baran, R., Mascaro, J. M., & Aguilera, P. (2018). Photoonycholysis: new findings. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 33(1), 56–62. https://doi.org/10.1111/jdv.15151
148. Pacheco Muñoz, M., Montero Valverde, D., & Abarca Brenes, I. (2022). Fotosensibilidad inducida por fármacos. Revista Medica Sinergia, 7(6), e833. https://doi.org/10.31434/rms.v7i6.833
149. View of EXOGENOUS PHOTOSENSITIVITY – Clinical Aspects and Responsible Agents. (2024). Spdv.com.pt. https://revista.spdv.com.pt/index.php/spdv/article/view/603/425
150. Davis, A. E., Kennelley, G. E., Amaye-Obu, T., Jowdy, P. F., Ghadersohi, S., Nasir-Moin, M., Paragh, G., Berman, H. A., & Huss, W. J. (2024). The phenomenon of phototoxicity and long-term risks of commonly prescribed and structurally diverse drugs. Journal of Photochemistry and Photobiology, 19, 100221. https://doi.org/10.1016/j.jpap.2023.100221
151. Rok, J., Buszman, E., Delijewski, M., Otręba, M., Beberok, A., & Wrześniok, D. (2015). Effect of tetracycline and UV radiation on melanization and antioxidant status of

melanocytes. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 148, 168–173. https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2015.04.009

152. Blakely, K. M., Drucker, A. M., & Rosen, C. F. (2019). Drug-Induced Photosensitivity—An Update: Culprit Drugs, Prevention and Management. Drug Safety, 42(7), 827–847. https://doi.org/10.1007/s40264-019-00806-5
153. Eberlein, B., Biedermann, T., Hein, R., & Posch, C. (2020). Vemurafenib-related photosensitivity. JDDG Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 18(10), 1079–1083. https://doi.org/10.1111/ddg.14140
154. Vallerand, I. A., Lewinson, R. T., Farris, M. S., Sibley, C. D., Ramien, M. L., Bulloch, A. G. M., & Patten, S. B. (2017). Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review. British Journal of Dermatology, 178(1), 76–85. https://doi.org/10.1111/bjd.15668
155. Richarz, N. A., Aguilera, J., Castillo, G., Fuente, M. J., Ferrándiz, C., & Carrascosa, J. M. (2017). Phototoxic reaction to a combined oral contraceptive (levonorgestrel/ethinylestradiol). Photochemical & Photobiological Sciences, 16(9), 1381–1383. https://doi.org/10.1039/c7pp00160f
156. George, E., Baranwal, N., Kang, J., Qureshi, A., Drucker, A., & Cho, E. (2021). Photosensitizing Medications and Skin Cancer: A Comprehensive Review. Cancers, 13(10), 2344. https://doi.org/10.3390/cancers13102344

## Anexos

**Anexo 1:** Cronograma do XXI Curso de Atenção Farmacêutica ao Paciente Transplantado



05

| | |
|---|---|
| 09:00-09:30 | **Entrega de documentación** |
| 09:30-10:00 | **Apertura del curso**<br>*Dr. José Luis Poveda Andrés. Gerente del Departamento de Salud La Fe de Valencia.*<br>*Dra. Elena Gras Colomer. Directora General de Farmacia. Conselleria de Sanidad.*<br>*Dr. Rafael Badenes Quiles. Director Programa de Trasplantes de la Comunidad Valenciana. Conselleria de Sanidad.*<br>*Dª. Eva Pérez Bech. Presidenta Federación Nacional de Enfermos y Trasplantados Hepáticos (FNETH).*<br>*Dr. Javier García Pellicer. Director del Area Clínica del Medicamento en Hospital La Fe de Valencia.* |
| 10:00-10:20 | **Perspectiva del paciente trasplantado.**<br>*Dª. Eva Pérez Bech. Presidenta Federación Nacional de Enfermos y Trasplantados Hepáticos (FNETH).* |
| 10:20-10:40 | **El modelo español de trasplantes.** Legislación, modelos organizativos y resultado de la actividad trasplantadora que genera el sistema.<br>*Dra. Ana Isabel Tur Alonso. Coordinadora de Trasplantes del Hospital La Fe.* |
| 10:40-11:10 | **Seguimiento del paciente trasplantado durante el ingreso y el alta inmediata.**<br>*Dr. Emilio Monte Boquet. Servicio de Farmacia. Hospital La Fe.* |
| 11:10-11:50 | **CAFÉ** |
| 11:50-12:10 | **Guías de buenas prácticas de humanización en el paciente trasplantado.**<br>*Dra. María José Company Albir. Servicio de Farmàcia. Hospital General de Castellón.* |
| 12:10-12:30 | **Bioética y trasplante.** Introducción teórica sobre bioética, uso compasivo, ensayos clínicos y aspectos legales.<br>*Dr. Eduardo López Briz. Servicio de Farmacia. Hospital La Fe.* |
| 12:30-12:50 | **Inmunosupresores.** La respuesta inmunológica en el rechazo, bases para la inmunosupresión y revisión de la farmacología de los inmunosupresores.<br>*Dr. Octavio Ballesta López. Servicio de Farmacia. Hospital La Fe.* |
| 12:50-13:20 | **Infecciones más frecuentes en el paciente trasplantado.**<br>*Dra. Rosa Blanes Hernández. Servicio de Medicina Interna. Hospital La Fe.* |
| 13:20-15:00 | **COMIDA** |

**INMUNOSUPRESIÓN, FARMACOCINÉTICA, FARMACOGENÉTIC**
**Y NUTRICIÓN EN EL PACIENTE TRASPLANTADO.**

| | |
|---|---|
| 15:00-15:20 | **Farmacocinética y Farmacogenética.** Optimización terapéutica y desarrollo de nuevas terapias.<br>*Dra. Remedios Marqués Miñana. Servicio de Farmacia. Hospital La Fe.* |
| 15:20-15:40 | **Soporte nutricional en el paciente trasplantado.** Aspectos nutricionales en el paciente trasplantado.<br>*Dra. Amparo Vázquez Polo. Servicio de Farmacia. Hospital La Fe.* |
| 15:40-17:40 | **Visita al Servicio de Farmacia** |

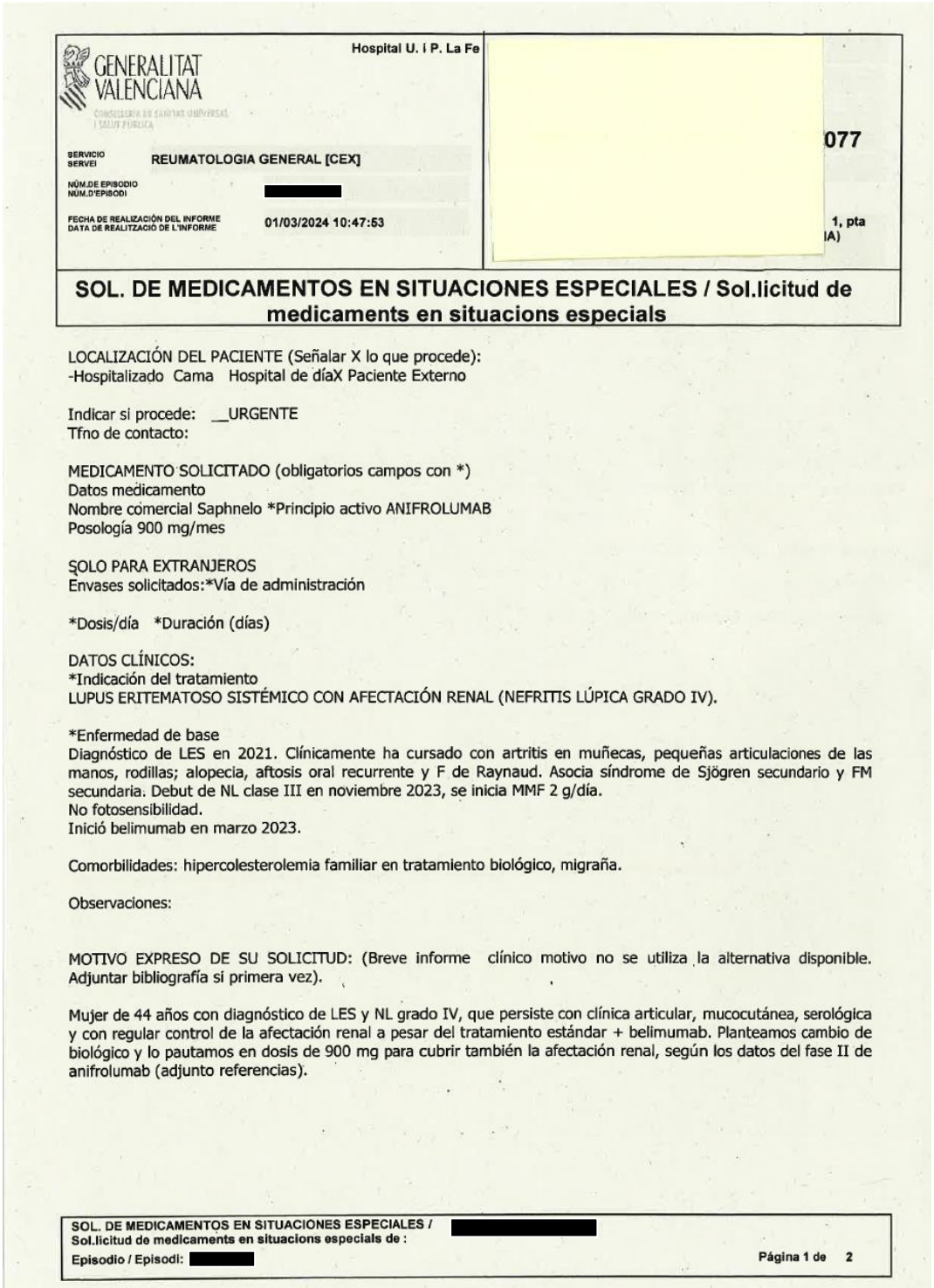
06

| | |
|---|---|
| 09:00-09:40 | **Aspectos clínicos del trasplante hepático.** Indicaciones del trasplante hepático, situación clínica en el pre y postrasplante hepático, seguimiento y complicaciones más frecuentes.<br>*Dra. María Victoria Aguilera Sancho-Tello. Servicio de Medicina Digestiva. Hospital La Fe.*<br><br>**Atención farmacéutica en el trasplante hepático.** Intervención y seguimiento farmacoterapéutico en el pre y postrasplante hepático.<br>*Dra. Mª José Fernández Mejía. Servicio de Farmacia. Hospital La Fe.* |
| 09:40-11:00 | **Seminario práctico: CASOS CLÍNICOS.** Caso clínico de trasplante hepático.<br>*Dra. Mª José Fernández Mejía, Dra. Patricia Polo Montanero y Residente de Medicina Digestiva. Servicio de Farmacia y Medicina Digestiva. Hospital La Fe de Valencia.* |
| 11:00-11:30 | **CAFÉ** |
| 11:30-12:10 | **Aspectos clínicos del trasplante renal.** Indicaciones del trasplante renal, situación clínica en el pre y postrasplante, seguimiento y complicaciones más frecuentes.<br>*Dr. Pablo González-Calero Borrás. Servicio de Nefrología. Hospital La Fe.*<br><br>**Atención farmacéutica en el trasplante renal.** Intervención y seguimiento farmacoterapéutico en el pre y postrasplante renal.<br>*Dra. Remedios Marques Miñana. Servicio de Farmacia. Hospital La Fe.* |
| 12:10-12:30 | **Cuidados de enfermería en el paciente trasplantado renal.** Cuidados de enfermería en el paciente trasplantado renal.<br>*Dª. María Felipe. Servicio de Nefrología. Hospital La Fe.* |
| 12:30-16:00 | **COMIDA** |
| 16:00-17:30 | **Seminario práctico: CASOS CLÍNICOS.** Caso clínico de trasplante pancreático-renal.<br>*Dra. Remedios Marqués Miñana, Dra. Ana Paz Ventura Galiano y Dr. Mario Rodenas Rovira. Servicio de Farmacia y Servicio de Nefrología. Hospital La Fe.* |
| 17:30-18:10 | **Aspectos clínicos del trasplante cardíaco.** Indicaciones del trasplante cardíaco, situación clínica en el pre y postrasplante cardiaco, seguimiento y complicaciones más frecuentes.<br>*Dr. Luis Almenar Bonet. Servicio de Cardiología. Hospital La Fe.*<br><br>**Atención farmacéutica en el trasplante cardíaco.** Intervención y seguimiento farmacoterapéutico en el pre y postrasplante cardíaco.<br>*Dra. Concepción Borrás Almenar. Servicio de Farmacia. Hospital La Fe.* |
| 18:10-19:30 | **Seminario práctico: CASOS CLÍNICOS.** Caso clínico de trasplante cardíaco.<br>*Dra. Concepción Borrás Almenar, Dra. Julia Martínez Solé y Dra. Sandra García Contreras. Servicio de Farmacia y Servicio de Cardiología. Hospital La Fe.* |

| | |
|---|---|
| 09:00-09:20 | **Introducción al trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH): Indicaciones, tipos y fuentes de TPH.**<br>*Dr. Jaime Sanz Caballer. Servicio de Hematología. Hospital La Fe.* |
| 09:20-09:40 | **Donantes alternativos: donante no emparentado, donante haploidéntico y sangre de cordón umbilical.**<br>*Dr. Marta Villalba Montaner. Servicio de Hematología. Hospital La Fe.* |
| 09:40-10:00 | **Regímenes de acondicionamiento y de profilaxis en el TPH. Tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped.**<br>*Dra. Aitana Balaguer Roselló. Servicio de Hematología. Hospital La Fe.* |
| 10:00-10:40 | **Complicaciones del trasplante de progenitores hematopoyéticos. Inmunoterapia en el trasplante alogénico.**<br>*Dr. Juan Montoro Gómez. Servicio de Hematología. Hospital La Fe.* |
| 10:40-11:10 | **CAFÉ** |
| 11:10-11:40 | **Atención farmacéutica en el trasplante de progenitores hematopoyéticos.** Intervención y seguimiento farmacoterapéutico en el pre y postrasplante de progenitores hematopoyéticos.<br>*Dra. Laura Lorente Hernández. Servicio de Farmacia. Hospital La Fe.* |
| 11:40-12:00 | **Cuidados de enfermería en el paciente trasplantado hematológico.** Cuidados de enfermería en el paciente trasplantado hematológico.<br>*Dra. Victoria Paricio Gómez. Servicio de Hematología. Hospital La Fe.* |
| 12:00-12:40 | **Trasplante de progenitores hematopoyéticos en pediatría.** Indicaciones, tipos y fuentes de TPH.<br>*Dra. Carolina Fuentes Socorro. Servicio de Trasplante Pediátrico. Hospital La Fe.* |
| | **Atención farmacéutica en el trasplante de progenitores hematopoyéticos en pediatría.** Intervención y seguimiento farmacoterapéutico en el pre y postrasplante de progenitores hematopoyéticos en pediatría.<br>*Dra. Paloma Escobar Cava. Servicio de Farmacia. Hospital La Fe.* |
| 12:40-13:00 | **Ensayos clínicos en Trasplantes de Progenitores Hematopoyéticos.**<br>*Dr. Alberto Louro Iglesias. Servicio de Hematología. Hospital La Fe.* |
| 13:00-14:30 | **COMIDA** |
| 14:30-14:50 | **Terapias avanzadas: CAR-T cells.**<br>*Dr. Pedro Chorão. Servicio de Hematología. Hospital La Fe.* |
| 14:40-15:10 | **Producción de terapias avanzadas: Un nuevo reto.**<br>*Dr. Juan Eduardo Megías Vericat. Servicio de Farmacia. Hospital La Fe.* |
| 15:10-16:00 | **Mesa redonda: Papel del Servicio de Farmacia en la terapia de las CAR-T cells.** Integración de las CART en el proceso farmacoterapéutico.<br>*Dra. Mª José Ruiz Caldes, Dra. Asunción Albert Marí y Dra. Amparo Vázquez Polo. Servicio de Farmacia. Hospital La Fe.*<br>Modera: *Dr. Eduardo López Briz. Servicio de Farmacia. Hospital La Fe.* |
| 16:00-17:30 | **Seminario práctico: CASOS CLÍNICOS.** Caso clínico de trasplante de progenitores hematopoyéticos.<br>*Dra. Lucía Escobar Hernández, Dra. Noelia Ferrandis Sales y Dr. Pablo Granados Serrano. Servicio de Farmacia y Servicio de Hematología. Hospital La Fe.* |

| | |
|---|---|
| 09:30-10:10 | **Aspectos clínicos del trasplante de pulmón.** Indicaciones del trasplante de pulmón, situación clínica en el pre y postrasplante de pulmón, seguimiento y complicaciones más frecuentes.<br>*Dra. Amparo Solé Jover. Unidad de Trasplante Pulmonar. Hospital La Fe.* |
| | **Atención farmacéutica en el trasplante de pulmón.** Intervención y seguimiento farmacoterapéutico en el pre y postrasplante pulmonar.<br>*Dr. Tomás Palanques Pastor. Servicio de Farmacia. Hospital La Fe.* |
| 10:10-11:30 | **Seminario práctico: CASOS CLÍNICOS.** Caso clínico de trasplante pulmonar.<br>*Dra. Concepción Borrás Almenar, Dr. Alejandro Jove Lamas y Dr. Andrés Cruz Sánchez. Servicio de Farmacia del Hospital La Fe.* |
| 11:30-12:00 | **CAFÉ** |
| 12:00-12:20 | **Seguimiento farmacoterapéutico del paciente trasplantado ambulatorio.** Administración crónica de inmunosupresores, adherencia al tratamiento, interacciones, efectos adversos, información, etc.<br>*Dra. María Dolores Edo Solsona. Servicio de Farmacia. Hospital La Fe.* |
| 12:20-12:40 | **Telefarmacia en el paciente trasplantado.** Administración crónica de inmunosupresores, adherencia al tratamiento, interacciones, efectos adversos, información, etc.<br>*Dra. María Martín Cerezuela. Servicio de Farmacia. Hospital La Fe.* |
| 12:40 | **Clausura.**<br>*Dr. Javier García Pellicer. Servicio de Farmacia. Hospital La Fe.* |

**Anexo 2**: Relatório clínico dirigido à Direção Médica do HUPLF para utilização *off-label* de 900 mg de anifrolumab



Hospital U. i P. La Fe

GENERALITAT VALENCIANA

CONSELLERIA DE SANITAT UNIVERSAL I SALUT PÚBLICA

SERVICIO / SERVEI: REUMATOLOGIA GENERAL [CEX]

NÚM.DE EPISODIO / NÚM.D'EPISODI: [redacted]

FECHA DE REALIZACIÓN DEL INFORME / DATA DE REALITZACIÓ DE L'INFORME: 01/03/2024 10:47:53

077

1, pta
IA)

**SOL. DE MEDICAMENTOS EN SITUACIONES ESPECIALES / Sol.licitud de medicaments en situacions especials**

LOCALIZACIÓN DEL PACIENTE (Señalar X lo que procede):
-Hospitalizado Cama Hospital de díaX Paciente Externo

Indicar si procede: __URGENTE
Tfno de contacto:

MEDICAMENTO SOLICITADO (obligatorios campos con *)
Datos medicamento
Nombre comercial Saphnelo *Principio activo ANIFROLUMAB
Posología 900 mg/mes

SOLO PARA EXTRANJEROS
Envases solicitados:*Vía de administración

*Dosis/día *Duración (días)

DATOS CLÍNICOS:
*Indicación del tratamiento
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO CON AFECTACIÓN RENAL (NEFRITIS LÚPICA GRADO IV).

*Enfermedad de base
Diagnóstico de LES en 2021. Clínicamente ha cursado con artritis en muñecas, pequeñas articulaciones de las manos, rodillas; alopecia, aftosis oral recurrente y F de Raynaud. Asocia síndrome de Sjögren secundario y FM secundaria. Debut de NL clase III en noviembre 2023, se inicia MMF 2 g/día.
No fotosensibilidad.
Inició belimumab en marzo 2023.

Comorbilidades: hipercolesterolemia familiar en tratamiento biológico, migraña.

Observaciones:

MOTIVO EXPRESO DE SU SOLICITUD: (Breve informe clínico motivo no se utiliza la alternativa disponible. Adjuntar bibliografía si primera vez).

Mujer de 44 años con diagnóstico de LES y NL grado IV, que persiste con clínica articular, mucocutánea, serológica y con regular control de la afectación renal a pesar del tratamiento estándar + belimumab. Planteamos cambio de biológico y lo pautamos en dosis de 900 mg para cubrir también la afectación renal, según los datos del fase II de anifrolumab (adjunto referencias).

SOL. DE MEDICAMENTOS EN SITUACIONES ESPECIALES / Sol.licitud de medicaments en situacions especials de : [redacted]
Episodio / Episodi: [redacted]
Página 1 de 2

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35144924/

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37607780/

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37607780/

HAGO CONSTAR QUE SE HA OBTENIDO EL CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE Y QUE SE HA ARCHIVADO EN LA HISTORIA CLÍNICA
SERVICIO CLINICO DEL MÉDICO SOLICITANTE
Tfno.

CONFORMIDAD DEL DIRECTOR:
del Hospital Universitari i Politènic , AUTORIZA la utilización del medicamentos en el paciente y condiciones específicas en el presente informe.

Fecha: Firma:

[redacted]TA

[redacted]8-2

[redacted]L [CEX]

[redacted]0:08:38

**Huella digital / Empremta digital:**

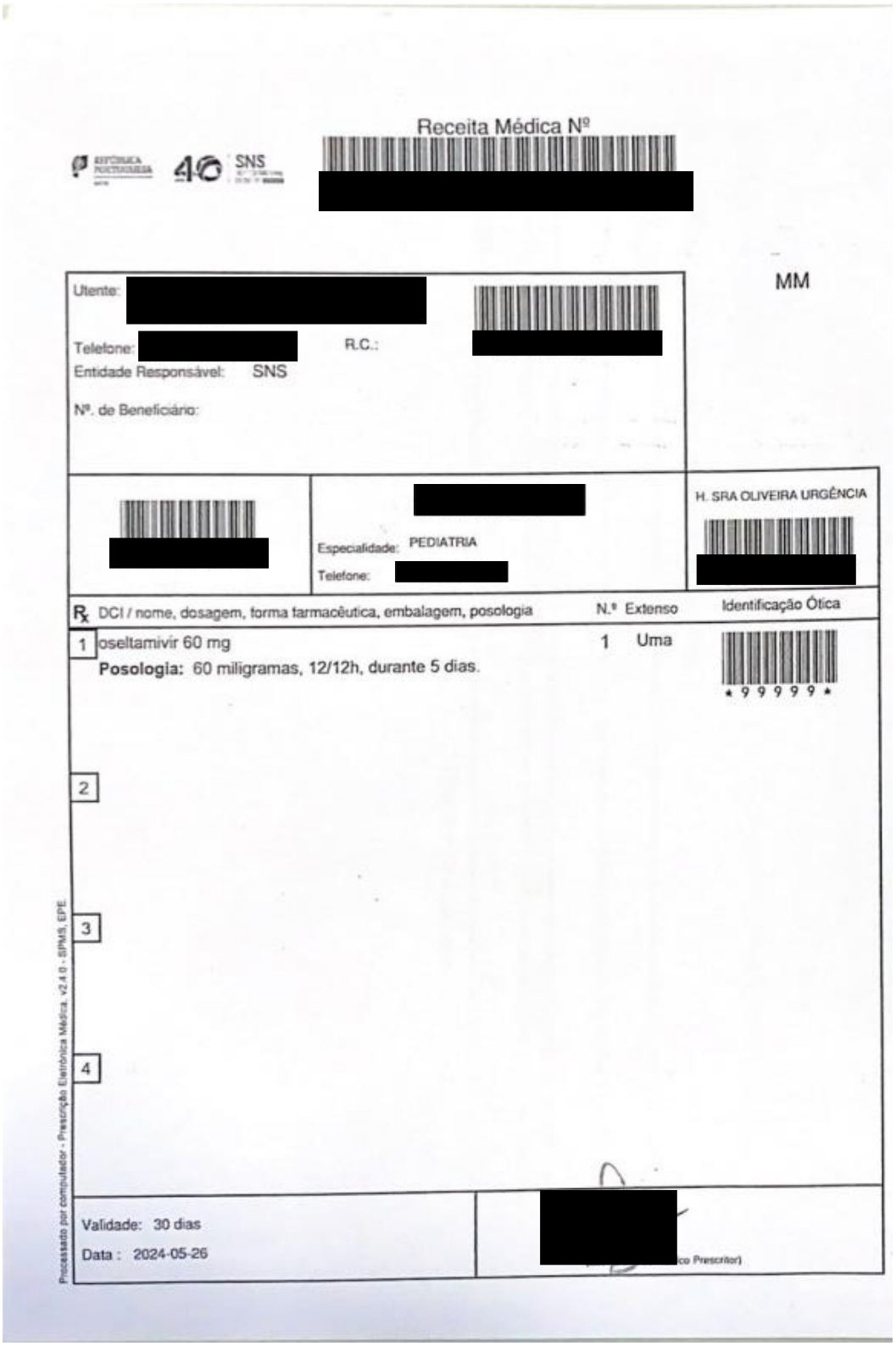
AYfd7y/HmpfWmuMtd0LHzdBMy7ezUlf7ol6tLOiXi1imO1mmR7P/PNKtWOpl34mlt
mJGz2H6wNEbtwnEv5GQ5nc4yc+rjlqlJLb0Sal5eQMfi9r1qWqoYZZkX7CubxP9QrO
qvJ/AJvvwtUJYh4eKDrJhE3fXO9YVrTQJd0O6B9Fiq790a4auHYfHI/AbWztvk9eRk
gEfsd3kCDDeVgrfpi1W0yNNZMOaOei+0czwqb7GzvHjKd0fOiB/O+JDvFN6Rj5vvv
DVO9+8v039QbdrrwBtZ14boPWIGcNRmjEYJtaq0W9UnFDX9UiyFGfmDF76KbOV
bfKH/lxKomIGF9GA==

**Anexo 3:** Formações assistidas durante o período de estágio na Farmácia Castro Mendes

| Formação | Localização | Data | Formação | Localização | Data |
|---|---|---|---|---|---|
| Nuxe | Farmácia Castro Mendes | 15/05 | Webinar Oral Care Rotina Sensibilidade Dentária | Online | 25/06 |
| Easy Slim | Farmácia Castro Mendes | 20/05 | Webinar Avène Proteção Solar | Online | 26/06 |
| Fisiocrem Cannabis | Farmácia Castro Mendes | 20/05 | Curso Ahdara academy "Náuseas, Vómitos e Enjoo de Movimento" | Online | 26/06 |
| Sesderma- proteção solar | Farmácia Castro Mendes | 27/05 | Protetores solares Piz Buin | Farmácia Castro Mendes | 01/07 |
| Workshop aconselhamento em acne | Pierre Fabre, Porto | 28/05 | A-derma: Irritações cutâneas | Online | 01/07 |
| Material de penso- Hansaplast | Farmácia Castro Mendes | 04/06 | Parasitoses intestinais- Perrigo | Online | 02/07 |
| Photoderm | Meliã Braga | 6/06 | Webinar ANF- Intervenção da farmácia na obstipação | Online | 03/07 |
| Esthederm- proteção solar | Farmácia Castro Mendes | 12/06 | Boiron- Psyllogel, Homeoptic, Arnica gel, Camilia | Farmácia Castro Mendes | 09/07 |
| Klorane- Figo da Índia | Nougat Patisserie, Paços de Ferreira | 17/06 | Skinceuticals- gama completa | Farmácia Castro Mendes | 11/07 |
| Dextasin e Lafemidia | Farmácia Castro Mendes | 18/06 | Perrigo | Farmácia Castro Mendes | 15/07 |
| Aptamil | Farmácia Castro Mendes | 18/06 | Avène Cicalfate+ | Online | 15/07 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ANF - Dispensa de PrEP nas Farmácias Comunitárias | Online | 20/06 | Ducray- Estados descamativos | Online | 18/07 |
| Fortimel | Farmácia castro Mendes | 22/06 | Alpecin & Plantur | Online | 22/07 |
| L-Mesitran | Online | 23/07 | Nestlé-Meritene | Farmácia Castro Mendes | 29/07 |

**Anexo 4:** Prescrição médica do manipulado de Oseltamivir 15 mg/ml



Receita Médica Nº

[redacted]

MM

Utente: [redacted]

Telefone: [redacted] R.C.: [redacted]

Entidade Responsável: SNS

Nº. de Beneficiário:

[redacted]

Especialidade: PEDIATRIA

Telefone: [redacted]

H. SRA OLIVEIRA URGÊNCIA

[redacted]

| Rx DCI / nome, dosagem, forma tarmacêutica, embalagem, posologia | N.º Extenso | Identificação Ótica |
|---|---|---|
| 1 oseltamivir 60 mg<br>**Posologia:** 60 miligramas, 12/12h, durante 5 dias. | 1 Uma | [redacted] |
| 2 | | |
| 3 | | |
| 4 | | |

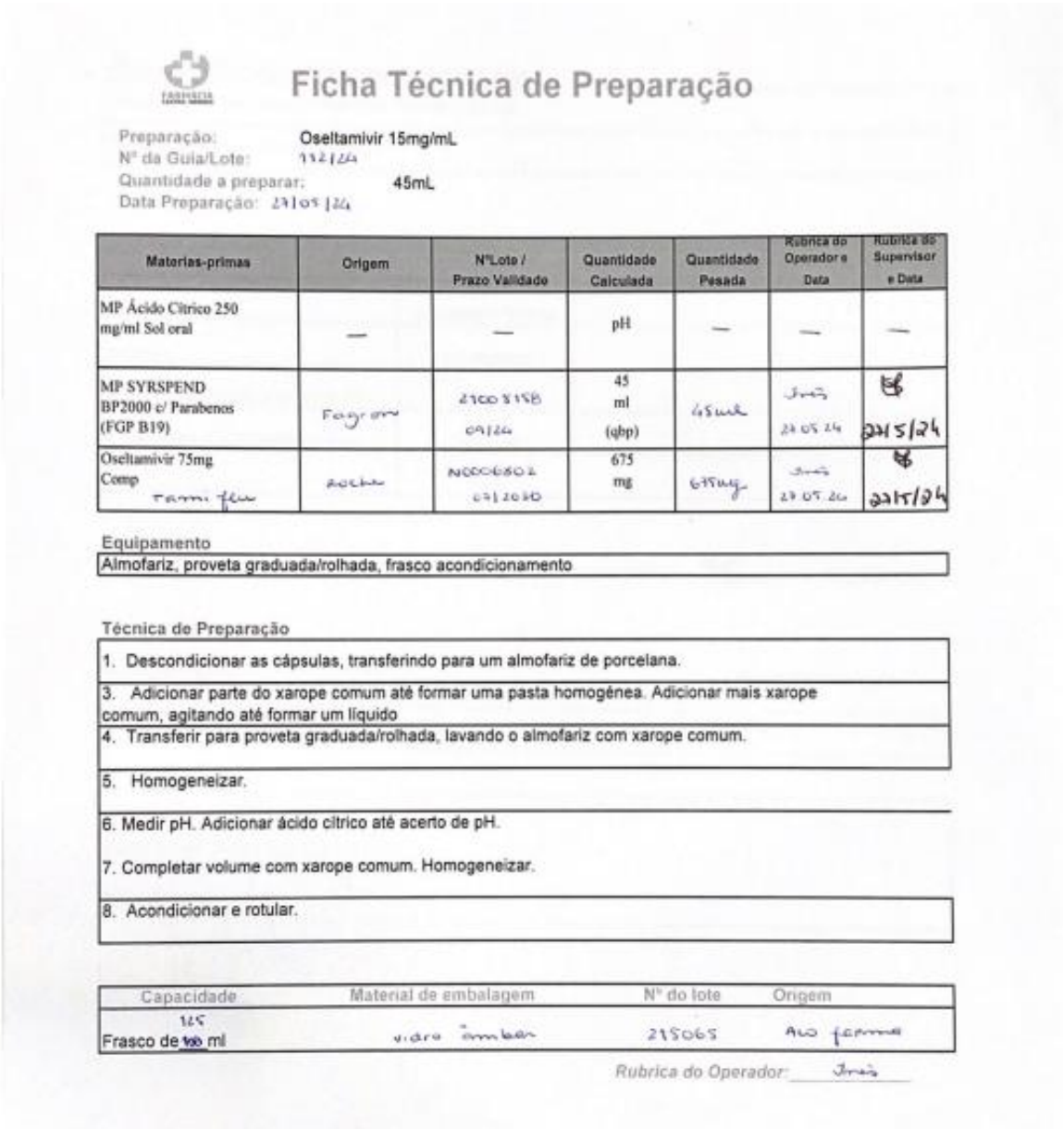
Validade: 30 dias

Data : 2024-05-26

[redacted]

Processado por computador - Prescrição Eletrónica Médica, v2.4.0 - SPMS, EPE

**Anexo 5:** Ficha técnica de preparação do manipulado de Oseltamivir 15 mg/ml



# Ficha Técnica de Preparação

Preparação: Oseltamivir 15mg/mL
Nº da Guia/Lote: 332/24
Quantidade a preparar: 45mL
Data Preparação: 23/05/24

| Matérias-primas | Origem | Nº Lote / Prazo Validade | Quantidade Calculada | Quantidade Pesada | Rubrica do Operador e Data | Rubrica do Supervisor e Data |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MP Ácido Cítrico 250 mg/ml Sol oral | — | — | pH | — | — | — |
| MP SYRSPEND BP2000 c/ Parabenos (FGP B19) | Fagron | 21003158 09/24 | 45 ml (qbp) | 45mL | 23.05.24 | 22/5/24 |
| Oseltamivir 75mg Comp Tami flu | Accord | N000680A 03/2030 | 675 mg | 675mg | 23.05.24 | 22/5/24 |

Equipamento

Almofariz, proveta graduada/rolhada, frasco acondicionamento

Técnica de Preparação

1. Descondicionar as cápsulas, transferindo para um almofariz de porcelana.
3. Adicionar parte do xarope comum até formar uma pasta homogénea. Adicionar mais xarope comum, agitando até formar um líquido
4. Transferir para proveta graduada/rolhada, lavando o almofariz com xarope comum.
5. Homogeneizar.
6. Medir pH. Adicionar ácido cítrico até acerto de pH.
7. Completar volume com xarope comum. Homogeneizar.
8. Acondicionar e rotular.

| Capacidade | Material de embalagem | Nº do lote | Origem |
|---|---|---|---|
| Frasco de 125 ml | vidro âmbar | 215065 | Ao farma |

Rubrica do Operador:

*Prazo de utilização e condições de conservação*

| |
|---|
| Condições de conservação: **Frigorifico. Protegido da Luz** |
| Prazo de utilização: **30 dias** |

***Verificação***

| Ensaio | Especificação | Resultado | Rubrica do Operador |
|---|---|---|---|
| Cor | Suspensão Branca | ✓ | |
| Aspecto | Homogeneo | ✓ | |
| Conform.def prod.semi-acab FP | Conforme | ✓ | |
| Verificação final massa/volume | Conforme | ✓ | |
| pH | 4 a 5 | ✓ | |

Aprovado X Rejeitado ____ Supervisor: 27/05/24

**Nome do doente** **Nome do prescritor**

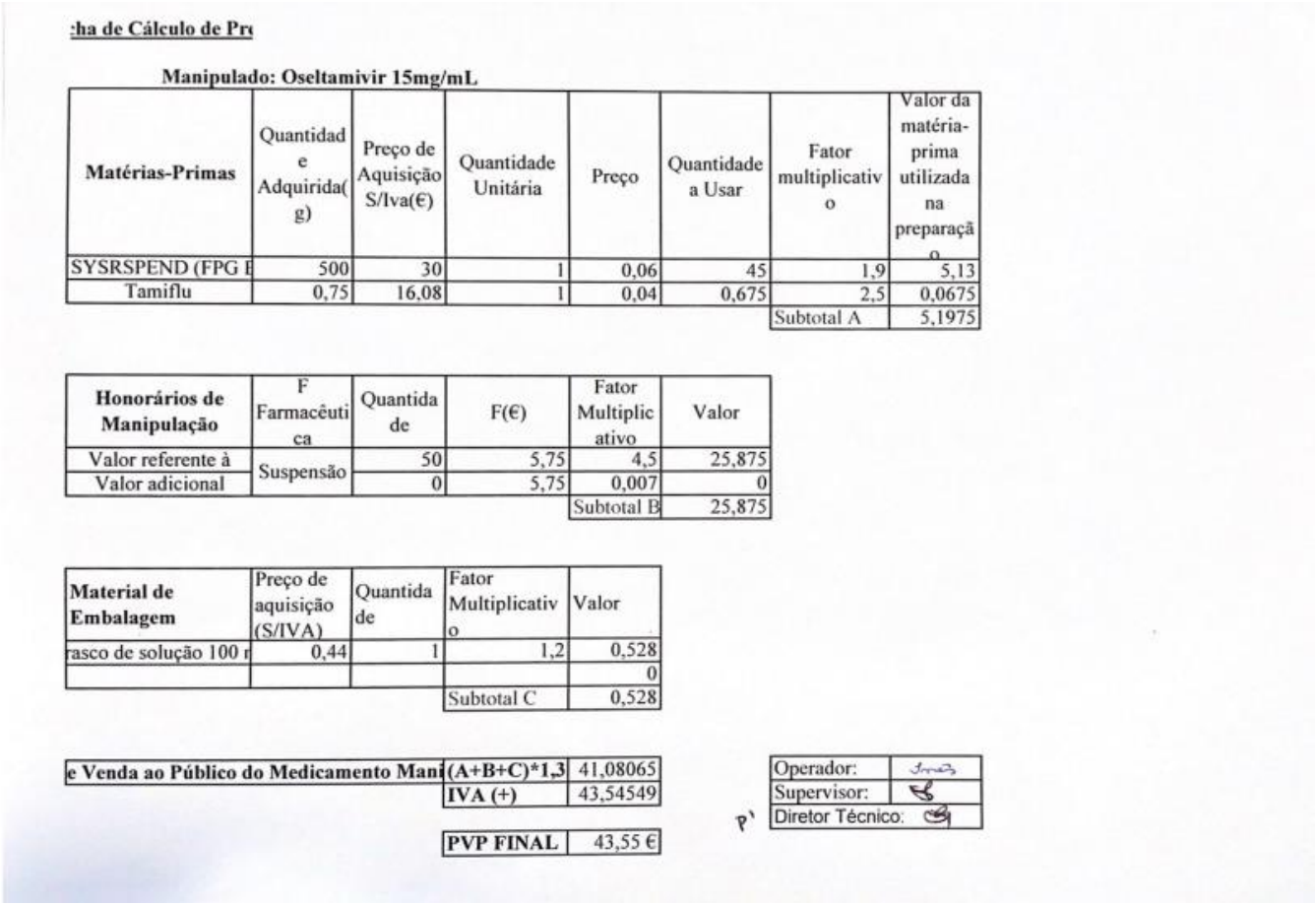
| | |
|---|---|
| [redacted] | [redacted] |

**Observações**

Acerto de pH - acido citrico 1gota/ 40ml

| Rubrica do Director Técnico | Data |
|---|---|
| | 27.05.2024 |

**Anexo 6:** Folha de cálculo do PVP do manipulado de Oseltamivir 15 mg/ml



:ha de Cálculo de Pr

**Manipulado: Oseltamivir 15mg/mL**

| Matérias-Primas | Quantidade Adquirida(g) | Preço de Aquisição S/Iva(€) | Quantidade Unitária | Preço | Quantidade a Usar | Fator multiplicativo | Valor da matéria-prima utilizada na preparação |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SYSRSPEND (FPG E | 500 | 30 | 1 | 0,06 | 45 | 1,9 | 5,13 |
| Tamiflu | 0,75 | 16,08 | 1 | 0,04 | 0,675 | 2,5 | 0,0675 |
| | | | | | | Subtotal A | 5,1975 |

| Honorários de Manipulação | F Farmacêutica | Quantidade | F(€) | Fator Multiplicativo | Valor |
|---|---|---|---|---|---|
| Valor referente à | Suspensão | 50 | 5,75 | 4,5 | 25,875 |
| Valor adicional | | 0 | 5,75 | 0,007 | 0 |
| | | | | Subtotal B | 25,875 |

| Material de Embalagem | Preço de aquisição (S/IVA) | Quantidade | Fator Multiplicativo | Valor |
|---|---|---|---|---|
| rasco de solução 100 r | 0,44 | 1 | 1,2 | 0,528 |
| | | | | 0 |
| | | | Subtotal C | 0,528 |

| e Venda ao Público do Medicamento Mani | (A+B+C)*1,3 | 41,08065 |
|---|---|---|
| | IVA (+) | 43,54549 |
| | PVP FINAL | 43,55 € |

| | |
|---|---|
| Operador: | |
| Supervisor: | |
| Diretor Técnico: | |

P'

**Anexo 7:** Apresentação de apoio à formação interna "Associação de probióticos à toma de antibióticos"

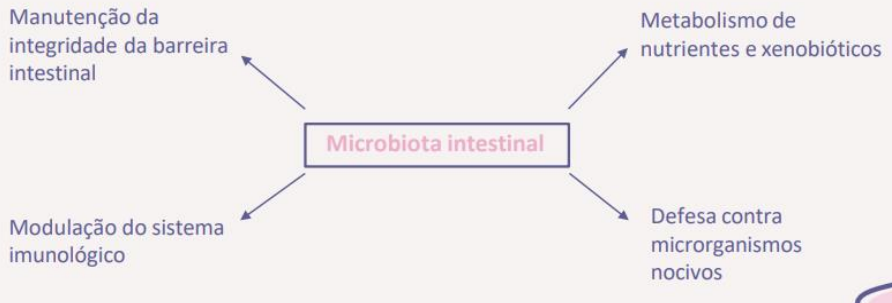





# 1. A microbiota intestinal



**Microbiota** : conjunto de microrganismos que colonizam e interagem com o corpo, incluindo bactérias, fungos, archaea, vírus e protozoários. Este ecossistema dinâmico e complexo é crucial para a saúde humana.






Considerada um órgão vital, conectando-se com outros órgãos através de vias neurais, endócrinas, humorais, imunológicas e metabólicas.



# 1. A microbiota intestinal




Disbiose

Aumento do número de bactérias nocivas

- Libertação de enterotoxinas
- Aumento da permeabilidade intestinal
- Indução de proteínas imunossupressoras
- Disfunção imunológica
- Dano nas células epiteliais
- Influencia no metabolismo energético

Doenças complexas: ansiedade, depressão, doenças cardiovasculares, obesidade, diabetes, doença inflamatória intestinal, cancro, ...

4

## 1. A microbiota intestinal



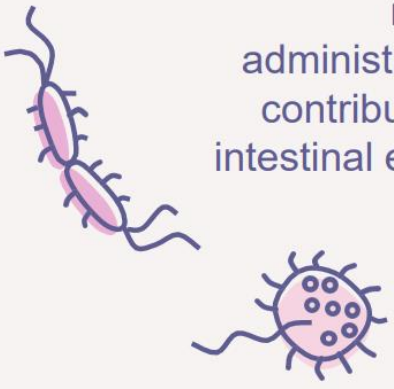
Fatores que influenciam a composição da microbiota intestinal:

- **Tipo de parto-** vaginal ou cesariana.
- **Idade**- a flora intestinal de uma criança começa a assemelhar-se à flora adulta por volta dos 3 anos de idade.
- **Alimentação** na infância (leite materno ou fórmulas) e na idade adulta (dietas ricas em prebióticos e probióticos com alto teor de fibras promovem o crescimento da microbiota intestinal saudável, reduzindo assim o risco de inflamação intestinal e doenças).
- **Stress e distúrbios do sono-** Proliferação de espécies pró-inflamatórias e aumento da permeabilidade da barreia intestinal.
- **Atividade física-** Enriquecimento da diversidade da microflora intestinal.
- **Uso de antibióticos-** alteração a longo prazo da microbiota intestinal e transferência horizontal de genes de resistência, o que pode levar à formação de reservatórios de microrganismos com genes que conferem resistência a múltiplos antibióticos.

5

## 2. O que são probióticos e quais os seus benefícios?





Os probióticos são definidos como microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, contribuem para o equilíbrio da microbiota intestinal e proporcionam benefícios à saúde do hospedeiro.

6

## 2. O que são probióticos e quais os seus benefícios?

Critérios para que um microrganismo seja classificado como probiótico:

- Classificação precisa da estirpe
- Resistência à acidez gástrica, aos ácidos biliares e às enzimas digestivas
- Atividade antimicrobiana contra bactérias potencialmente patogénicas
- Segurança (não patogénico e não tóxico)
- Os benefícios à saúde do hospedeiro devem ser comprovados

Principais microrganismos usados como probióticos:



*Lactobacillus* *Bifidobacterium*

*Streptococcus* *Enterococcus* *Escherichia* *Bacillus* *Saccharomyces*

⚠ Cada tipo de probiótico tem as suas características e benefícios específicos para o organismo.

7

## 2. O que são probióticos e quais os seus benefícios?

Existem diversos benefícios no consumo de probióticos, estando associados à prevenção e redução de muitas doenças, nomeadamente doenças alérgicas, cancro, hipercolesterolemia, intolerância à lactose, doença inflamatória intestinal, diarreia, síndrome do intestino irritável, entre outras. Assim, os probióticos podem ter impactos abrangentes na saúde através de vários mecanismos.

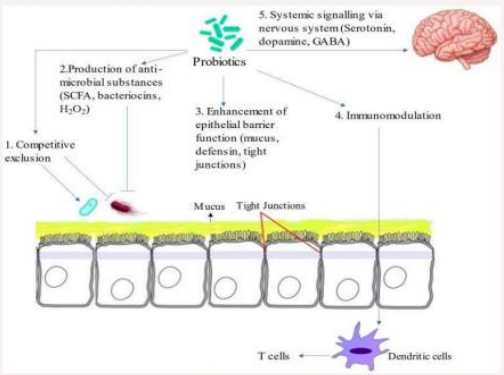



Figura 1. Mecanismo de ação dos probióticos (Adaptado de [9])

8

# 3. Efeitos secundários e contraindicações do uso de probióticos

**Efeitos secundários**

- → Raros e transitórios, correspondendo ao tempo que a flora demora a adaptar-se à reconstituição da sua população.
- → Consistem essencialmente em sintomas gastrointestinais autolimitados (inchaço abdominal, flatulência, obstipação, náuseas), dor de cabeça e podem provocar reações alérgicas em alguns indivíduos.
- → Existe a preocupação de certas estirpes de probióticos poderem provocar a transferência de genes de resistência a antibióticos para outros microrganismos no trato digestivo.

**Contraindicações**

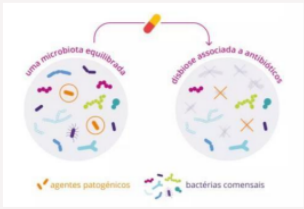
- → Prematuros, imunocomprometidos, pessoas com danos na mucosa intestinal: possibilidade de os probióticos originarem infeções sistémicas.



A administração de probióticos durante a gravidez e lactação e na infância é segura.

9

# 4. Diarreia associada aos antibióticos






Aumento da motilidade intestinal → Maior frequência e urgência de evacuações

Disbiose

(Diminuição do nº de bactérias benéficas que compõem a microbiota intestinal saudável)

Perda de resistência à colonização → Aumento do número de infeções por patógenos oportunistas, como *Clostridium difficile*

Incapacidade de digerir e absorver nutrientes adequadamente → Os nutrientes não absorvidos permanecem no intestino, atraindo água e causando diarreia osmótica

10

# 4. Diarreia associada aos antibióticos

**Diarreia associada aos antibióticos**

Diarreia que se desenvolve desde o início do tratamento com antibióticos até 6 a 8 semanas após a interrupção, o que pode contribuir para o não cumprimento da prescrição e para o consumo excessivo de antibióticos de segunda linha.

- Os sintomas variam desde diarreia ligeira e autolimitada até diarreia grave (particularmente em infeções por *Clostridium difficile*)
- Este sintoma foi notificado em cerca de 5-35% dos pacientes que tomaram antibióticos, variando de acordo com o tipo de antibiótico, o estado geral de saúde do paciente e a sua exposição a agentes patogénicos.
- Resulta em internações hospitalares prolongadas, aumento da morbilidade e mortalidade.





Idosos (>65 anos) e crianças (<2 anos) apresentam maior risco

Antibióticos de amplo espetro, que têm como alvo predominantemente os anaeróbios e são pouco absorvidos (como **clindamicina**, **cefalosporinas** e **amoxicilina-ácido clavulânico**) apresentam uma incidência superior.

11

# 5. Probióticos e antibióticos

Um dos usos terapêuticos mais indicados dos probióticos é a **prevenção da diarreia associada a antibióticos (DAA).**

Os probióticos atuam na prevenção da DAA através dos seguintes mecanismos:

- Alteração do metabolismo dos nutrientes no intestino
- Modulação direta da secreção e absorção de solutos
- Melhoria da função da barreira intestinal
- Alteração das respostas imunológicas intestinais
- Produção de substâncias antimicrobianas
- Diminuição de patógenos oportunistas



Vários estudos sugerem que durante o tratamento com antibióticos, tomar probióticos o mais cedo possível (**idealmente dentro de 2 dias após o início da toma do antibiótico**) tem um efeito positivo e seguro na prevenção da DAA.

12

# 5. Probióticos e antibióticos

Em estudos que compararam a dosagem do mesmo probiótico, descobriu-se que doses mais altas eram significativamente mais eficazes, sugerindo uma dose recomendada **superior a 10 bilhões de UFC por dia**.

Vários ensaios mostraram que ***Lactobacillus rhamnosus*** e ***Saccharomyces boulardii*** foram os mais protetores contra DAA.

**Como tomar?**

→ O melhor momento para consumir os probióticos é após as refeições, uma vez que a neutralização do ácido gástrico é mais propícia ao efeito dos organismos vivos.
→ Combinar probióticos com alimentos prebióticos, que servem de alimento para as bactérias boas, pode aumentar a sua eficácia.
→ A toma dos probióticos deve ser espaçada da toma dos antibióticos pelo menos duas horas. Da mesmo forma, deve-se evitar a toma simultânea de *S.boulardii* com antifúngicos.
→ O uso de probióticos deverá ser continuado por algum período após a cessação dos antibióticos, em média durante uma a duas semanas.

13

# 5. Probióticos e antibióticos

**Exemplos de suplementos com probióticos capazes de prevenir a DAA:**




1 cápsula contém:
- Probióticos Lab4® (25 mil milhões de bactérias ativas Lab4- associação de quatro espécies de bactérias probióticas benéficas à microbiota intestinal);
- *Saccharomyces boulardii* (10 mil milhões de bactérias ativas).

Dose recomendada: 1 cápsula por dia, após a refeição
A partir dos 16 anos de idade.

Recomendado para adultos ou crianças com mais de 6 anos.
Dose recomendada- 1 cápsula, 3 vezes por dia, após as refeições.

Cada dose contém 250 mg de células liofilizadas de Saccharomyces boulardii.




14

# 5. Probióticos e antibióticos

**Exemplos de suplementos com probióticos capazes de prevenir a DAA:**




1 saqueta contém:

- 12 **estirpes probióticas**
- **Frutooligossacáridos (FOS)** e **Inulina**: Prebióticos que promovem o crescimento de bactérias benéficas no intestino
- **Vitaminas do complexo B**: Essenciais para o normal metabolismo produtor de energia das células, suportando o crescimento de bactérias benéficas, fortalecendo a barreira intestinal, modulando o sistema imunológico, facilitando o metabolismo de nutrientes e prevenindo a disbiose.
- **Vitamina D**: provoca uma mudança significativa na abundância de Firmicutes , Actinobacteria e Bacteroidetes .
- **Vitamina K2**: alívio da inflamação e oxidação intestinal.

Pode ser tomado por crianças a partir de um ano de idade.

Constituído por FOS, Inulina, estirpes probióticas, vitaminas do complexo B, vitamina K e **zinco** (estimula o sistema imunitário)
Tomar 1 saqueta por dia, de preferência durante uma refeição principal.




15

# 5. Probióticos e antibióticos

**Exemplos de suplementos com probióticos capazes de prevenir a DAA:**




- Constituído por Lactobacillus rhamnosus GG (17 biliões de UFC/g)
- Dose recomendada: 9 gotas por dia, podendo ser misturadas com líquidos ou comida.
- Podem ser usadas em recém-nascidos.

- Constituído por Saccharomyces boulardii e Inulina.
- Dose recomendada:
  Crianças dos 3 aos 6 anos- 1 cápsula por dia
  Adultos e crianças a partir dos 7 anos- 1 a 2 cápsulas por dia




16

# 6. Conclusão

A microbiota intestinal é uma componente complexa e crucial do corpo humano, desempenhando um papel vital no suporte das funções metabólicas normais. Há um crescente número de evidências indicando que uma microbiota desequilibrada pode influenciar o desenvolvimento de certas doenças.

Embora os antibióticos sejam eficazes no combate a patógenos, eles não discriminam entre bactérias nocivas e benéficas, o que pode resultar numa série de efeitos adversos na composição e função da microbiota.

Durante o tratamento com antibióticos, tomar probióticos o mais cedo possível tem um efeito positivo e seguro na prevenção da diarreia relacionada com antibióticos, uma vez que permitem estabilizar a flora intestinal.

17

# Referências bibliográficas


1. Ogunrinola, G. A., Oyewale, J. O., Oshamika, O. O., & Olasehinde, G. I. (2020). The Human Microbiome and Its Impacts on Health. International Journal of Microbiology, 2020(8045646), 1–7. https://doi.org/10.1155/2020/8045646
2. Jandhyala, S. M. (2015). Role of the Normal Gut Microbiota. World Journal of Gastroenterology, 21(29), 8787. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787
3. Afzaal, M., Saeed, F., Shah, Y. A., Hussain, M., Rabail, R., Socol, C. T., Hassoun, A., Pateiro, M., Lorenzo, J. M., Rusu, A. V., & Aadil, R. M. (2022). Human gut microbiota in health and disease: Unveiling the relationship. Frontiers in Microbiology, 13. https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.999001
4. Lobionda, S., Sittipo, P., Kwon, H. Y., & Lee, Y. K. (2019). The Role of Gut Microbiota in Intestinal Inflammation with Respect to Diet and Extrinsic Stressors. Microorganisms, 7(8), 271. https://doi.org/10.3390/microorganisms7080271
5. Madison, A., & Kiecolt-Glaser, J. K. (2019). Stress, depression, diet, and the gut microbiota: human–bacteria interactions at the core of psychoneuroimmunology and nutrition. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *28*(3), 105–110. https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2019.01.011
6. Monda, V., Villano, I., Messina, A., Valenzano, A., Esposito, T., Moscatelli, F., Viggiano, A., Cibelli, G., Chieffi, S., Monda, M., & Messina, G. (2017). Exercise modifies the gut microbiota with positive health effects. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2017, 1–8. https://doi.org/10.1155/2017/3831972
7. Reis, A., & Ciências Da Saúde, F. (n.d.). *Probióticos, potencialidades e desafios*. https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/8703/1/PPG_33443.pdf
8. World Gastroenterology Organisation (WGO). (n.d.). World Gastroenterology Organisation (WGO). https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-__prebiotics-portuguese
9. (PDF) health-benefits-of-probiotics. (n.d.). ResearchGate. https://www.researchgate.net/publication/326010124_health-benefits-of-probiotics
10. Probiótico. (n.d.). Retrieved June 13, 2024, from https://spimp.pt/probiotico/
11. Latif, A., Aamir Shehzad, Niazi, S., Zahid, A., Ashraf, W., Muhammad Waheed Iqbal, Rehman, A., Riaz, T., Rana Muhammad Aadil, Khan, I., Fatih Özogul, João Miguel Rocha, Tuba Esatbeyoglu, & Korma,
12. S. A. (2023). Probiotics: mechanism of action, health benefits and their application in food industries. Frontiers in Microbiology, 14. https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1216674
13. Kim, S.-K., Guevarra, R. B., Kim, Y.-T., Kwon, J., Kim, H., Cho, J. H., Kim, H. B., & Lee, J.-H. (2019). Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. Journal of Microbiology and Biotechnology, 29(9), 1335–1340. https://doi.org/10.4014/jmb.1906.06064
14. National Center for Complementary and Integrative Health. (2019, August). Probiotics: What You Need To Know. NCCIH. https://www.nccih.nih.gov/health/probiotics-what-you-need-to-know National Institutes of Health. (2017). Probiotics. Nih.gov. https://ods.od.nih.gov/factsheets/Probiotics-HealthProfessional/
15. Imperial, I. C. V. J., & Ibana, J. A. (2016). Addressing the Antibiotic Resistance Problem with Probiotics: Reducing the Risk of its Double-Edged Sword Effect. Frontiers in Microbiology, 07. https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01983
16. Goodman, C., Keating, G., Georgousopoulou, E., Hespe, C., & Levett, K. (2021). Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open, 11(8), e043054. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-043054
17. Liao, W., Chen, C., Wen, T., & Zhao, Q. (2020). Probiotics for the Prevention of Antibiotic-associated Diarrhea in Adults. Journal of Clinical Gastroenterology, Publish Ahead of Print. https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000001464
18. Blaabjerg, S., Artzi, D., & Aabenhus, R. (2017). Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Outpatients—A Systematic Review and Meta-Analysis. Antibiotics, 6(4), 21. https://doi.org/10.3390/antibiotics6040021
19. Mekonnen, S. A., Merenstein, D., Fraser, C. M., & Marco, M. L. (2020). Molecular mechanisms of probiotic prevention of antibiotic-associated diarrhea. Current Opinion in Biotechnology, 61, 226–234. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2020.01.005
20. Kopacz, K., & Phadtare, S. (2022). Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea. Healthcare, 10(8), 1450. https://doi.org/10.3390/healthcare10081450 Should you take probiotics with antibiotics? (n.d.). Drugs.com. https://www.drugs.com/medical-answers/probiotics-with-antibiotics-3121702/
21. Barbut, F., & Meynard, J. L. (2002). Managing antibiotic associated diarrhoea. BMJ : British Medical Journal, 324(7350), 1345–1346. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1123310/ WANG, Y., WEN, L., TANG, H., QU, J., & RAO, B. (2023). Probiotics and Prebiotics as Dietary Supplements for the Adjunctive Treatment of Type 2 Diabetes. Polish Journal of Microbiology, 72(1), 3–9. https://doi.org/10.33073/pjm-2023-013
22. Hossain, K. S., Amarasena, S., & Mayengbam, S. (2022). B Vitamins and Their Roles in Gut Health. *Microorganisms*, *10*(6), 1168. https://doi.org/10.3390/microorganisms10061168
23. Bellerba, F., Muzio, V., Gnagnarella, P., Facciotti, F., Chiocca, S., Bossi, P., Cortinovis, D., Chiaradonna, F., Serrano, D., Raimondi, S., Zerbato, B., Palorini, R., Canova, S., Gaeta, A., & Gandini, S. (2021). The Association between Vitamin D and Gut Microbiota: A Systematic Review of Human Studies. *Nutrients*, *13*(10), 3378. https://doi.org/10.3390/nu13103378
24. Lai, Y., Masatoshi, H., Ma, Y., Guo, Y., & Zhang, B. (2021). Role of Vitamin K in Intestinal Health. *Frontiers in Immunology*, *12*, 791565. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.791565


18

# RELATÓRIO DE ESTÁGIO

**2023 - 2024**

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