



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Sara Maria de Matos Fortes

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Sara Maria de Matos Fortes

**Oncological Institute “Prof. Dr. Ion Chiricuță” Cluj-Napoca and Clinical
Recovery Hospital Cluj-Napoca**

Farmácia Laranjeira

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

Orientador: Professora Doutora Helena Maria Ferreira da Costa Ferreira Carmo

Monitor Farmácia Hospitalar: Doctor Irina Dicu, Doctor Liliana Dragoman e Doctor Sandra
Marginean

Monitor Farmácia Comunitária: Doutora Joana Faria

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 13 de setembro de 2024

Sara Maria de Matos Fortes

Resumo

O presente relatório compreende 6 meses de estágio curricular, entre janeiro e julho de 2024, divididos igualmente por duas áreas da prática farmacêutica: farmácia hospitalar e farmácia comunitária.

Os primeiros 3 meses de estágio decorreram em farmácia hospitalar, ao abrigo do Programa Erasmus+, em dois hospitais: *Oncological Institute “Prof. Dr. Ion Chiricuță” Cluj-Napoca* (IOCN) e *Clinical Recovery Hospital Cluj-Napoca* (Roménia). Os 3 meses finais tiveram lugar em farmácia comunitária, na Farmácia Laranjeira, localizada em São João da Madeira.

Na secção da farmácia hospitalar são apresentadas 3 atividades que se mostraram relevantes no contexto do estágio. A primeira diz respeito à preparação de parafina líquida e de óleo de rícino e o seu papel no tratamento sintomático da obstipação. A segunda refere-se à administração pediátrica do anticorpo monoclonal dinutuximab beta no tratamento do neuroblastoma. Finalmente, a terceira corresponde à infeção por *Clostridioides difficile* e o papel do transplante de microbiota fecal neste contexto. Relativamente às atividades realizadas no âmbito do estágio em farmácia comunitária são destacadas 4: a importância da proteção solar na idade pediátrica, que originou uma sessão de educação solar a crianças locais; a doença da bofetada, a quinta doença; o serviço de preparação individualizada da medicação e, por fim, a revisão da medicação de um utente da farmácia.

Adicionalmente, são expostos 3 temas desenvolvidos durante este período. O primeiro no âmbito da farmácia hospitalar e intitulado o impacto das infeções nos doentes oncológicos pediátricos do IOCN. Os 2 restantes foram desenvolvidos na farmácia comunitária e dizem respeito ao papel dos oligossacáridos do leite humano no leite materno e nas fórmulas infantis, tema que resultou da preparação de uma formação interna aos membros da farmácia relativa ao aconselhamento farmacêutico de fórmulas infantis, e à fisiopatologia da acne e o potencial teratogénico da isotretinoína.

O presente relatório destaca toda a experiência, conhecimento e competências que o estágio permitiu desenvolver e colocar em prática e, ainda, como a bagagem académica adquirida durante os 5 anos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto foi importante para superar os desafios encontrados.

Abstract

The present report details 6 months of curricular internship, spanning from January to July 2024, divided between two key areas of pharmacy practice: hospital and community pharmacy.

The initial 3 months of internship were spent in hospital pharmacy under the Erasmus+ Program at two distinct hospitals: initially at the Oncological Institute “Prof. Dr. Ion Chiricuță” Cluj-Napoca (IOCN) and then at the Clinical Recovery Hospital Cluj-Napoca, in Romania. The final 3 months were dedicated to community pharmacy at the *Farmácia Laranjeira* in São João da Madeira.

In the hospital pharmacy section, 3 significant activities are highlighted, each relevant to the internship experience. The first involves the preparation of liquid paraffin and castor oil, with a focus on their application in the management of constipation. The second relates to the paediatric administration of dinutuximab beta, a monoclonal antibody used in the treatment of neuroblastoma. The third refers to *Clostridioides difficile* infection and the role of faecal microbiota transplantation in its management. Regarding the community pharmacy section, 4 activities are outlined: the importance of sun protection in paediatric populations, which led to a sun safety education session for local children; a review of erythema infectiosum (parvovirus B19 infection); the individualized medication preparation service; and, finally, a medication review of one pharmacy patient.

Additionally, 3 themes developed during this period are presented. The first, conducted during the hospital pharmacy internship, studies the burden of infectious diseases in paediatric cancer patients at the IOCN. The remaining 2 themes, developed at the community pharmacy, explore the role of human milk oligosaccharides in maternal milk and infant formulas (arising from an internal training to the pharmacy members concerning the pharmaceutical counselling of infant formulas), and the pathophysiology of acne with a focus on the teratogenic potential of isotretinoin.

This report encapsulates the experience, knowledge, and skills gained during this curricular internship, illustrating how the academic foundations provided by the 5 years of the Integrated Master in Pharmaceutical Sciences of the Faculty of Pharmacy of the University of Porto was instrumental in meeting the challenges encountered.

Agradecimentos

Começo por agradecer à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e a todos os professores que contribuíram para o meu percurso ao longo destes 5 anos no MICF. É com muito orgulho que digo que pertenci a esta casa.

Agradeço à Professora Doutora Helena Carmo por todo o apoio e orientação imprescindíveis ao longo de todo o período de estágio. Foi um verdadeiro privilégio poder ter trabalhado com a professora.

Deixo um grande agradecimento às equipas das farmácias do IOCN e do *Clinical Recovery Hospital* pelo acolhimento tão caloroso e sentimento de integração que proporcionaram e por todo o conhecimento transmitido e experiências vivenciadas que sem dúvida alguma me fizeram crescer, tanto a nível profissional como pessoal. Um agradecimento especial à Dra. Liliana Dragoman e Dra. Irina Dicu pelo esforço, dedicação e amizade que nunca vou esquecer.

À equipa da Farmácia Laranjeira não consigo transpor em curtas palavras tudo o que queria. Obrigada, Dra. Joana Faria, Dra. Joana, Dra. Sara, Dr. Gil, Dra. Cláudia, Sr. Carlos e Nuno, por tudo o que me ensinaram e por me mostrarem um lado único da farmácia comunitária que não conhecia. A dedicação, a paciência e o cuidado com o utente, o modo de trabalho e o ambiente acolhedor, mas profissional são incomparáveis.

Agradeço também à Professora Doutora Helena Sousa e à Professora Doutora Paula Fresco pela vossa colaboração e ajuda muito apreciadas.

Obrigada a todos os meus amigos e colegas da FFUP que tornaram esta jornada incrível e, em especial à Teresa Pacheco, pela aventura inesquecível que foi a experiência de Erasmus.

Aos meus pais e família: o vosso encorajamento, compreensão e apoio incondicional em cada momento, em cada desafio foram essenciais nesta jornada. Mãe, pai: nunca esquecerei o esforço que fizeram para me proporcionar esta oportunidade. Estarei eternamente grata. Vocês são os meus pilares e é para vocês que olho sempre que procuro o melhor caminho.

É com muito orgulho que digo: Terminei este caminho! É com confiança que digo: Estou pronta para começar o próximo!

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Abstract	v
Agradecimentos	vi
Índice de Figuras.....	xii
Índice de Tabelas	xiii
Lista de Abreviaturas, Siglas e Acrónimos	xiv
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Hospital Pharmacy	1
1 – Curricular Internship Contextualization	1
2 – Schedule and Explanation	2
3 – Example of Activities Developed	3
Activity 1 – Preparation of Liquid Paraffin and Castor Oil and Their Role in the Management of Constipation.....	3
Contextualization	4
Constipation: definition and pathophysiology.....	4
Treatment options for constipation	4
Efficacy and safety of liquid paraffin and castor oil for constipation	5
Conclusion	5
Activity 2 – Paediatric Administration of Dinutuximab beta for Neuroblastoma	5
Contextualization	5
Dinutuximab beta and general information	5
Brief review of neuroblastoma	6
Dinutuximab beta mechanism of action.....	6
Treatment schedule of dinutuximab beta	7
Conclusion	7

Activity 3 – *Clostridioides difficile* Infection and The Role of Faecal Microbiota Transplant

.....	7
Contextualization	7
<i>Clostridioides difficile</i> infection.....	7
Treatment of <i>Clostridioides difficile</i> infection.....	8
Faecal microbiota transplant.....	8
Conclusion	9

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária 9

1 – Contextualização do Estágio Curricular.....	9
2 – Cronograma e sua Explicação	10
3 – Exemplo de Atividades Desenvolvidas	11

Atividade 1 – Educação Solar para Crianças 11

Contextualização	11
Importância da proteção solar	12
Sessão.....	13
Conclusão	13

Atividade 2 – "Doença da Bofetada": a Quinta Doença 14

Contextualização	14
Introdução.....	14
Epidemiologia e transmissão.....	14
Manifestações clínicas.....	14
Recomendações farmacêuticas	15
Conclusão	15

Atividade 3 – Serviço de Preparação Individualizada da Medicação..... 15

Contextualização	16
Introdução.....	16
Serviço de preparação individualizada da medicação na Farmácia Laranjeira	16
Conclusão	17

Atividade 4 – Serviço de Revisão da Medicação	17
Contextualização	17
Serviço de revisão da medicação	17
Intervenção farmacêutica.....	18
Conclusão	19
PARTE 2. Temas de desenvolvimento	19
Theme 1 – The burden of Infectious Diseases in Paediatric Oncology Patients of the Oncology Institute “Prof. Dr. Ion Chiricuță” Cluj-Napoca, Romania.....	19
Contextualization.....	19
Introduction.....	19
Aims and objectives	21
Materials and methods.....	21
Results and discussion	22
Conclusion	26
Tema 2 – Leite Materno e Fórmulas Infantis: O papel dos Oligossacarídeos do Leite Humano	26
Contextualização	26
Introdução	27
Composição, estrutura e classificação dos oligossacarídeos do leite humano	27
Oligossacarídeos no leite humano <i>versus</i> leite vaca	30
Fatores que influenciam a quantidade e qualidade dos oligossacarídeos do leite humano ...	30
Funções fisiológicas dos oligossacarídeos do leite humano – modulação imunológica.....	31
Funções fisiológicas dos oligossacarídeos do leite humano – papel no desenvolvimento neurológico.....	34
Oligossacarídeos do leite humano e enterocolite necrosante	34
Produção e adição de oligossacarídeos do leite humano às fórmulas infantis e o papel dos oligossacarídeos não humanos.....	35
Conclusão	36

Tema 3 – Acne e Isotretinoína: Fisiopatologia e Implicações Teratogénicas	37
Contextualização	37
Introdução	37
Fisiopatologia da acne	38
Isotretinoína	40
Mecanismo de ação	41
Teratogenicidade	43
Papel do farmacêutico	45
Conclusão	46
Conclusão global.....	46
Bibliografia	47
Anexos	68
Annex I – Hospital Pharmacy Curricular Internship: Contextualization and Schedule.....	68
Annex II – Preparations Sheets.....	71
A – Liquid paraffin preparation sheet	71
B – Castor oil preparation sheet	72
C – Sodium bicarbonate pharmaceutical bags preparation sheet	73
D – Surgical ointment preparation sheet.....	74
E – Boroglycerine 5% preparation sheet.....	75
F – Boroglycerine with anesthesin and nystatin preparation sheet.....	76
G – Rivanol solution 1‰ preparation sheet	78
H – Mentholated talc 1% preparation sheet.....	79
Annex III – Activity 1: Preparation of Liquid Paraffin and Castor Oil and Their Role in the Management of Constipation.....	80
Annex IV – Activity 2: Paediatric Administration of Dinutuximab beta for Neuroblastoma ...	82
Annex V – Activity 3: <i>Clostridioides difficile</i> Infection and the Role of Faecal Transplant	83
Anexo VI – Atividade 1: Educação Solar para Crianças.....	84
Anexo VII – Atividade 4: Serviço de Revisão da Medicação.....	93

Annex VIII – Theme 1: The Burden of Infectious Diseases in Paediatric Oncology Patients of the IOCN	104
Anexo IX – Tema 2: Leite Materno e Fórmulas Infantis: O Papel dos Oligossacacarídeos do Leite Humano	109

Índice de Figuras

Figure 1 – Mechanism of action of dinutuximab beta.....	6
Figura 2 – Recomendações farmacêuticas na infeção por parvovírus B19.....	15
Figure 3 – Age range and infection type distribution of all 37 isolates in male (A) and female (B) paediatric patients	22
Figure 4 – Distribution of cancer types among paediatric patients by gender	23
Figure 5 – Age range and reinfection type distribution of the 37 isolates in male (A) and female (B) paediatric patients	24
Figura 6 – Benefícios da amamentação para a mãe e para o lactente, a curto e longo prazo.....	27
Figura 7 – Composição do leite materno.....	28
Figura 8 – Classificação dos HMOs de acordo com as características do monossacarídeo da posição terminal.....	28
Figura 9 – Principais fatores que influenciam a qualidade e quantidade de HMOs no leite materno	30
Figura 10 – Esquematização dos principais benefícios dos ácidos gordos de cadeia curta a nível intestinal, imunológico e do sistema nervoso	32
Figura 11 – (A) Mecanismo pelo qual os HMOs funcionam como recetores decoy. (B) Mecanismo pelo qual os HMOs modulam a expressão dos glicanos à superfície das células epiteliais intestinais	33
Figura 12 – Esquematização da fisiopatologia da acne e do mecanismo de ação da isotretinoína .	40
Figura 13 – Estrutura química da isotretinoína (A) e da vitamina A (B).....	41
Figure A1 – Nonpharmacological and pharmacological approaches available to a successful management of constipation	81
Figure A2 – Detailed treatment cycle of dinutuximab beta.....	82
Figure A3 – Comparison of several international guidelines regarding <i>Clostridioides difficile</i> infection management.	83

Índice de Tabelas

Table 1 – Schedule of activities carried out in the IOCN and Clinical Recovery pharmacies internship	2
Tabela 2 – Cronograma das principais atividades desenvolvidas no período de estágio em farmácia comunitária	10
Tabela 3 – Estruturas dos 10 HMOs mais abundantes no leite humano maduro	29
Tabela 4 – Principais diferenças na composição qualitativa e quantitativa do leite humano e do leite de vaca	30
Tabela 5 – Impacto da funcionalidade dos genes <i>FUT2</i> (secretor, Se) e <i>FUT3</i> (Lewis, Le) na síntese e secreção de diferentes HMOs	31
Table A1 – Other activities carried out at the IOCN	68
Table A2 – Contributing organic and functional factors to constipation	80
Table A3 – List of the necessary clinical parameters assessment before the start of each cycle, drug interactions and other common adverse effects of dinutuximab beta	82
Tabela A4 – Tabela Farmacoterapêutica	102
Tabela A5 – Problemas relacionados com a medicação identificados e intervenção farmacêutica	103
Table A6 – Detailed distribution of infectious agents by infection site	106
Table A7 – Antibiotic resistance results of gram-negative isolates	107
Table A8 – Antibiotic resistance results of gram-positive isolates	108
Table A9 – Antifungals resistance results of <i>Candida albicans</i>	108

Lista de Abreviaturas, Siglas e Acrónimos

AKT – proteína quinase B

CDC – *centers for disease control and prevention*

DG2 – *disialoganglioside 2*

ESBL – *extended-spectrum beta-lactamases*

ESMO – *european society for medical oncology*

EUA – Estados Unidos da América

FoxO1 – proteína O1 do fator de transcrição nuclear *Forkhead Box*

FoxO3 – proteína O3 do fator de transcrição nuclear *Forkhead Box*

GATA6 – proteína 6 de ligação ao GATA

GICUF – grupo de investigação em cuidados farmacêuticos da Universidade Lusófona

HIF-1 α – fator 1 α induzível pela hipóxia

HMOs – oligossacarídeos do leite humano (do inglês *human milk oligosaccharides*)

IGF1R – recetor do fator de crescimento semelhante à insulina 1

IGF-1 – fator de crescimento semelhante à insulina 1

INFARMED – autoridade nacional do medicamento e produtos de saúde, I. P.

IOCN – *oncological institute “Prof. Dr. Ion Chiricuță” Cluj-Napoca*

iPLEDGE® REMS – *risk evaluation and mitigation strategy*

MDR – *multidrug resistant*

MICF – mestrado integrado em ciências farmacêuticas

MRSA – *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*

MRSE – *methicillin-resistant Staphylococcus epidermis*

mTORC1 – mecanismo alvo do complexo 1 da rapamicina (do inglês *mammalian target of rapamycin complex 1 or mechanistic target of rapamycin complex 1*)

OF – ordem dos farmacêuticos

p53 – proteína tumoral p53

PEG – *polyethylene glycol*

PI3K – fosfatidilinositol-3 quinase

PIM – preparação individualizada da medicação

START – *screening tool to alert to right treatment*

STOPP – *screening tool of older person’s prescriptions*

USA-SMART – *system to manage accutane related teratogenicity*

UV – radiação ultravioleta

WHO – *world health organization*

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Hospital Pharmacy

1 – Curricular Internship Contextualization

As part of the Erasmus+ Program and in partnership with the Iuliu Hațieganu University of Medicine and Pharmacy (Cluj-Napoca, Romania), I had the opportunity to carry out my internship in Hospital Pharmacy in two different hospitals.

The IOCN welcomed me between January 22nd and March 8th 2024. The IOCN is one of the most important medical institutes in Romania, offering from preventive and curative to palliative public medical services in the oncology field. At the IOCN, medical services are provided through two primary modes: continuous hospitalization, which involves ongoing medical assistance for the necessary duration, and day hospitalization, designed for patients not requiring supervision for more than 12 hours. The Institute encompasses several departments, including oncological surgery (otorhinolaryngology, urology, and gynaecology), medical oncology (including palliative care), haematology, paediatric oncology, and radiotherapy (including isotope therapy, curie therapy, and cobalt therapy).

The IOCN pharmacy operates from 7 AM to 3 PM, Monday through Friday, with weekends and holiday preparations made in advance. It offers a range of patient-centred pharmaceutical services, including medication dispensing and management, preparation of officinal and master drugs, preparation of cytotoxic drugs, provision of medication information, pharmacovigilance, and collaboration in clinical trials (focus on breast cancer in women). The pharmaceutical team at this pharmacy comprises three pharmacists, including Irina Dicu specialized in clinical pharmacy, as well as senior pharmacy technicians, pharmacy assistants and support staff. All of them working towards a common objective: to ensure that each patient receives the highest quality of pharmaceutical care.

The Clinical Recovery Hospital Cluj-Napoca welcome me between March 11th and April 22nd. Nationwide, this is one of only two multidisciplinary hospitals and the only one in Transylvania offering medical services in cardiology, neurology, balneology, orthopaedics-traumatology, and plastic and reconstructive surgery. Two types of hospitalization are available, continuous and day hospitalizations, all with the aim of preventing and minimizing the physical, functional, mental and socio-professional consequences of a disease.

The Recovery Hospital pharmacy operates from 7 AM to 4 PM, Monday through Sunday. It offers comprehensive pharmaceutical services including medication dispensing and management,

insights in the development of therapeutic protocols, collaboration in pharmacovigilance, and analysis of antibiotic consumption. The pharmacy utilizes an integrated medication management and tracking software to ensure efficient and optimal use of hospital resources. The pharmaceutical team at this pharmacy comprises two pharmacists, including a clinical pharmacist, five pharmacy assistants, and one caregiver. The team works closely with the Medicines Commission to evaluate and approve the implementation of new medications, ensuring the smooth functioning of each department. Their common goal is always to guarantee that every patient benefits from the best pharmaceutical care.

2 – Schedule and Explanation

During my internship at the IOCN and Clinical Recovery pharmacies, I had the opportunity to gain insights on the role of a hospital pharmacist in two distinct environments. This involved navigating through the various sections that constitute both pharmacies. The main activities developed during this period are summarized in Table 1.

Table 1 – Schedule of activities carried out in the IOCN and Clinical Recovery pharmacies internship

IOCN - Activities	January	February	March	April
Individual medication preparation (psychotropic and narcotic drugs)	X			
Emergency medication stock maintenance (psychotropic and narcotic drugs)	X			
Routine medications and outpatient care (observational)	X			
Compounded medicines preparation	X			
Cytotoxic medication validation and preparation		X	X	
Cytotoxic drugs stock maintenance		X	X	
Drug dilutions preparation			X	
Paediatric infection diseases study (Theme 1)		X	X	X
Clinical Recovery Hospital - Activities				
Prescription preparation			X	X

Individual medication preparation: At the IOCN, individual psychotropic and narcotic drugs are prepared daily, except for fentanyl, which is prepared every 72 hours. Medications required for Saturday and Sunday (when the pharmacy is closed), as well as holidays, are prepared every Friday.

Emergency medication stock maintenance: Each oncology hospital department maintains an emergency medication stock to manage emergencies and to compensate for periods when the pharmacy is closed (nights, weekends, and holidays).

Routine medications and outpatient care: In this section, I observed the work of pharmacy technicians and Dr. Liliana Dragoman on several occasions. Routine medications include, for instance, non-steroidal anti-inflammatory drugs, antibiotics and vitamin supplements. The outpatient department is for patients with rare diseases, such as thalassemia, haemophilia, and paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. These patients are supported by various national programs, depending on the specific disease, and the pharmacy dispenses the medications completely free of charge.

Preparation of compounded medicines: During my internship, I had the opportunity to autonomously prepare some medications under her supervision. Table A1 (Annex I) summarizes other activities that enriched my internship at the IOCN pharmacy, including all compounded preparations produced during this period. The respective preparation sheets, which I developed to solidify my understanding, can be found in Annex II.

Cytotoxic medication validation and preparation: From 5th February to 8th March, I was assigned to the cytotoxic drug preparation section, under the supervision of clinical pharmacist Dr. Irina Dicu. Initially observing and later participating, I engaged in the validation and preparation of chemotherapy regimen prescriptions. As shown in Table 1, I also participated in the stock maintenance of the cytotoxic drugs, required almost every day. During the final week of my internship, I also had the opportunity to participate in the dilution of the drugs prescribed.

Prescription preparation: At the Recovery Hospital pharmacy, prescriptions are prepared by department rather than by individual patient. Medications are listed alphabetically along with the required quantities. Each prescription is verified simultaneously by two professionals, who place all medications into the designated floor box labelled by department and the respective doctor. This verification process also requires the signatures of the two.

3 – Example of Activities Developed

Activity 1 – Preparation of Liquid Paraffin and Castor Oil and Their Role in the Management of Constipation

Contextualization

In order to maintain the stock of liquid paraffin and castor oil in the pharmacy, these preparations were made several times (respective preparation sheets in Annex II-A and II-B, respectively). At the IOCN, these are used in the management of constipation, a common adverse effect among cancer patients. Its use was unfamiliar to me, thus I conducted a literature review to understand their benefits compared to more popular alternatives, such as macrogol, and compare these practices with those in Portugal.

Constipation: definition and pathophysiology

The term constipation refers not only to decreased frequency but also to the difficulty in the evacuation of dry and hard stools or a feeling of incomplete evacuation ^{1, 2}. There are many contributing factors to constipation, both organic and functional ¹, as detailed in Annex III, Table A2.

The widespread use of analgesic opioids in cancer patients comes with serious adverse effects with constipation being one of the most common ^{1, 3}. Opioid-induced constipation occurs in 51-87% of cancer patients using opioids ⁴ and can be diagnosed using the Rome IV criteria (for further detail see Annex III) ^{5, 6}. Opioid-induced constipation has a distinct pathophysiology reflecting the peripheral effect of opioids in the gastrointestinal μ -opioid receptors ². The activation of these receptors results in decreased peristalsis, delayed intestinal transit time, increased constriction of all sphincters and decreased water and electrolyte secretion into the lumen. The consequences are hard stools, difficulties in evacuation and excessive straining, abdominal discomfort, and bloating ^{1, 4, 7-9}.

Treatment options for constipation

Treatment of constipation should include both nonpharmacological and pharmacological approaches. Annex III, Figure A1 shows a summary of the available approaches for the management of constipation. According to the European Society for Medical Oncology (ESMO) ¹ and Oncology Nursing Society ¹⁰ guidelines and American Gastroenterological Association recommendations ⁹, the first-line agents for opioid-induced constipation treatment include the osmotic laxatives [polyethylene glycol (PEG, macrogol) and lactulose] or stimulant laxatives (senna and bisacodyl). In Portugal, the standard of care for opioid-induced constipation management follows the same recommendations ^{4, 11}. In the IOCN, lactulose (an osmotic laxative) is the preferred option to treat opioid-induced constipation, paraffin (an emollient laxative) is used in patients hospitalized for a longer period and castor oil (a stimulant laxative) is reserved for severe cases of obstipation due to its faster action.

Efficacy and safety of liquid paraffin and castor oil for constipation

Liquid paraffin, also known as mineral oil, is a mixture of saturated aliphatic hydrocarbons derived from petrolatum ^{3, 12}. As an emollient (Figure A1), paraffin softens the stools and coats the intestine with an oily film. According to the ESMO guidelines ¹, liquid paraffin is less effective than PEG and should be avoided in bed-bound patients and in those with swallowing disorders due to the risk of lipid pneumonitis from accidental aspiration. Furthermore, its chronic use can lead to adverse effects, such as fat-soluble vitamin deficiencies (vitamins A, D, E, and K), resulting in malnutrition. Additionally, it can interfere with the healing of anal fissures and can cause local irritation due to its emollient action ^{3, 12}. Therefore, the use of liquid paraffin in constipation management should be regarded with caution and is contraindicated in bedrest patients.

Castor oil, derived from the beans of *Ricinus communis*, contains ricinoleic acid, which is responsible for its laxative effect. This acid stimulates the secretion of intraluminal water and electrolytes within 1-3h after administration ^{3, 12} (Figure A1). Traditionally, castor oil is more commonly used in folk medicines and in many developing countries. However, castor oil is not recommended due to the high risk of contamination with ricin, a toxic compound also present in the beans ¹². Additionally, the use of stimulant laxatives is contraindicated in elderly and debilitated people, all conditions common among the patients of the IOCN. Furthermore, castor oil can exert toxic effects on the intestinal epithelium and enteric neurons ³. There is limited evidence in the literature regarding its use in constipation, not even being mentioned in the ESMO guidelines ¹.

Conclusion

Despite its possible adverse effects, liquid paraffin remains an available option. However, its use requires caution. Due to significant safety concerns and lack of scientific support, castor oil should not be considered for treatment of constipation. Although it is cost-effective, its use at the IOCN should be revised and other, more safe options like macrogol, should be considered.

Activity 2 – Paediatric Administration of Dinutuximab beta for Neuroblastoma

Contextualization

At the beginning of the rotation at the cytotoxic drug section, I conducted a review of the available medications to understand their applications and storage locations. Among them, dinutuximab beta stood out for being a new and expensive drug available in the hospital, currently prescribed to only one child, and not commercialized in Portugal ¹⁶. I took interest in this monoclonal antibody and its usage in neuroblastoma.

Dinutuximab beta and general information

Dinutuximab beta, commercially available as Qarziba®, is an antineoplastic agent approved in Europe in 2017 and indicated for the treatment of high-risk neuroblastoma (50% of neuroblastoma cases¹⁷) in patients over 1 year of age¹⁸. High-risk neuroblastoma patients include patients who don't have or have a partial response to previous treatments (including blood stem-cell transplantation) and patients with history of relapsed or refractory neuroblastoma¹⁸.

Brief review of neuroblastoma

Neuroblastoma is a rare form of cancer that affects children, mostly under the age of 5 years old, which starts in the neuroblasts of the peripheral sympathetic nervous system. The most common presentation of neuroblastoma is in the form of an abdominal mass^{19,20}. Although rare, it is the third most common cancer in European children after leukaemia and brain cancer, accounting for 10% of all paediatric cancers^{17,21-23}. Dinutuximab beta is designated an orphan medicine, and it is under additional monitoring as neuroblastoma is considered a rare disease¹⁸.

Dinutuximab beta mechanism of action

Dinutuximab beta is a monoclonal chimeric IgG1 antibody that specifically targets the carbohydrate moiety of disialoganglioside 2 (DG2) on neuroblastoma cells^{16-18,24}. This DG2 is highly expressed on neuroblastoma cells. First the drug binds to the neuroblastoma cells, making them a target for the body's immune system triggering the death of cancer cells via the antibody-dependent cellular cytotoxicity, the complement-dependent cytotoxicity and via antibody-dependent phagocytosis^{17,18,22,24,25} (Figure 1).

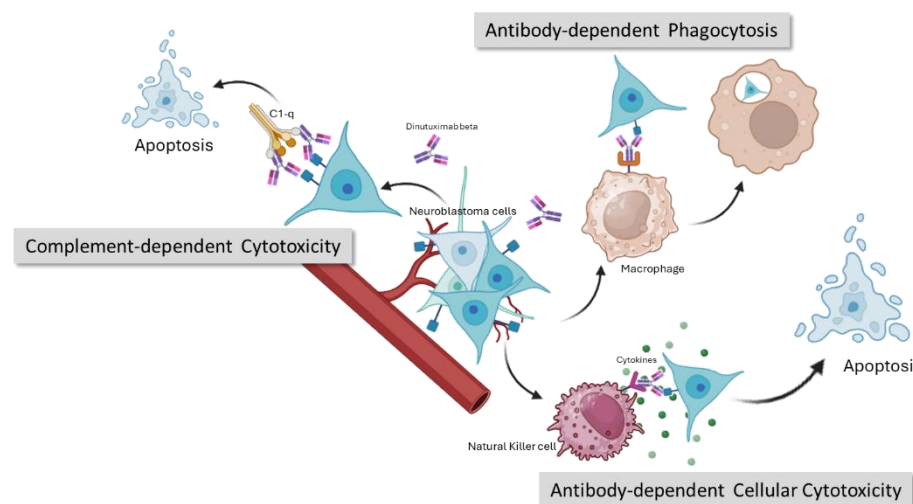


Figure 1 – Mechanism of action of dinutuximab beta. The attachment of dinutuximab to the DG2 of neuroblastoma cells triggers the cancer cell death by 3 different pathways: 1) complement-dependent cytotoxicity via complement C1-q protein dinutuximab recognition; 2) antibody-dependent phagocytosis, dinutuximab-DG2 complex is recognized by macrophages receptors which helps triggering phagocytosis, and 3) antibody-dependent cellular cytotoxicity as dinutuximab-DG2 complex is recognized by natural killer cells triggering the release of cytokines resulting in neuroblastoma cell apoptosis. Adapted from Balaguer et al. (2022)

Treatment schedule of dinutuximab beta

Dinutuximab beta is restricted to hospital use and the treatment consists of 5 consecutive cycles of 35 days, up to a total dose of 100 mg/m² per cycle, according to the patient's body surface area ¹⁶. Two modes of administration are possible: continuous infusion over the first 10 days of each cycle or five daily infusions, administered over 8 hours, on the first 5 days of each cycle. The solution should be administered through a single peripheral or central intravenous line ^{16, 25}.

In Annex IV, Figure A2 aims to explain the details of a dinutuximab beta treatment cycle, including the prevention and management of neuropathic pain, the most common and important adverse effect. Neuropathic pain often occurs early in treatment, and it is a result of the expression of GD2 in normal peripheral sensory nerve fibres ^{17, 25}. Therefore, premedication with analgesics is required before each infusion with dinutuximab beta ^{17, 25}, administered according to World Health Organization (WHO) guidelines for pain relief ²⁶. Some additional information about this drug, particularly related to the assessment of clinical parameters necessary before the start of each cycle, drug interactions and other common adverse effects, can also be found in Annex IV, in Table A3.

Conclusion

Dinutuximab beta constitutes the latest standard of care for first-line maintenance therapy for children with high-risk neuroblastoma.

Activity 3 – *Clostridioides difficile* Infection and The Role of Faecal Microbiota Transplant Contextualization

This activity emerged from a discussion about *Clostridioides difficile* infection, its impact on healthcare settings, and the use of faecal microbiota transplant as a treatment, that prompt me to further investigate the topic.

Clostridioides difficile infection

Clostridioides difficile (*C. difficile*) is an anaerobic spore-forming gram-positive *bacillus* ²⁷⁻²⁹ that can be considered part of the commensal microflora ³⁰⁻³² but may also become pathogenic, depending on host colonization resistance and immune response ^{30, 31, 33}. This opportunistic bacterium affects primarily the elderly (> 65 years old) and immunocompromised patients, especially following antibiotic use that disrupts gut microbiota ^{30, 33, 34}.

Clostridioides difficile infection is a major nosocomial concern ^{29, 31, 35} and the leading cause of gastrointestinal infections in healthcare settings. According to the European Centre for Disease Prevention and Control, *C. difficile* infection is the most frequent cause of gastrointestinal infections in hospitals, particularly in Romania ³⁶. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC), also

identifies this infection as a major and urgent health threat ³⁷. The infection is transmitted via the faecal-oral route through ingestion of acid-resistant spores, with symptoms ranging from asymptomatic carriage to life-threatening conditions like pseudomembranous colitis ³⁸ and toxic megacolon ^{27, 28, 30, 39, 40}. The most common symptom is diarrhoea, defined as ≥ 3 unformed stools, in 24 hours ⁴¹. *C. difficile* infection pathogenesis involves the presence of at least one of two diarrhoea-producing toxins, toxin A and toxin B ^{30, 39}. These enterotoxins stimulate an inflammatory response cascade that leads to tissue damage and diarrhoea ³⁰. Although most broad-spectrum antibiotics disrupt the gut microflora reducing colonization resistance ²⁸⁻³⁰, the risk of infection seems higher with clindamycin, amoxicillin-clavulanic acid, cephalosporins, and fluoroquinolones ^{28, 29}. *C. difficile* ribotype 027, prevalent in Romania ^{27, 35}, has shown increasing epidemiologic concern, due to its increased sporulation ²⁷, production of a third toxin ³⁹, and antibiotic resistance, particularly to metronidazole ²⁹.

Treatment of *Clostridioides difficile* infection

Clostridioides difficile infection treatment follows disease severity ^{29, 30}, classified as non-severe, severe, and fulminant (or life-threatening) infection ^{31, 41, 42}. A comparison of international guidelines ^{31, 33, 41, 42} (Annex V, Figure A3) shows consensus supporting the first-line treatment with fidaxomicin or vancomycin (depending on fidaxomicin availability). Minor differences can be noted across the severity stages. Faecal microbiota transplant is also widely recognized as effective for recurrent infection ^{31, 33, 41, 42}.

Faecal microbiota transplant

Faecal microbiota transplant refers to the transplant of screened stools from healthy donors into a patient gastrointestinal tract to reestablish the equilibrium and diversity of the gut microbiota ^{30, 31, 35, 38, 43-47}. This concept is not new, dating back to the fourth century with primordial-like procedures ⁴⁸. Faecal microbiota transplant shows a 90% success rate in preventing recurrent *C. difficile* infection ^{30, 44-47, 49}, that seems to be dose-dependent ⁵⁰. It is recommended for recurrent ^{29-31, 33, 35, 38, 43, 45, 51} but not for initial episodes, as it offers no additional benefit over antibiotics ^{31, 52}.

Colonoscopy is the most supported administration route, followed by gastro-resistant oral capsules ^{31, 33, 35, 45}. Faecal microbiota transplant is not free of risks, it is associated with the transmission of pathogenic and multi-drug resistant organisms and carcinogenic agents from the donor ^{31, 41, 51}, as well as minor (diarrhoea, constipation, abdominal pain, nausea and vomiting) ^{38, 50} and severe (sepsis, aspiration pneumonia, and bowel perforation) adverse events ³⁸. Thus, due to safety concerns, banked frozen faecal microbiota transplant material is preferred over fresh preparations ³⁵. Although more successful, colonoscopy has been associated with more adverse effects ⁵⁰.

Cost-effectiveness is an important consideration with faecal microbiota transplant ³¹. Nonetheless, recurrence of *C. difficile* infection is also associated with high management costs ³⁵. Furthermore, cultural, social, religious and ethical considerations should also be considered, especially in more conservative countries ⁵³.

Conclusion

International guidelines consistently recommend fidaxomicin as the first-line treatment for *Clostridioides difficile* infection due to its lower recurrence risk. Vancomycin is recommended as a second option and metronidazole as the last resort. Oral vancomycin remains an important treatment option because of its cost-effectiveness, especially in developing countries. Faecal microbiota transplant is a promising approach for recurrent *C. difficile* infection, but further research is needed to standardize its use.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1 – Contextualização do Estágio Curricular

A segunda parte do meu estágio curricular, em farmácia comunitária, foi realizada na Farmácia Laranjeira, entre 29 de abril e 29 de julho de 2024, totalizando 3 meses.

A Farmácia Laranjeira situa-se em São João da Madeira (Aveiro), sendo uma das mais antigas do concelho. Encontra-se numa rua pedonal no coração da cidade, bem servida por estabelecimentos como alojamento e comércio locais, clínicas e um hospital privado. Assim, a farmácia apresenta um fluxo considerável de utentes, servindo predominantemente a faixa etária mais idosa, mas também utentes de outras faixas etárias e alguns estrangeiros.

O horário de funcionamento da Farmácia Laranjeira é das 9h00 às 19h30 de segunda a sexta-feira, e das 8h30 às 13h00 aos sábados. Em esquema rotativo com as restantes 4 farmácias locais, está de serviço 24h a cada 5 dias. A farmácia tem 3 pisos: a cave, onde se faz a receção e armazenamento das encomendas e a preparação individualizada da medicação (PIM); o rés-do-chão, local de atendimento ao público assegurado por 5 balcões individuais e 3 gabinetes de prestação de cuidados, além de uma pequena divisão de *backoffice* com um frigorífico para armazenamento dos produtos que necessitam de refrigeração; e o primeiro andar reservado para os escritórios da administração. A farmácia integra um grupo que inclui outras 3 farmácias, assumindo uma posição privilegiada por poder contar com o contacto direto entre as mesmas. A equipa da Farmácia Laranjeira é constituída por 5 farmacêuticos, 1 técnico de farmácia e uma pessoa responsável pelo *backoffice*. A direção técnica da Farmácia Laranjeira é assumida pela Dra. Joana Faria, que também foi responsável pela monitorização do meu estágio.

A nível de serviços prestados, além da dispensa e aconselhamento farmacêutico, a Farmácia Laranjeira disponibiliza à comunidade a medição de parâmetros fisiológicos (pressão arterial, altura e peso) e bioquímicos (glicemia, triglicerídeos e colesterol total), a administração de vacinas e outros medicamentos injetáveis, a PIM e um serviço de entregas ao domicílio. Adicionalmente, a farmácia constitui também um ponto de recolha da VALORMED, uma sociedade responsável pela gestão do Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos ⁵⁴. Tudo isto garante um serviço de excelência, focado não apenas no utente individual, mas também na saúde da comunidade como um todo.

2 – Cronograma e sua Explicação

Na Tabela 2 encontra-se representado o cronograma resumido das principais atividades desenvolvidas ao longo do estágio na Farmácia Laranjeira.

Tabela 2 – Cronograma das principais atividades desenvolvidas no período de estágio em farmácia comunitária

Atividades	Mai	Jun	Jul
Gestão de encomendas e reservas	X	X	
Controlo de stocks e de prazos de validade	X	X	
Determinação de parâmetros fisiológicos e bioquímicos	X	X	
Formações	X		
Observação de atendimentos	X		
Atendimento sob supervisão	X	X	
Atendimento autónomo		X	X
Preparação individualizada da medicação			X

Comecei o estágio por acompanhar a receção e conferência de encomendas através do sistema Sifarma®, bem como o armazenamento das mesmas, auxiliada por um sistema de automação (Rowa 9.0.3.0), o que me permitiu familiarizar com os diferentes produtos. A manutenção de stocks nos lineares, o controlo de prazos de validade e as contagens físicas também auxiliaram a minha integração no funcionamento da farmácia. Após esta primeira fase, adquiri conhecimentos em diversas áreas do *backoffice* e nos sistemas informáticos Sifarma® e Sifarma 2000®, ficando autónoma na gestão de encomendas e reservas. Foi-me também facultado o acesso a documentos legais e normativos fundamentais ao funcionamento da farmácia, nomeadamente relacionados com a dispensa de medicamentos psicotrópicos e o Manual de Boas Práticas em Farmácia Comunitária ⁵⁵.

Seguiu-se a observação de atendimentos junto dos diversos membros da equipa, que me acompanharam sempre com dedicação. Nesta fase, presenciei além da dispensa e do aconselhamento farmacêutico, a realização da medição dos diversos parâmetros biológicos e a correta interpretação dos resultados. Posteriormente, assumi esta última tarefa de forma autónoma. Também preparei diversos antibióticos acompanhados pela consciencialização do utente para o uso e armazenamento corretos dos mesmos e tive a oportunidade de explicar o modo de utilização de certos dispositivos médicos, em especial dispositivos de inalação (por vezes auxiliados com câmaras expansoras). Foi também nesta fase que contactei com maior proximidade com o novo módulo de atendimento do Sifarma®, com a gestão de diversas campanhas e de devoluções e, ainda, com o programa Saúde das Farmácias Portuguesas, o que me proporcionou prática e confiança para o atendimento autónomo.

Ainda durante o mês de maio, participei em 2 formações na área de dermocosmética de 2 laboratórios distintos (Lierac® e Pierre Fabre®) representados na farmácia. Adicionalmente, os delegados de diversas marcas comerciais (Àvene®, Advancis®, Valdispert®, A-derma®, Klorane®, Vichy®, La Roche-Posay®, CeraVe® e Cantabria®) que visitaram a farmácia em representação das mesmas mostraram-se sempre disponíveis para me darem uma visão geral das marcas e dos diferentes produtos disponíveis na Farmácia Laranjeira, contribuindo para a minha capacitação em um aconselhamento farmacêutico claro, assertivo e focado no utente.

Em junho iniciei o atendimento autónomo e em julho pude contactar com maior proximidade com a PIM. Durante este período tive a oportunidade de presenciar a importância da conferência do receituário, da verificação e aplicação dos diferentes planos de comparticipação adicionais ao do Sistema Nacional de Saúde e, ainda, do fecho de caixa ao fim do dia. Nesta fase pude perceber a dimensão do papel do farmacêutico no esclarecimento e educação dos utentes no uso responsável do medicamento e o consequente impacto na comunidade.

Desde o início, percebi que a experiência tinha um valor inestimável. Toda a equipa da farmácia trabalha de forma coesa, partilhando conhecimentos e esclarecendo dúvidas em conjunto. Transmitiram-me não só valores e conhecimento científico, mas também aprendizagens que contribuíram significativamente para o meu crescimento pessoal. Este ambiente colaborativo, focado sempre no utente, tem com último objetivo garantir o melhor atendimento possível.

3 – Exemplo de Atividades Desenvolvidas

Atividade 1 – Educação Solar para Crianças

Contextualização

A presente atividade surgiu do meu interesse em proporcionar à comunidade uma atividade formativa e dinâmica e que simultaneamente promovesse a Farmácia Laranjeira. Dada a época do ano, foi fácil propor uma formação didática sobre a proteção solar. O Jardim Infantil da Associação do Centro Social de Escapães (Santa Maria da Feira) entusiasticamente aceitou o desafio e, no dia 24 de junho, abriu as portas à farmácia. O mais desafiante foi preparar uma apresentação suficientemente interativa para cativar a atenção de 54 crianças com idades entre os 3 e os 6 anos durante alguns minutos.

Importância da proteção solar

Embora a exposição solar seja crucial para a produção de vitamina D ⁵⁶⁻⁵⁸, a exposição excessiva à radiação ultravioleta (UV) está associada a efeitos nefastos, nomeadamente ao cancro da pele ^{56, 58}. De tal forma que a *International Agency for Research on Cancer* classificou o espectro de radiação UV como carcinogénico para os humanos ⁵⁹. A radiação solar é, assim, um fator de risco para os 3 principais tipos de cancro de pele: o carcinoma das células basais, o carcinoma das células escamosas e o melanoma ^{56, 60, 61}. Apesar de ser o menos comum, o melanoma é o tipo mais letal ^{56, 62}. É importante notar que a incidência de cancro da pele tem aumentado dramaticamente nas últimas décadas, predominantemente nos países europeus ^{56, 61-64}. Contudo, de acordo com a Organização Mundial de Saúde, 4 em cada 5 casos de cancro da pele poderiam ter sido evitados ^{56, 58}.

A proteção solar é crucial para a prevenção dos cancros de pele ⁶⁵, sendo recomendadas várias formas de proteção, desde o uso de óculos de sol, chapéu e roupa escura, evitar a exposição das 11h-16h, à principal que é o uso de protetor solar com fator de proteção mínimo de 30 ^{57, 58, 65-68}. Os constituintes deste último, que conferem proteção solar consistem em 2 tipos de filtros: orgânicos (ou químicos) e inorgânicos (ou físicos) ^{57, 65, 67}. Os protetores solares à base de filtros químicos são os mais frequentes ⁶⁵ e atuam por ação de compostos cromóforos que absorvem radiação UV de intervalos de comprimentos de onda específicos ⁶⁷. Os filtros físicos incluem o óxido de zinco e dióxido de titânio cujo mecanismo de ação consiste na reflexão da radiação UV, ou seja, funcionam como uma barreira física capaz de proteger contra um maior intervalo de comprimentos de onda ⁶⁷. A combinação de filtros é frequentemente usada com o objetivo de maximizar a proteção contra a radiação UV ⁶⁵. A renovação do protetor solar a cada 2h é importante ^{65, 67}.

Vários estudos demonstram uma relação positiva entre a exposição solar excessiva e queimaduras solares nas crianças e adolescentes e o risco de desenvolvimento de melanoma no futuro ^{58, 61-63, 68}. De facto, estima-se que 50-80% dos danos causados pela exposição solar ocorrem na idade pediátrica ⁵⁸. Apesar da maior suscetibilidade aos efeitos carcinogénicos da radiação UV ⁶¹, a idade pediátrica é também um período importante para o estabelecimento de

comportamentos e hábitos saudáveis que serão transpostos para a idade adulta ^{58, 62, 63}, o que a torna numa janela crítica para a educação sobre a proteção solar ⁶³. Além dos pais, também os profissionais de saúde desempenham um papel importante no aconselhamento sobre este tema às crianças e adolescente, ou indiretamente através da orientação dos próprios pais.

Sessão

O objetivo desta sessão de educação para a saúde foi educar as crianças do pré-escolar na proteção solar e cuidados pós-solares. Para potenciar a interação e a participação das crianças, a apresentação da informação foi realizada na forma de uma história que contou com diversas intervenções e atividades. A apresentação visual também foi cuidada, com preferência por desenhos coloridos e animados. Os slides de *PowerPoint* usados na apresentação encontram-se disponíveis no Anexo VI. A sessão contemplou a profissão farmacêutica, os benefícios do sol, as principais formas de proteção contra a exposição solar e a importância do uso correto do protetor solar, sublinhando a necessidade de evitar a exposição nas horas de maior risco e a renovação da proteção a cada 2 horas. A apresentação terminou com um jogo didático sobre a informação transmitida, auxiliado por um dado gigante para manter o interesse das crianças. O objetivo deste jogo foi verificar a assimilação das informações apresentadas e reforçar os pontos cruciais. Também foram incluídos desafios para estimular a associação de que a proteção solar pode ser divertida, através da experimentação das texturas dos produtos (protetor solar, creme hidratante e água termal) e da preparação virtual de um kit básico essencial para um dia de praia. No final, todos levaram um saco brinde contendo algumas amostras de produtos solares e materiais didáticos sobre o tema.

Conclusão

De um modo geral, o *feedback* desta atividade foi excelente, tanto por parte da equipa da Farmácia Laranjeira presente, das educadoras, auxiliares e diretora da escola, como também das próprias crianças. Mesmo sendo direcionada a um número considerável de crianças, estas mantiveram-se atentas durante a apresentação, observação comprovada pelas intervenções das mesmas com relatos de situações que vivenciaram e, ao longo do jogo, quando respondiam corretamente às perguntas.

Ações como esta, dinâmicas e que envolvem a comunidade, são cruciais para a promoção da saúde e estabelecimento do farmacêutico comunitário como um profissional de saúde próximo do utente. A educação e consequente aumento da literacia em saúde, a minimização de comportamentos de risco e a promoção de hábitos de vida saudáveis pode e deve começar pelos membros mais jovens da comunidade.

Atividade 2 – “Doença da Bofetada”: a Quinta Doença

Contextualização

Esta atividade surge da elevada incidência desta doença em crianças de São João da Madeira, constatada durante o período de estágio, inclusivamente na escola onde realizei a atividade 1 de informação sobre proteção solar. Teve com o objetivo esclarecer as várias questões dos pais e cuidadores que procuram a Farmácia Laranjeira e o aconselhamento farmacêutico.

Introdução

O eritema infeccioso é uma infeção vírica causada pelo parvovírus B19 ^{69, 70}. Os parvovírus são os vírus mais pequenos e pertencem à Classe II de Baltimore (vírus DNA sem invólucro) ^{71, 72}. O serotipo B19 é o único que causa doença em humanos ^{69, 70, 73, 74}.

Esta infeção é muitas vezes designada por “doença da bofetada” dado o exantema cutâneo simétrico característico das bochechas que se assemelha a uma bofetada. É também chamada de 5ª Doença porque faz parte dos 6 exantemas clássicos da infância (os restantes 5 são a varicela, rubéola, roséola, escarlatina e sarampo) ^{69, 73-76}.

A família Parvoviridae inclui os vírus de DNA mais dependentes da célula hospedeira, pois não codificam para uma polimerase, e por isso necessitam de infetar células mitóticas ativas. Por exemplo, o parvovírus B19 apenas se multiplica em células que estão na fase de multiplicação do DNA (fase S do ciclo celular). Este vírus apresenta tropismo para as células precursoras eritroides da medula óssea, utilizando o antígeno P eritroide como recetor ^{70, 72}.

Epidemiologia e transmissão

A infeção pelo parvovírus B19 é comum e contagiosa ⁶⁹. O eritema infeccioso é mais comum em crianças e adolescentes com um pico da incidência nas crianças com 4 a 7 anos ^{69, 71, 77}. A transmissão dá-se, principalmente, por via respiratória através de secreções orais e contacto próximo ^{69, 72, 75, 77, 78}. Surto epidémicos, nomeadamente a nível escolar, são comuns e mais frequentes na Primavera ⁶⁹.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas desta infeção incluem o eritema infeccioso em crianças, poliartrite (com ou sem exantema cutâneo) em adultos e crise aplásica transitória em doentes com anemia hemolítica crónica ^{69-71, 73-75}.

O eritema infeccioso caracteriza-se por um curso bifásico com uma fase inicial febril infecciosa, na qual ocorre virémia, seguida de uma fase sintomática não infecciosa. O período prodrómico dura cerca de 4 a 14 dias e é inespecífico, ou seja, caracteriza-se por sintomas inespecíficos, semelhantes aos da gripe, como febre ligeira, dor de garganta, calafrios, indisposição e mialgia ^{69, 70, 77, 78}. Esta fase é contagiosa, mas apenas 1 em cada 3 doentes manifesta sintomas, o

que é crítico para a transmissão ⁶⁹. Segue-se, a fase sintomática caracterizada pelo exantema cutâneo maculopapular característico desta infeção. Assim que este exantema se manifesta, o doente deixa de transmitir a infeção ^{69, 70}. Este exantema cutâneo tem tendência a espalhar-se para outras zonas expostas da pele, como os membros superiores, inferiores e tronco, num padrão rendilhado simétrico. Estes sintomas regredem em cerca de 3 semanas ^{69, 77, 78}.

Nos adultos, predomina a artrite, particularmente nas mãos, pulsos, joelhos e tornozelos, que pode durar semanas, meses ou mesmo anos ⁶⁹.

Recomendações farmacêuticas

A Figura 2 resume as recomendações farmacêuticas a dar perante um caso de eritema infeccioso ^{69-71, 73, 74, 76-80}.

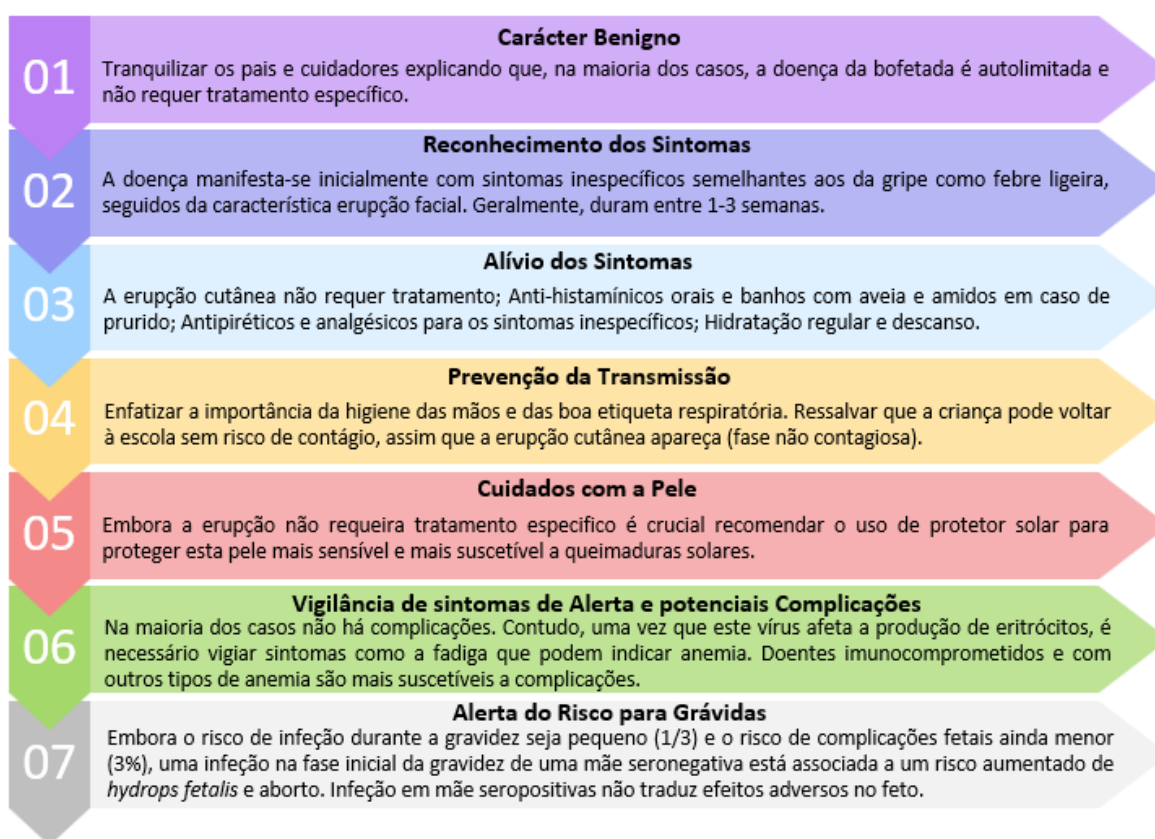


Figura 2 – Recomendações farmacêuticas na infeção por parvovírus B19

Conclusão

O eritema infeccioso é uma doença de carácter benigno e a erupção cutânea característica, semelhante a uma bofetada, não requer tratamento específico. Nesta fase a doença não é mais transmissível e todos os sintomas regredem ao fim de 1 a 3 semanas, geralmente. A maior preocupação prende-se com as grávidas seronegativas.

Atividade 3 – Serviço de Preparação Individualizada da Medicação

Contextualização

A Farmácia Laranjeira proporciona à comunidade a prestação do serviço de PIM, apoiando 3 unidades de um lar de idosos, 1 casa de repouso de idosos, utentes abrangidos pelo protocolo entre a Associação Nacional das Farmácias e a Câmara Municipal de São João da Madeira, além de preparações a título individual. Como tal, durante o período de estágio tive a oportunidade de contactar com este serviço na farmácia.

Introdução

Segundo a Ordem dos Farmacêuticos (OF), a PIM consiste na organização, pelo farmacêutico, da medicação sólida do utente, destinada à administração por via oral e pressupõe a educação (oral ou escrita) do mesmo para o uso responsável do medicamento ⁸¹. Este serviço apenas é viável para formas farmacêuticas sólidas e estáveis, como comprimidos e cápsulas, não sendo aplicável a outros medicamentos como medicamentos higroscópicos e fotossensíveis uma vez que implica a remoção do medicamento do seu acondicionamento primário ⁸¹.

Sendo uma das funções prioritárias do farmacêutico assegurar a utilização correta, segura e efetiva dos medicamentos ⁸¹, e perante dados que estimam que 50% dos doentes crónicos, com regimes terapêuticos complexos, não é capaz de usar corretamente a sua medicação ^{82, 83}, existe margem e justificação para a intervenção do farmacêutico. A PIM permite dar parte da resposta ao minimizar os problemas na adesão (não intencionais) como esquecimentos, duplicações e erros de administração ao contribuir para uma melhor gestão e organização da medicação por parte do utente.

Serviço de Preparação Individualizada da Medicação na Farmácia Laranjeira

Atualmente, a Farmácia Laranjeira apoia 104 utentes na toma da medicação certa, na dose certa, à hora certa.

Nesta farmácia, o serviço de PIM é realizado numa divisão própria para o mesmo e onde a medicação destinada a este serviço e todos os dados relativos aos diferentes utentes fica armazenada e organizada em segurança. A PIM propriamente dita é assegurada por um sistema automatizado (Yuyama® Litrea III 112) que assegura a rastreabilidade dos lotes e prazos de validade e contribui para a precisão da preparação da medicação ⁸¹, minimizando o erro humano. A equipa da Farmácia Laranjeira responsável por este serviço é sempre constituída por 2 farmacêuticos, que trabalham em simultâneo, de forma a garantir uma dupla verificação e minimizar possíveis erros. O manuseamento dos medicamentos respeita as normas da OF que dita o uso de material de proteção individual e a limpeza e desinfeção da zona de trabalho antes do início de cada PIM ⁸¹.

A PIM envolve várias fases. Numa primeira fase, é necessário a recolha dos dados relativos aos regimes terapêuticos dos utentes/instituições interessadas e do consentimento informado para

a sua prestação. Numa segunda fase, o farmacêutico avalia o benefício real do serviço e revê estas informações (revisão farmacoterapêutica) de forma a garantir a qualidade, segurança e efetividade do regime. De seguida, é feito o respetivo registo no *software* que acompanha o robô, sempre duplamente verificando os dados e, depois, procede-se para o preenchimento do tabuleiro de dispensação e dos *canisters* individuais com os medicamentos necessários. Pode recorrer-se a desblisteradoras e sistemas de partição de medicamentos para facilitar o processo. A medicação é, então, acondicionada em sacos de dispensa descartáveis organizados por cada momento de toma, sendo que, cada saco identifica o utente, especifica os diferentes medicamentos presentes assim como, o seu número individual e total, o dia e o momento da toma e a farmácia prestadora do serviço. No final, a fita de sacos é novamente verificada, etiquetada e acondicionada na respetiva caixa de medicação reutilizável. A Farmácia Laranjeira prepara a PIM para períodos entre 1 a 2 semanas de tratamento.

A prestação deste serviço depende do comprometimento da farmácia em fornecer a PIM no período acordado e do utente em informar prontamente a farmácia relativamente a qualquer alteração no esquema terapêutico.

Conclusão

A PIM, ao promover e facilitar a adesão à terapêutica, permite não só melhorar os resultados em saúde reduzindo o número de hospitalizações e os desperdícios como também promove o papel do farmacêutico junto dos utentes e da comunidade. A inclusão do utente no seu próprio processo clínico aproxima o utente do farmacêutico e promove uma relação de confiança com o mesmo.

Atividade 4 – Serviço de Revisão da Medicação

Contextualização

Esta atividade surge da perceção de uma possível intervenção farmacêutica necessária para melhorar o processo de uso do medicamento, aquando da PIM de um utente da farmácia. Para o desenvolvimento desta atividade foi necessária a aprovação por parte da comissão de ética da Faculdade de Farmácia (o parecer positivo encontra-se no Anexo VII). Para o efeito, também o folheto informativo e a declaração de consentimento informado podem ser consultadas no Anexo VII.

Serviço de revisão da medicação

O serviço de revisão da medicação está integrado no processo de cuidados farmacêuticos e tem como principais objetivos 1) a otimização da medicação do utente, assegurando que é necessária, efetiva e segura; 2) a deteção de possíveis problemas ou situações passíveis de

intervenção farmacêutica; e 3) melhorar o conhecimento do utente sobre a sua própria saúde e medicação.

A recolha de dados teve como instrumento um único questionário físico (disponível no Anexo VII) que pretendeu recolher informações relativas a toda a medicação do utente (medicamentos sujeitos a receita médica, não sujeitos a receita médica, suplementos alimentares e outros produtos de saúde); registar alergias conhecidas, sintomas e hábitos de vida; e, ainda, avaliar o conhecimento do utente relativo à medicação e às respetivas patologias. A tabela terapêutica (Tabela A4, disponível no Anexo VII) permitiu estruturar a informação recolhida. A avaliação da farmacoterapêutica pressupõe a avaliação do processo de uso do medicamento e consiste na interpretação dos dados pelo farmacêutico com o objetivo de identificar e resolver problemas relacionados com os medicamentos e proteger o doente de possíveis resultados negativos associados à medicação⁸⁴. A presença de problemas relacionados com os medicamentos foi avaliada através do método de GICUF (Manual de Dispensação Farmacêutica pelo Grupo de Investigação em Cuidados Farmacêuticos da Universidade Lusófona, 2009)⁸⁵, que avalia os principais constituintes do processo de uso de medicamentos (indicação, posologia, contraindicações, interações e condições do doente/sistema). A identificação da medicação potencialmente inapropriada e/ou medicamentos potencialmente omissos foi baseada nos critérios STOPP/START (critérios explícitos; do inglês, *Screening Tool of Older Person's Prescriptions/Screening Tool to Alert to Right Treatment*)⁸⁶. Este tipo de revisão, suportada pelo questionário ao utente e pela consulta do seu histórico farmacoterapêutico, é classificada como uma revisão do tipo 2a (intermédia), conforme a classificação proposta pela Ordem dos Farmacêuticos⁸⁴. Foi também necessário recorrer à base de dados de medicamentos de uso humano Infomed⁸⁷, disponível no portal da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED) para obtenção dos Resumos das Características dos Medicamentos usados, bem como a plataformas de identificação de interações fármaco-fármaco^{88, 89} e planta-fármaco⁹⁰.

Este tipo de serviço é cada vez mais importante para garantir que utente toma a dose certa, do medicamento certo, no momento certo, principalmente numa população cada vez mais envelhecida como a de Portugal. Cerca de 23,6% da população total portuguesa atual é idosa (65 ou mais anos)⁹¹. Somos o 2º país da união europeia com o maior índice de envelhecimento e o 4º com maior percentagem de idosos a viver sozinhos⁹¹. Este quadro tem tendência a piorar, uma vez que a população idosa está a crescer 2% a cada ano⁹¹.

Intervenção farmacêutica

O utente em questão tem 74 anos e é acompanhado por um cuidador, que o auxilia nas tarefas diárias e de autocuidado que já não consegue realizar autonomamente. O cuidador pode

ser um profissional de saúde ou um familiar. No caso de ser um familiar, é essencial proporcionar apoio e educação para garantir que desempenha corretamente o seu papel. O domínio dos conhecimentos necessários é crucial para a compreensão da situação clínica do utente, a manutenção de registos organizados de medicamentos e consultas, e para a identificação de alterações nos sintomas. A lista dos problemas de saúde deste doente, fornecida pelo cuidador, pode ser consultada no Anexo VII. Após análise, não foram detetados problemas a nível da posologia ou condições do doente/sistema. Em contrapartida, foram detetados problemas relacionados com medicamentos potencialmente inapropriados (critérios STOPP), medicamentos potencialmente omissos (critérios START) e várias potenciais interações medicamentosas. No mesmo Anexo VII, encontra-se a Tabela A5 que resume os problemas relacionados com a medicação detetados e as respetivas ações recomendadas para os resolver.

Conclusão

Esta atividade é mais um exemplo que evidencia o papel fundamental do farmacêutico na promoção da saúde pública, atuando diretamente na educação dos utentes e cuidadores. O farmacêutico encontra-se numa posição única para garantir a colaboração entre os diferentes profissionais de saúde e os utentes/cuidadores de forma a garantir a coordenação efetiva da farmacoterapia ao longo do processo de cuidados de saúde. Esta intervenção é crucial para prevenir, detetar e resolver erros de medicação e garantir um processo de uso do medicamento correto, tudo com o objetivo de melhorar a prestação de cuidados e melhorar os resultados em saúde.

PARTE 2. Temas de desenvolvimento

Theme 1 – The burden of Infectious Diseases in Paediatric Oncology Patients of the Oncology Institute “Prof. Dr. Ion Chiricuță” Cluj-Napoca, Romania

Contextualization

Infectious diseases, particularly fungal infections, have been a focus of my academic path since my Project I curricular unit. Initially, I intended to study the burden of fungal infections among cancer patients at the institute. However, due to an insufficient sample size, I decided to expand the scope of my research. After the review of the antibiotics available at the IOCN (see Table A1, Annex I) and given the growing issue of antimicrobial resistance, I decided to encompass bacterial along with fungal infections, with a specific focus on the paediatric patient population at the IOCN.

Introduction

Infections pose a significant threat to paediatric cancer patients due to their increased susceptibility from both their underlying disease and its treatment ⁹²⁻⁹⁶. Cancer therapies, including chemotherapy, radiation therapy, and surgery, significantly compromise patient's immune system, making them vulnerable to a broad spectrum of pathogens ⁹⁷. This vulnerability is exacerbated by various factors such as neutropenia, disruption of anatomic barriers, alterations in normal microbial flora, nutritional deficiencies, prior antibiotic exposure, and invasive procedures such as the use of central venous catheters ^{97, 98}. Consequently, infections lead to substantial morbidity and mortality, contributing to treatment delays, prolonged hospitalizations, suboptimal clinical outcomes, and increased healthcare costs ^{97, 99, 100}.

The etiological agents responsible for infections in paediatric cancer patients are diverse, encompassing bacteria, viruses, and fungi. Bacterial infections are predominant. Gram-negative bacilli, such as *Pseudomonas aeruginosa*, and gram-positive cocci, like *Staphylococcus aureus*, are the most frequently implicated pathogens ^{93, 101}. Fungal infections, particularly those caused by *Candida* species, also present a significant threat ⁹². The epidemiology of these infections has shifted over the past decades from gram-negative to gram-positive bacteria, with a recent resurgence of gram-negative organisms, such as *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* ^{92, 95, 100, 102-104}. Furthermore, this epidemiological landscape varies by geographic region and healthcare setting: developed countries experience significant infection rates by gram-positive bacteria and growing concerns over multidrug resistant (MDR) gram-negative pathogens; while developing countries continue to face challenges primarily from gram-negative bacteria due to limited healthcare resources and environmental factors ^{100, 102, 104}.

According to the WHO and the CDC, the emergence of antimicrobial resistance represents a significant obstacle in the treatment of infections worldwide, particularly in cancer patients ^{96, 100}. MDR bacteria like methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), extended-spectrum beta-lactamases (ESBL)-producing *Enterobacteriaceae*, and MDR *Pseudomonas aeruginosa* known as ESKAPE pathogens are of particular concern ^{96, 105, 106}. The main mechanisms driving resistance include the production of beta-lactamases, overexpression of efflux pumps, and genetic mutations ¹⁰⁶. The growing resistance rates highlights the need for continuous surveillance, rational use of antimicrobials, and robust infection control measures to preserve the effectiveness of existing treatments ¹⁰¹.

Understanding the prevalence, etiological agents, and resistance patterns of infections in paediatric cancer patients on a given region or hospital setting is, therefore, crucial to mitigate the impact of these infections and ensure the continued success of cancer therapy in this vulnerable population ^{96, 101, 104, 106}.

Aims and objectives

The aims of this study were to report the types of bacterial and fungal infections in paediatric cancer patients undergoing chemotherapy treatment at the IOCN, the associated pathogens, and their antibiotic sensitivity patterns, and to search for a possible association between types of infections and types of cancers.

Materials and methods

This retrospective study was conducted at the IOCN under the supervision of Dr. Irina Dicu, a clinical pharmacist at this Institute. Positive culture reports, courtesy of Regina Maria Hospital epidemiology department, and other clinical details of paediatric cancer patients diagnosed with infection during their stay at the IOCN, from 1st January 2023 to 31st December 2023, were taken into consideration and analysed.

The demographic and clinical data from the paediatric patients, including information on age, sex, type of cancer, chemotherapy protocol, comorbidities, haematological test results, and clinical procedures (e.g. central venous and/or urinary catheterization) were retrieved and translated from the hospital case files. For that purpose, a declaration on own responsibility and the approval from the hospital ethics committee and the director was needed (a digital copy of the original document can be found in Annex VIII).

The inclusion criteria were: all paediatric patients receiving chemotherapy treatment for cancer at the IOCN and diagnosed with infection with a positive culture result during the period from 1st January 2023 to 31st December 2023. Every patient between 0 to 17 years old was considered paediatric, and the age was recorded in the form of age groups, according to the division considered by the European Medicines Agency ¹⁰⁷, reflecting biological changes.

The antibiotics tested in the antibiograms for gram-negative organisms included amikacin, ampicillin, amoxicillin/clavulanic acid, aztreonam, cefepime, ceftazidime/avibactam, ceftriaxone, cefuroxime, ciprofloxacin, colistin, gentamicin, imipenem, levofloxacin, meropenem, piperacillin, piperacillin/tazobactam, ticarcillin, ticarcillin/clavulanic acid, tobramycin, and trimethoprim/sulfamethoxazole. The antibiotics amoxicillin, ciprofloxacin, clindamycin, erythromycin, fusidic acid, gentamicin, linezolid, oxacillin, penicillin G, rifampicin, teicoplanin, tetracycline, tigecycline, trimethoprim/sulfamethoxazole, and vancomycin were used for the gram-positive organisms. For the yeasts the following antifungals were used: amphotericin, itraconazole, fluconazole and voriconazole. The procedures and protocols followed for the culture and specie identification of the isolates were not available.

The data collected were introduced into Microsoft Excel and analysed by descriptive statistical methods with IBM SPSS Statistics version 29.0.0.0. The associations were tested by the

Fisher's exact test, due to the small sample size. The corresponding data are represented as frequency tables and graphs.

Results and discussion

During the study period 37 different samples were collected and analysed from 23 paediatric patients, including blood, urine, sputum, and pus specimens. Among the 37 positive isolates, 25 (67,6%) were gram-negative *bacilli*, 10 (27%) were gram-positive *cocci* and 2 (5,4%) isolates were yeasts (*Candida albicans*). This distribution contrasts with the pattern observed across Europe ^{93, 100}, where gram-positive infections are more common, but aligns with findings from developing countries ^{96, 100, 108}. The age range and infection type distribution of the isolates by gender are shown in Figures 3A (males; n=23) and 3B (females; n=14). The majority of isolates corresponded to male patients (23/37 isolates; 62,2%) with the highest number of cases occurring in the 12-17 years age group.

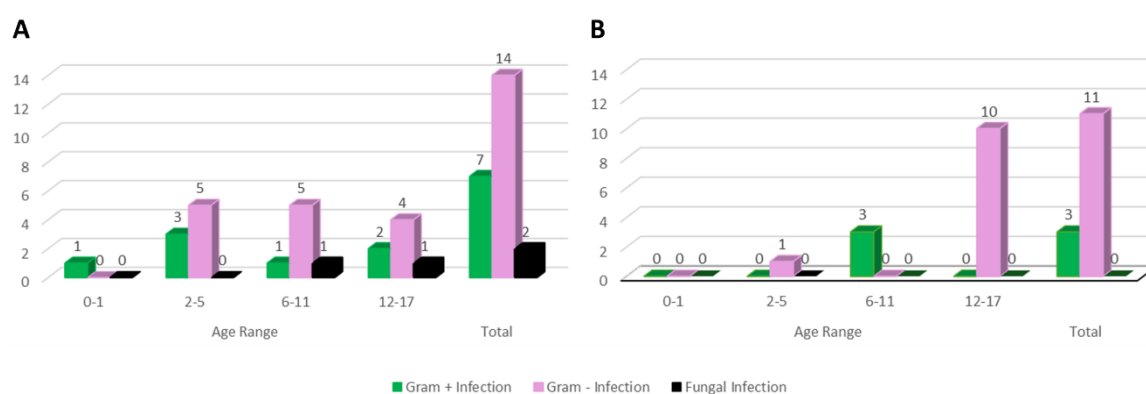


Figure 3 – Age range and infection type distribution of all 37 isolates in male (A) and female (B) paediatric patients

In accordance with prior studies carried out in developing countries ^{93, 99, 100, 108}, the most common isolates were *Pseudomonas aeruginosa* (24,3%), *Escherichia coli* (10,8%), and *Klebsiella pneumoniae* (10,8%) followed by *Staphylococcus epidermidis* (8,1%). Interestingly, other studies report *Pseudomonas aeruginosa* as being the least frequent among the leading gram-negative bacteria ^{93, 109, 110}, including studies conducted at other regions in Romania and in different hospital settings ^{111, 112}. Furthermore, the current perception is that *Pseudomonas aeruginosa* infection was declining since the 1960's, due to antibiotic coverage ^{93, 113}. Yet, at the IOCN, this pathogen is responsible for the majority of infection cases. This shows how the typical epidemiology is dynamic and differs from healthcare unit to healthcare unit and elucidates on the role of how the type of patient and the medical approaches to infection (prophylaxis schemes) can influence these patterns ^{110, 112}. This underscores the importance of conducting studies within specific hospital settings. As *Pseudomonas aeruginosa* emerges as the most concerning microorganism in the paediatric population at the IOCN, special concern must be taken in this subpopulation. Other factors that can explain this gram-negative bacteria tropism, specially toward *Pseudomonas aeruginosa*, include the

more intense chemotherapy regimens with increased risk of mucositis, frequent use of central venous catheters ¹⁰⁹ and risk of cross-transmission between patient-doctor-fomites/surfaces ^{114, 115}.

Regarding the type of infection, bloodstream infections were the most prevalent, comprising 54,1% of the 37 isolates, followed by urinary tract infections (16,2%), respiratory tract infections (13,5%) and skin and soft tissue infections (10,8%). Among the bloodstream infections, the most frequent isolate was *Pseudomonas aeruginosa*. *Escherichia coli* was the most reported in urinary tract infections, *Candida albicans* in respiratory tract infections and *Staphylococcus* species in skin and soft tissue infections.

Further details on the distribution of infectious agents by infection site can be found in Annex VIII, Table A6. Bloodstream infections are the main concern throughout many studies in cancer patients ^{96, 108}, with a reported prevalence ranging from 11% to 38% ¹⁰⁰. This high prevalence can be justified by both the cancer itself (metastasis) and the aggressive cytotoxic treatments that disrupt anatomic barriers and alter the microbial flora thereby facilitating the invasion by colonizing organisms ^{92, 96}.

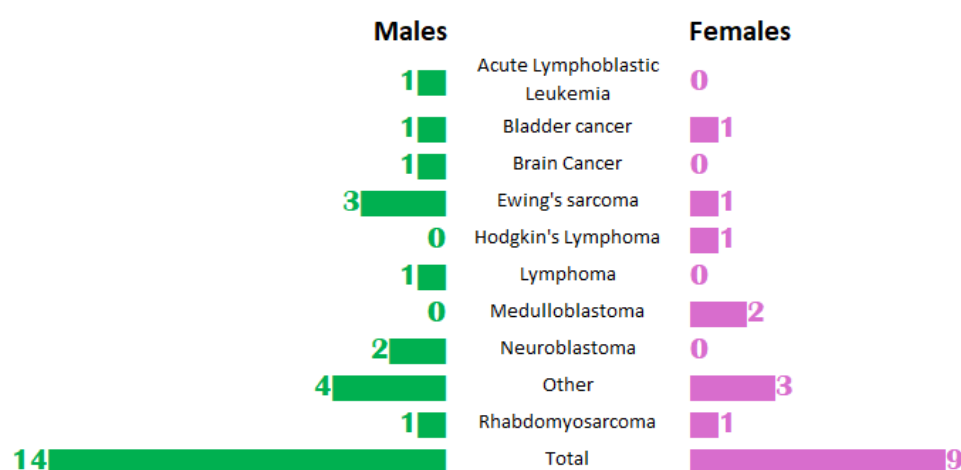


Figure 4 – Distribution of cancer types among paediatric patients by gender

Figure 4 illustrates the distribution of cancer types among the 23 patients by gender at the IOCN. The majority are solid tumours (20 cases, accounting for 87,0%, compared to 3 cases of haematological malignancies – lymphoma, acute lymphoblastic leukaemia and Hodgkin's lymphoma). Ewing's sarcoma was the most frequently reported cancer. The literature shows that gram-negative bloodstream infections are more frequent than gram-positive bloodstream infections in solid tumours ¹⁰¹. However, this study doesn't contemplate that statistical analysis due to sample size.

From the 37 isolates, 13 (35,1%) correspond to reinfection cases and 1 case to a coinfection with *Raoultella ornithinolytica* and *Enterobacter cloacae*. These 13 cases correspond to 8 different patients, 4 reporting one reinfection moment, 3 a second reinfection and 1 patient having three

reinfections. None of the patients registered more than 4 documented infections. Out of these 13 isolates, 4 cases correspond to reinfection with the same infectious agent as the original infection, 4 with the same agent but with a MDR strain and 5 isolates were reinfections with a different infectious agent. Reinfection was more frequent in males (8/13; 61,5%) and with gram-negative bacteria (9 out of 13 reinfections, 69,2%) as shown in Figure 5. In terms of age, the reinfections frequencies follow the same tendency as the first infection, with the highest number of infections observed in the female 12-17 age group (7/13 infections; 53,8%) (Figure 5B).

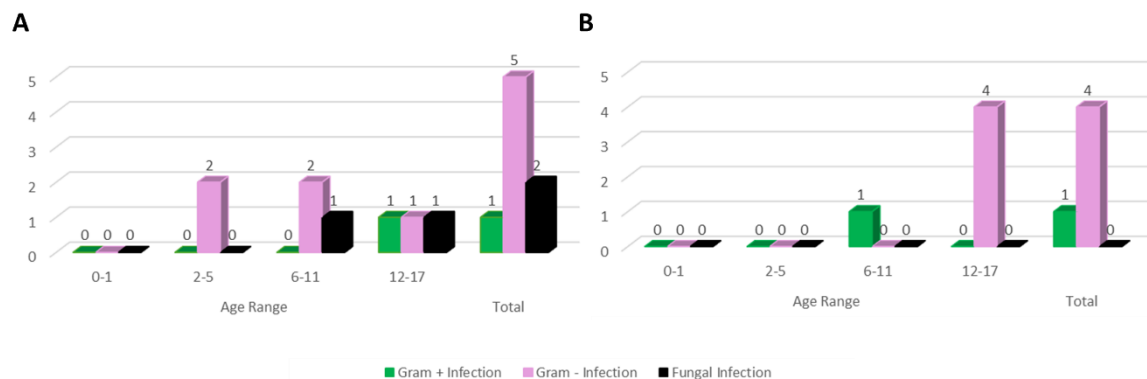


Figure 5 – Age range and reinfection type distribution of the 37 isolates in male (A) and female (B) paediatric patients

The agents involved in the first reinfection cases were *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella pneumoniae* ESBL producer, *Escherichia coli*, and *Escherichia coli* ESBL producer, MRSA and methicillin-resistant *Staphylococcus epidermis* (MRSE). In the second reinfection the microorganism registered were *Candida albicans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Proteus mirabilis*. The case with the third reinfection was caused by *Candida albicans*. The cancer diagnosis registered for the first episode of reinfection were bladder cancer (1), brain cancer (1), Ewing's sarcoma (2), lymphoma (1) and medulloblastoma (2); for the second reinfection were registered brain cancer (1), Ewing's sarcoma (1), lymphoma (1), and medulloblastoma (1); the third reinfection case occurred in a patient with Ewing's sarcoma. In terms of clinical infection site, 8 reinfection episodes were bloodstream infections, other 3 episodes were urinary tract infections, and 2 were respiratory tract infections.

From the 43,5% (10 out of 23) paediatric patients with a reported bloodstream infection, 80% underwent surgical procedures to install a central venous catheter ($p > 0,05$). From the 8 patients with reinfection, 6 had the central venous catheter installed (75,0%, $p > 0,05$). Therefore, in the scope of this study, a patient with an installed central venous catheter is not more prone to have a reinfection episode neither is of having a bloodstream infection. Twelve patients (52,2%) registered neutropenia in the month prior to diagnosis of infection (9 of which with grade 4 neutropenia according to the common terminology criteria for adverse events¹¹⁶) encompassing

19/37 isolates (51,4%). Eight patients received transfusions in the month prior to diagnosis of infection.

The antibiotic susceptibility test results of gram-negative, gram-positive and *Candida albicans* isolates are shown in Annex VIII, Tables A7, A8 and A9, respectively.

Overall, 375 susceptibility tests were performed, 109 for gram-positive isolates, 259 for gram-negative isolates and 7 for fungal isolates. The different antibiotics were grouped into 12 classes: aminoglycosides (amikacin, gentamicin, tobramycin), aztreonam, carbapenems (imipenem, meropenem), cephalosporins (cefepime, ceftazidime/avibactam, ceftriaxone, cefuroxime), fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin), linezolid, other (clindamycin, erythromycin, fusidic acid, rifampicin, teicoplanin), penicillins (ampicillin, amoxicillin, amoxicillin/clavulanic acid, oxacillin, penicillin G, piperacillin, piperacillin/tazobactam, ticarcillin, ticarcillin/clavulanic acid), polymyxin (colistin), tetracyclines (tetracycline, tigecycline), trimethoprim/sulfamethoxazole, and vancomycin.

Considering the main classes of antibiotics, penicillines, tetracyclines and the single antibiotic trimethoprim/sulfamethoxazole are the most affected registering 47,8% (44/92), 36,8% (7/19) and 23,8% (5/21) of resistance, respectively. Analysing the susceptibility results across specific antibiotics, linezolid (10/10), tigecycline (9/9), meropenem (20/20) and vancomycin (7/7) stand out for having a susceptibility rate of 100%. Amikacin (1/21), cefepime (1/17), ciprofloxacin (3/31) and imipenem (2/22) also registered low resistance rates. On the contrary, ampicillin (11/13), erythromycin (6/9), oxacillin (8/9) and tetracycline (6/9) registered the highest resistance rate. Aztreonam shows the highest intermediate susceptibility rate (7/10; 70,0%), followed by fluoroquinolones (12/33; 36,4%) and cephalosporins (11/36; 30,6%).

Overall resistance is more frequent in gram-positive bacteria (36,7%) than in gram-negative bacteria (18,5%), a substantial difference statistically significant ($p < 0,05$). This stands out from the majority of studies conducted that find more common resistance in gram-negative organisms. Furthermore, it shocks with the present reality, where increase awareness is directed to the gram-negative MDR pathogens^{96, 108}.

Among the gram-negative bacteria the most concerning ones are *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*, with 29,1% and 20% resistance rates, respectively. *Staphylococcus epidermis* (48,3%) and *Staphylococcus aureus* (17,6%) are the ones showing higher resistance rates among the gram-positive bacteria.

Regarding the *Candida albicans* isolates, no resistance was observed. Both isolates demonstrated intermediate susceptibility to amphotericin and fluconazole.

Despite the underreported data on antimicrobial resistance rates and healthcare-associated infections, Romania faces serious concerns with the high levels of antimicrobial resistance, special among *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* and *Staphylococcus aureus* ^{117, 118}. Romania is one of the European union members with the highest levels of antimicrobial resistance ¹¹⁸. Moreover, it is the second European country that mainly uses systemic antimicrobials, with no comprehensive data on this consumption further aggravated by a lack of collaboration between clinicians, microbiologists, and epidemiologists ¹¹⁸. These deficiencies difficult the creation of proper guidelines and undermine infection prevention and control measures.

Romania primarily uses 3rd and 4th generation cephalosporins for empirical treatment ³⁶. However, these, according to the WHO, belong to the reserve antimicrobial group, that should only be considered as a last resort in confirmed infections due to MDR organisms in specific patients and settings when all other alternatives have failed or are unsuitable ¹¹⁹. This irresponsible and excessive use of antibiotics is a major factor for MDR bacterial infections that severely affects patients and brings extra costs to healthcare ¹¹⁷. It is important to note that the IOCN does not follow this practice, opting for a more responsible use of antimicrobials, in alignment with international guidelines.

Conclusion

A comprehensive understanding of the prevalence, types and risk factors associated to a specific healthcare unit is essential for determine each patient's risk for acquire an infection, which makes it critical for selecting the appropriate prophylactic or empirical treatment strategies. This is important to reduce healthcare costs associated with healthcare-associated infections. Preserving the efficacy of the available antibiotic thought their rational use should be a priority as the emergence of MDR bacteria further complicates healthcare-associated infections management. Addressing the under-reporting of these infections will also help.

Pseudomonas aeruginosa is one of the most feared bacteria associated with nosocomial infections. This study demonstrates its prevalence at the IOCN among the paediatric population. Therefore, this particular infection should be regarded with caution and hygiene measures to avoid its cross-transmission should be defined.

Tema 2 – Leite Materno e Fórmulas Infantis: O papel dos Oligossacarídeos do Leite Humano

Contextualização

Este tema surge no âmbito da formação interna à equipa da Farmácia Laranjeira subordinada ao tema: “Aconselhamento Farmacêutico de Fórmulas Infantis”. A respetiva apresentação em *PowerPoint* encontra-se no Anexo IX.

Introdução

Uma nutrição adequada é reconhecida como um direito fundamental de qualquer criança¹²⁰. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a amamentação deve ter início na primeira hora após o nascimento, ser exclusiva nos primeiros 6 meses de vida, e manter-se até pelo menos os 2 anos de idade¹²⁰⁻¹²². O leite humano é considerado a fonte nutricional mais completa para o desenvolvimento infantil, proporcionando inúmeros benefícios, tanto para o lactente (a curto e longo prazo) como para a mãe (Figura 6)^{120, 123-126}. A maioria destes benefícios é de natureza imunológica e decorre da composição única do leite materno. Entre os componentes diferenciadores destacam-se os oligossacarídeos do leite humano (HMOs, do inglês *human milk oligosaccharides*)¹²⁴⁻¹²⁹.

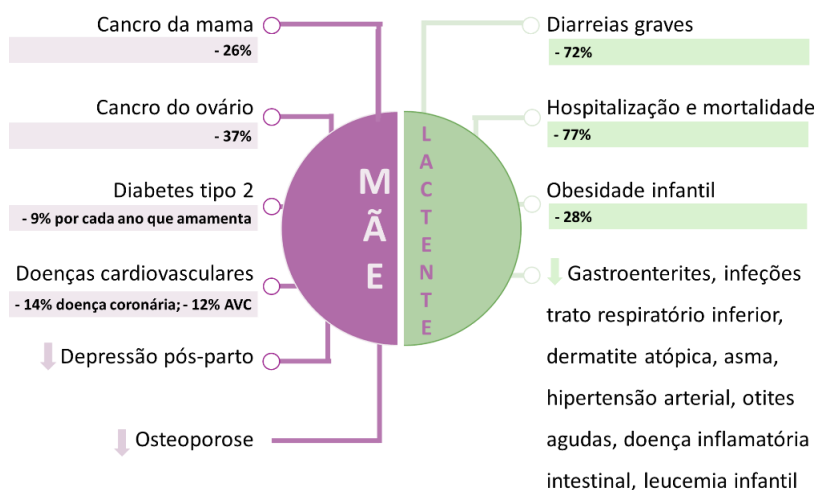


Figura 6 – Benefícios da amamentação para a mãe e par ao lactente, a curto prazo (menos casos de diarreia, infeções do trato respiratório inferior, otites e dermatite atópica) e a longo prazo (menor risco de diabetes tipo 2, leucemia e obesidade o que culmina em menor número de hospitalizações e mortalidade infantil). Adaptado de 125, 133, 193-197, 141

Composição, estrutura e classificação dos oligossacarídeos do leite humano

Os HMOs foram descobertos no início do século XX, quando se observou que a taxa de mortalidade infantil na Europa era aproximadamente 7 vezes maior em bebés não amamentados em comparação com os bebés amamentados com leite materno¹³⁰⁻¹³³. Neste período, diferenças na composição bacteriana e acidez de amostras de fezes de bebés amamentados e não amamentados foram descritas pela primeira vez¹³⁰⁻¹³². Também se percebeu que, embora a lactose do leite materno e do leite de vaca fossem idênticas, o leite humano continha uma fração de carboidratos não identificada, que posteriormente foi associada aos benefícios da amamentação e à microbiota intestinal saudável^{130-132, 134}.

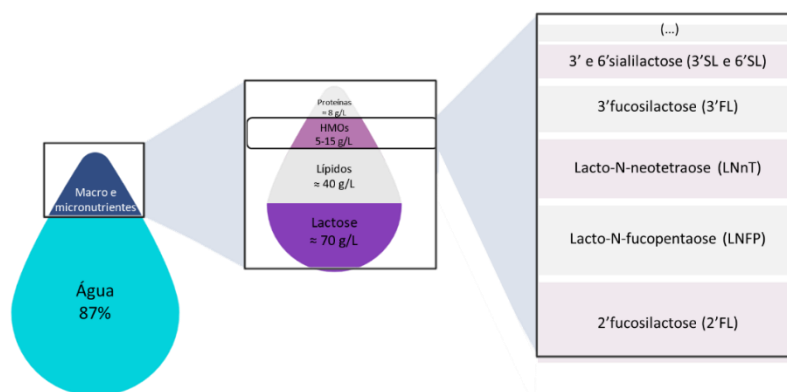


Figura 7 – Composição do leite materno. O leite materno é constituído por cerca de 87% de água. A porção sólida restante inclui macronutrientes, como hidratos de carbono (principalmente lactose, cerca de 70 g/L), lípidos (cerca de 40 g/L), HMOs, proteínas, minerais e vitaminas, hormonas e fatores de crescimento. Além disso, contém imunoglobulinas, células imunológicas, comunidades microbóticas e microRNAs, que contribuem para o desenvolvimento do sistema imunológico dos lactentes através do intestino ¹⁹². Esta composição difere significativamente da encontrada no leite de vaca.

Em 1930, esta fração de oligossacarídeos foi caracterizada, identificando os HMOs como o fator bifidogénico mais importante do leite humano ^{130, 131}, sendo responsáveis pela predominância das bifidobactérias na microbiota intestinal dos lactentes amamentados ^{130, 135}. Os HMOs constituem a terceira maior componente sólida do leite materno, depois da lactose e dos lípidos, com uma concentração de 5-15 g/L no leite maduro (Figura 7) ^{132, 135-137}. São sintetizados na glândula mamária ^{132, 138} e constituídos por cinco monossacarídeos principais: glucose, galactose, N-acetilglucosamina, fucose e ácido siálico. Todos os HMOs contêm lactose como núcleo central numa extremidade e, principalmente fucose ou ácido siálico, na outra posição terminal ^{131, 139, 140}. Entre o núcleo da lactose e a posição terminal, a estrutura pode ser alongada ou ramificada com até 15 unidades de lactose, formando HMOs pequenos (de baixo peso molecular) ou mais complexos ^{131, 136}. Os HMOs pequenos são os HMOs mais abundantes no leite materno humano ¹³⁹.

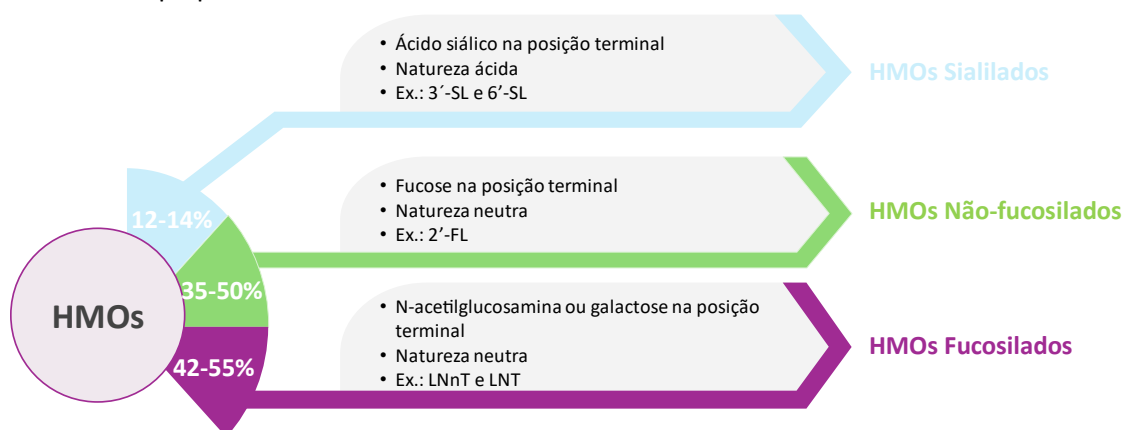
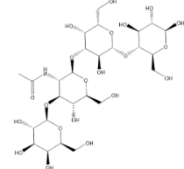
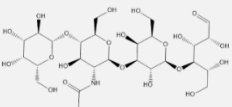
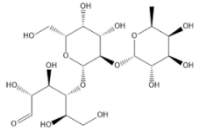
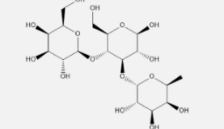
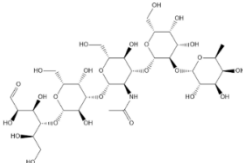
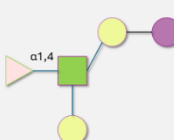
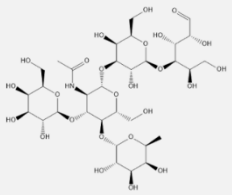
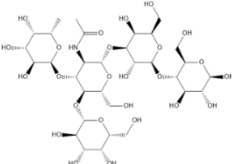
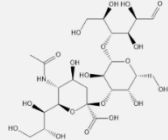
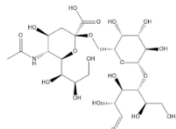


Figura 8 – Classificação dos HMOs de acordo com as características do monossacarídeo da posição terminal. 3'-SL: 3'-sialil-lactose; 6'-SL: 6'-sialil-lactose; 2'-FL: 2'-fucosil-lactose; LNnT: lacto-N-neotetraose; LNT: lacto-N-tetraose

Mais de 150 tipos de HMOs já foram identificados ^{131, 139, 141}. Dependendo das características do monossacarídeo da posição terminal, estes podem ser classificados em 3 categorias: HMOs fucosilados (neutros), não-fucosilados (neutros) e sialilados (ácidos) (Figura 8) ^{131, 139, 142}. Os HMOs

neutros representam mais de 75% do total de HMOs no leite materno humano ^{139, 142}. O HMO fucosilado 2'-fucosil-lactose e o HMO não fucosilado lacto-*N*-neotetraose são dos HMOs mais abundantes ¹³⁶ representando, coletivamente, aproximadamente 37% do total de HMOs. A Tabela 3 esquematiza a estrutura dos 10 principais HMOs presentes no leite materno.

Tabela 3 – Estruturas dos 10 HMOs mais abundantes no leite humano maduro. Adaptado de ^{134, 161}.

Abreviatura	Nome	Esquema	Estrutura
HMOs Não-Fucosilados (neutros)			
LNT	Lacto- <i>N</i> -tetraose		
LNnT	Lacto- <i>N</i> -neotetraose		
HMOs Fucosilados (neutros)			
2'-FL	2'-Fucosil-lactose		
3-FL	3-Fucosil-lactose		
LNFP-I	Lacto- <i>N</i> -fucopentaose-I		
LNFP-II	Lacto- <i>N</i> -fucopentaose-II		
LNFP-III	Lacto- <i>N</i> -fucopentaose-III		
HMOs Sialilados (ácidos)			
3'-SL	3'-Sialil-lactose		
6'-SL	6'-Sialil-lactose		

Estruturas químicas desenhadas recorrendo ao ChemDraw 16.0

Oligossacarídeos no leite humano *versus* leite vaca

A composição qualitativa e quantitativa do leite humano difere significativamente da do leite de vaca. O leite humano contém menos proteínas e mais lactose e oligossacarídeos ¹³¹. Enquanto que o leite humano possui mais de 150 tipos de oligossacarídeos, perfazendo 5-15 g/L de HMOs, o leite de vaca apresenta apenas cerca de 40 tipos diferentes, totalizando 0,05 g/L. Da mesma forma, no leite humano predominam os HMOs neutros e a proporção de oligossacarídeos fucosilados é maior, enquanto no leite de vaca predominam oligossacarídeos ácidos (Tabela 4) ¹³¹,

¹⁴³.

Tabela 4 – Principais diferenças na composição qualitativa e quantitativa do leite humano e do leite de vaca

	Leite materno humano	Leite de vaca
Lípidos (g/L)	41	37
Proteínas (g/L)	8	32
Lactose (g/L)	70	48
Oligossacarídeos (g/L)	5-15	≈ 0,05
• Número de oligossacarídeos identificados	> 150	≈ 40
• HMOs neutros fucosilados (%)	50-80%	≈ 1%
• HMOs ácidos sialilados (%)	10-20%	≈ 70%

Fatores que influenciam a quantidade e qualidade dos oligossacarídeos do leite humano

A quantidade e a qualidade dos HMOs variam de mulher para mulher, sendo influenciadas por diversos fatores ^{124, 132, 134, 141, 144-147}, conforme esquematizados na Figura 9.

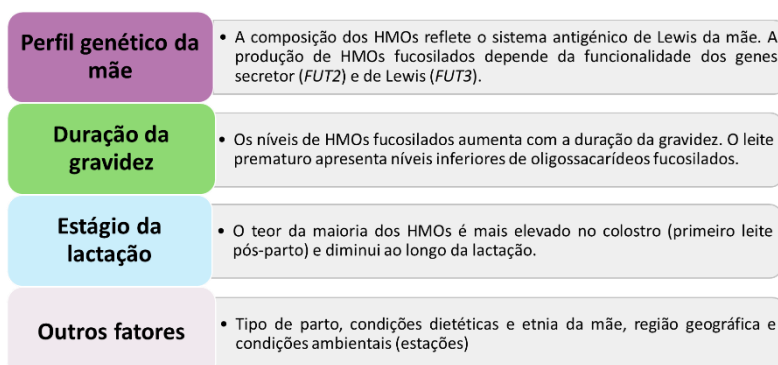


Figura 9 – Principais fatores que influenciam a qualidade e quantidade de HMOs no leite materno

Em relação ao perfil genético materno, a composição de HMOs reflete o sistema antigénico de Lewis da mãe, que depende de 2 genes do cromossoma 19: o gene *FUT2* (secretor) e o gene *FUT3* (Lewis) que codificam as fucosiltransferases 2 e 3, respetivamente ^{132, 138}. Mulheres secretoras negativas para Lewis (Se+Le-) são incapazes de secretar HMOs com ligações α 1,3 e α 1,4 à fucose, como o lacto-*N*-fucopentose-II, devido à ausência de uma enzima *FUT3* funcional. Mulheres não secretoras positivas para Lewis (Se-Le+) não produzem HMOs com ligações α 1,2 à fucose de que

são exemplo o 2'-fucosil-lactose e o lacto-*N*-fucopentaose-I, pois não sintetizam uma enzima *FUT2* funcional. Mulheres que sintetizam versões não funcionais de ambas as enzimas (Se-Le-, não secretoras negativas para Lewis) não são capazes de sintetizar HMOs com ligações $\alpha 1,2$, $\alpha 1,3$ e $\alpha 1,4$ à fucose (não sintetizam 2'-fucosil-lactose, lacto-*N*-fucopentaose-I, lacto-*N*-fucopentaose-II). A Tabela 5 resume o impacto da funcionalidade destes genes. É importante destacar que os HMOs ácidos não dependem deste perfil genético ¹³².

Tabela 5 – Impacto da funcionalidade dos genes FUT2 (secretor, Se) e FUT3 (Lewis, Le) na síntese e secreção de diferentes HMOs. Adaptado de ^{132, 134 138, 161}

Gene	Lewis positivo (Le+)	Lewis negativo (Le-)
Secretor (Se+)	Secretoras positivas para Lewis	Secretoras negativas para Lewis
	Sintetizam todos os HMOs	Incapazes de sintetizar as ligações $\alpha 1,3$ e $\alpha 1,4$ à fucose (LNFP-II)
Não Secretor (Se-)	Não secretoras positivas para Lewis	Não secretoras negativas para Lewis
	Incapazes de sintetizar as ligações $\alpha 1,2$ à fucose (2'FL e LNFP-I)	Incapazes de sintetizar as ligações $\alpha 1,2$, $\alpha 1,3$ e $\alpha 1,4$ à fucose (2'FL, LNFP-I e LNFP-II)

2'-FL: 2'-fucosil-lactose; LNFP-I: lacto-*N*-fucopentaose-I; LNFP-II: lacto-*N*-fucopentaose-II

Cerca de 80% das mulheres europeias e americanas são secretoras; destas, aproximadamente 70% são secretoras positivas para Lewis (Se+Le+), enquanto 5 a 10% são secretoras negativas para Lewis (Se+Le-) ^{132, 148}.

Funções fisiológicas dos oligossacarídeos do leite humano – modulação imunológica

Durante a gravidez, o sistema imunológico do feto é regulado negativamente para evitar uma incompatibilidade com o sistema imunológico materno ¹⁴⁹. Como consequência, após o nascimento, a maturação do sistema imunológico do bebê é essencial, destacando-se o papel da microbiota intestinal ¹⁵⁰⁻¹⁵². Para além de promover o desenvolvimento imunológico e estimular as células imunes e um perfil equilibrado de citocinas pró- e anti-inflamatórias, a microbiota intestinal também diminui a permeabilidade e aumenta a resistência epitelial intestinal, contribuindo para a maturação da função de barreira intestinal. A nutrição na primeira infância será crucial nesta fase ¹⁴⁹, onde o leite materno se destaca devido aos seus fatores bioativos, como os HMOs, que garantem o estabelecimento de uma microbiota intestinal comensal saudável, rica em bifidobactérias ^{131, 137, 140}.

1. Promoção seletiva do crescimento de bifidobactérias

Estes oligossacarídeos são considerados prebióticos. Por não serem digeridos, permanecem no intestino e promovem o crescimento seletivo de bifidobactérias, que dominam numa microbiota fecal saudável ^{131, 137, 140}. Este crescimento seletivo, por um lado, proporciona uma vantagem competitiva sobre potenciais patógenos ^{140, 153} e, por outro lado, as bifidobactérias utilizam os HMOs como substratos de fermentação, resultando na produção de ácidos gordos de cadeia curta,

como acetato, propionato e butirato, com inúmeros efeitos benéficos para a saúde intestinal que se apresentam resumidamente na figura 10 ^{132, 154-159}.

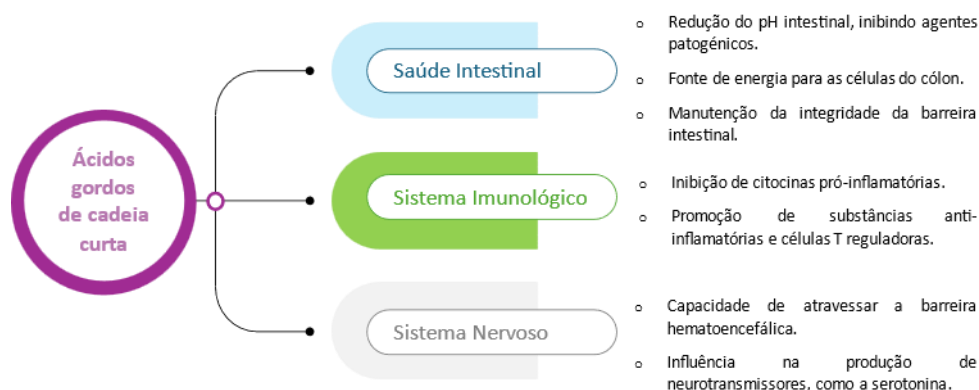


Figura 10 – Esquematização dos principais benefícios dos ácidos gordos de cadeia curta a nível intestinal, imunológico e do sistema nervoso. Adaptado de ^{157, 160, 161, 189-191}

Algumas estirpes de bifidobactérias utilizam os HMOs como única fonte de carbono. Por exemplo, o *Bifidobacterium longum infantis* (*B. longum ssp. infantis*) captura e consome HMOs pequenos (de baixo peso molecular – digestão intracelular), já o *Bifidobacterium bifidum* secreta enzimas específicas que decompõem os HMOs em fragmentos posteriormente absorvidos e decompostos em monossacarídeos (digestão intra e extracelular). Estes monossacarídeos podem ser também utilizados por outras bifidobactérias, como o *Bifidobacterium breve* (digestão extracelular) ^{140, 156, 159}. Os ácidos gordos de cadeia curta produzidos pela fermentação dos HMOs, principalmente pelo *B. longum ssp. infantis*, são rapidamente absorvidos ou utilizados pelos colonócitos como fonte de energia ¹⁶⁰ e desempenham papéis cruciais na saúde intestinal e sistémica ¹⁶¹, detalhados na Figura 10.

2. Maturação do sistema imunológico

Os HMOs possuem efeitos imunomoduladores significativos. Podem atuar localmente, interagindo com as células imunes do tecido linfóide associado ao intestino ^{131, 162}. Após o nascimento, o sistema imunológico inato do bebé está desequilibrado, sendo que o favorecimento de respostas imunes do tipo Th2 está associado ao aumento do risco de doenças alérgicas e autoimunes ^{131, 163}. Existem evidências crescentes de que estes oligossacarídeos presentes no leite humano são capazes de promover o equilíbrio das respostas Th1/Th2 e a maturação dos linfócitos ^{131, 137}. A presença de HMOs na circulação sistémica suporta este potencial para interagir diretamente com o sistema imunológico ¹³¹. Por exemplo, a predominância de 2'-fucosil-lactose está associada a um menor risco de alergias associadas a IgEs ¹⁶⁴.

3. Reforço da integridade da barreira intestinal

Os patógenos expressam proteínas de ligação, como as lectinas, para se ligarem a glicanos específicos nas superfícies das células epiteliais, um passo essencial para colonizar o hospedeiro e

causar doenças ^{139, 165}. A ligação da lectina ao glicano é estruturalmente específica sendo que diferentes agentes infecciosos usam diferentes lectinas e o mesmo agente pode expressar diferentes lectinas ^{139, 165}. Portanto, um único HMO não é capaz de bloquear todas as lectinas o que leva a supor que esta pressão seletiva está na origem da diversidade de HMOs estruturalmente distintos ^{139, 165}.

Os HMOs previnem a adesão de patógenos às células epiteliais intestinais por meio de 2 mecanismos distintos. Podem atuar como recetores *decoy* ao mimetizar os recetores das células epiteliais intestinais (Figura 11A), o patógeno reconhece e liga-se ao HMO em vez do recetor da superfície da célula, evitando assim a adesão do patógeno a estas células intestinais ^{131, 137, 142}. Podem também interagir diretamente com as células epiteliais do intestino, modulando a expressão de glicanos à superfície, alterando assim a capacidade de invasão dos patógenos (Figura 11B) ^{131, 137}. Esta ação impede a colonização e infecção por patógenos entéricos, contribuindo para a proteção contra infecções intestinais e outras doenças infecciosas. Existe também evidência de que alguns HMOs possuem propriedades antimicrobianas diretas, inibindo a proliferação de patógenos ^{126, 141, 166}. Os dados mais consistentes neste contexto foram relatados para os HMOs α 1,2-fucosilados e a sua proteção contra a adesão do *Campylobacter jejuni* uma das causas mais comuns de diarreia bacteriana e mortalidade infantil ^{132, 165, 167}. Outro exemplo, que evidencia a dependência da estrutura dos HMOs, é o efeito protetor dos lacto-*N*-tetraose e lacto-*N*-fucopentaose-II, mas não do lacto-*N*-fucopentaose-I contra o protozoário *Entamoeba histolytica*. Este parasita usa uma lectina como principal fator de virulência que facilita a ligação, morte e fagocitose das células epiteliais intestinais do hospedeiro. Enquanto que o lacto-*N*-tetraose e lacto-*N*-fucopentaose-II são estruturalmente semelhantes ao glicano que reconhece esta lectina devido à presença de uma galactose terminal, o isómero lacto-*N*-fucopentaose-I não tem este efeito porque a galactose terminal encontra-se oculta por uma fucose ¹³⁹ (Tabela 3).

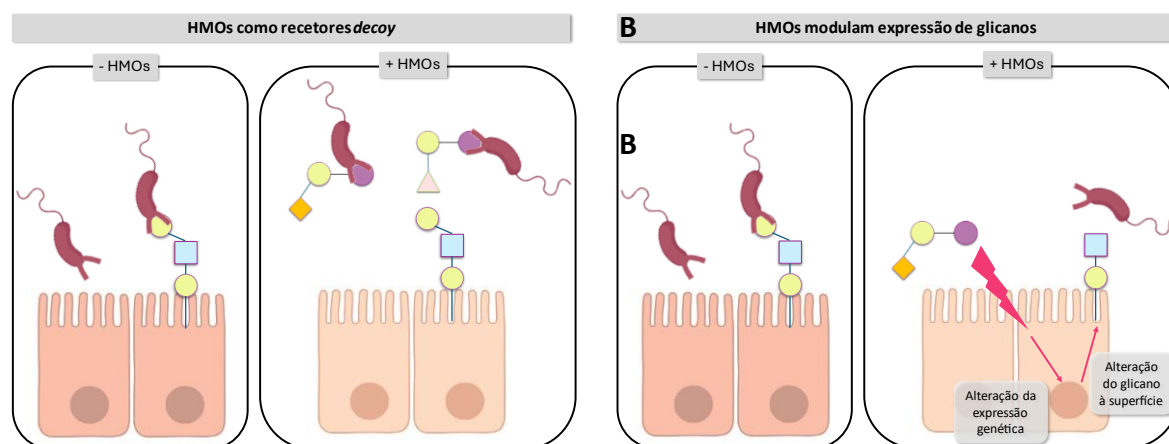


Figura 11 – (A) Mecanismo pelo qual os HMOs funcionam como recetores decoy. (B) Mecanismo pelo qual os HMOs modulam a expressão dos glicanos à superfície das células epiteliais intestinais. Ambos os mecanismos impedem a adesão dos patógenos a estas células intestinais.

Funções fisiológicas dos oligossacarídeos do leite humano – papel no desenvolvimento neurológico

Os HMOs e os seus produtos metabólicos podem funcionar como nutrientes para o desenvolvimento do cérebro, transmissão neural e sinaptogénese, influenciando a aprendizagem, memória e comportamentos. O ácido siálico, presente em HMOs como o 3'-sialil-lactose e o 6'-sialil-lactose, é um nutriente essencial para a formação de gangliosídeos e para a mielinização, processos críticos para o desenvolvimento e função do sistema nervoso central ¹⁶⁸. Os metabolitos que resultam da sua fermentação a nível intestinal pelas bifidobactérias, como os ácidos gordos de cadeia curta, podem atravessar a barreira hematoencefálica, fornecer energia para o metabolismo celular e induzir a expressão de proteínas envolvidas na sinaptogénese ¹⁶⁸. Estas funções na maturação cerebral são suportadas por vários estudos que reportam que o 2'-fucosil-lactose, o 3'-sialil-lactose e o 6'-sialil-lactose melhoram o neurodesenvolvimento ¹⁶⁸. Aproximadamente 1-2% dos HMOs são absorvidos no intestino e atingem a circulação sistémica, o que apoia esta possível ação a nível do sistema nervoso e do cérebro ^{131, 162, 169}.

Oligossacarídeos do leite humano e enterocolite necrosante

A enterocolite necrosante é uma doença inflamatória aguda do intestino que afeta principalmente bebés prematuros. A amamentação com leite materno é o fator de proteção mais significativo contra o desenvolvimento desta doença ^{170, 171}. A enterocolite necrosante afeta entre 5-10% dos bebés prematuros de baixo peso à nascença e apresenta uma taxa de mortalidade que varia entre 10-50%, sendo o tratamento médico limitado ¹⁷². A forma mais severa da doença pode manifestar-se com sépsis, perfuração intestinal e outras complicações sistémicas graves, como a síndrome de extravasamento capilar, que culminam em falha multissistémica e morte ^{137, 173}. Os principais fatores de risco incluem a prematuridade e o baixo peso à nascença, associados a imaturidade do trato gastrointestinal e do sistema imunológico ^{172, 174, 175}. A dieta e o modo de alimentação do lactente, especialmente o uso de fórmula infantil e a alimentação parenteral prolongada ¹⁷⁶, bem como a disbiose intestinal ¹⁷³, estão na origem de uma resposta inflamatória exacerbada. Esta disbiose intestinal é caracterizada pela proliferação de Proteobacterias em relação a Firmicutes e Bacteroidetes ¹⁷⁷.

Estudos mostram que bebés prematuros alimentados exclusivamente com leite humano apresentam uma prevalência de enterocolite necrosante 6-10 vezes menor que os bebés alimentados com fórmulas infantis ^{170, 171, 178}. Os HMOs podem ser responsáveis por esta diferença, pois, como mencionado, atuam como prebióticos promovendo o crescimento seletivo de bactérias benéficas, contribuindo para a maturação do sistema imunológico e da barreira intestinal e prevenindo a adesão e proliferação de patógenos, culminando na redução do risco de disbiose

intestinal ^{131, 137, 172, 175}. A fração disialilada dos HMOs, especificamente o isómero disialillacto-*N*-tetraose, mostrou ser o mais eficaz na redução dos scores da enterocolite necrosante num estudo conduzido por *Jantscher-krenn et al.* (2012) ¹³⁷. A presença de dois ácidos siálicos demonstrou ser crítica para esta proteção, um efeito aparentemente dependente da estrutura molecular ^{137, 172}.

Produção e adição de oligossacarídeos do leite humano às fórmulas infantis e o papel dos oligossacarídeos não humanos

A suplementação de fórmulas infantis com HMOs é benéfica e desejada devido aos comprovados benefícios dos oligossacarídeos do leite humano ¹³⁹.

Até recentemente, a síntese de oligossacarídeos do leite materno era inviável ¹³² pelo que a procura por alternativas levou aos oligossacarídeos não humanos, produzidos enzimaticamente ou obtidos de fontes vegetais. Os galacto-oligossacarídeos, por exemplo, são sintetizados enzimaticamente a partir de galactose por bactérias ¹⁴⁰ e os fruto-oligossacarídeos são comumente extraídos da chicória ou de outras plantas ¹⁴⁰. Os oligossacarídeos ácidos derivados da pectina estão a ser atualmente estudados como novos compostos para mimetizar alguns dos efeitos dos HMOs, sendo extraídos de frutas cítricas ¹⁷⁹. Embora estes galacto-oligossacarídeos e fruto-oligossacarídeos funcionem como prebióticos, influenciando a composição da microbiota e promovendo o crescimento de bactérias benéficas, são estruturalmente diferentes dos HMOs ^{131, 139, 140}. As diferenças incluem a maior diversidade dos componentes dos HMOs, como a fucose, ácido siálico e *N*-acetil-glucosamina, ausentes nestes oligossacarídeos não-humanos, ou a presença de frutose nos fruto-oligossacarídeos, inexistente nos HMOs. Outra distinção importante são as estruturas lineares com ligações simples e não ramificadas dos oligossacarídeos não humanos em comparação com as estruturas mais complexas com cadeias laterais ramificadas e ligações específicas dos HMOs ^{131, 139, 140, 180}.

A singularidade estrutural, qualitativa e quantitativa dos HMOs determina os seus efeitos bioativos ^{131, 137, 140}. Neste sentido, é improvável que os oligossacarídeos não humanos consigam mimetizar todos os benefícios dos HMOs ^{131, 137, 139}. Como mencionado, a modulação dos glicanos e a atuação como recetores *decoy* são efeitos atribuídos à estrutura distinta destes HMOs. Outro exemplo é o facto de que fórmulas infantis suplementadas apenas com galacto-oligossacarídeos não terem reportado os mesmos efeitos que os HMOs em estudos relacionados com a enterocolite necrosante ¹³⁹. Adicionalmente, um estudo por *Goehring et al.* (2016) mostra que bebés alimentados com fórmulas infantis suplementadas com galacto-oligossacarídeos tiveram níveis plasmáticos elevados de citocinas pró-inflamatórias em comparação com bebés amamentados e bebés alimentados com fórmulas suplementadas com 2'-fucosil-lactose ¹⁸¹.

Atualmente, um número restrito de HMOs (2'-fucosil-lactose, 3-fucosil-lactose, difucosil-lactose, lacto-*N*-neotetraose, lacto-*N*-tetraose, 3'-sialil-lactose, 6'-sialil-lactose) que representa alguns dos HMOs mais abundantes encontrados no leite materno, obtiveram o estatuto de "geralmente reconhecido como seguro" e de "novo alimento" pela *Food and Drug Administration* e a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos, respetivamente ¹²⁴. Estes HMOs, produzidos por meio de biotecnologia, são estruturalmente idênticos aos naturalmente presentes no leite materno. Por uma questão de distinção, são designados por oligossacarídeos do leite idênticos aos humanos ^{124, 180}. A suplementação das fórmulas infantis com HMOs é apoiada pela evidência dos benefícios destes oligossacarídeos, que aproximam as fórmulas do leite materno sem, contudo, o substituir integralmente ¹³².

Alguns estudos demonstram que a ingestão de fórmulas suplementadas com HMOs, como 2'-fucosil-lactose e lacto-*N*-neotetraose, promove uma função de barreira intestinal saudável, o desenvolvimento imunológico, e molda o microbioma intestinal aproximando-o do dos bebés amamentados ^{162, 182-184}. Recentemente, um ensaio clínico ¹⁸⁵ demonstrou que a suplementação com uma mistura de cinco HMOs compreendendo as 3 categorias (fucosilados: 2'-fucosil-lactose, 3-fucosil-lactose, difucosil-lactose; não-fucosilados: lacto-*N*-neotetraose, lacto-*N*-tetraose; e sialilados: 3'-sialil-lactose, 6'-sialil-lactose) está associada a vários benefícios: 1) crescimento adequado à idade; 2) função de barreira intestinal saudável (menor pH fecal) 3) promoção do desenvolvimento imunológico intestinal através do aumento dos níveis de imunoglobulina A secretora; e 4) composição da microbiota intestinal mais próxima da dos bebés nascidos por via vaginal e amamentados, caracterizada por uma maior abundância de *Bacteroides* e *Bifidobacterium* (nomeadamente, *B. longum ssp. infantis*) e menor abundância de *C. difficile*. Estes benefícios são especialmente importantes para bebés nascidos por cesariana, que apresentam, assim, um risco superior de disbiose microbiana e de infeções gastrointestinais (o desenvolvimento da microbiota intestinal é influenciada pela exposição inicial à microbiota da pele na mãe, diferente da microbiota vaginal) ¹⁸⁶⁻¹⁸⁸.

Conclusão

A compreensão dos HMOs e do seu impacto na saúde infantil tem evoluído significativamente, destacando a importância destes componentes no desenvolvimento saudável dos lactentes. O leite materno, com a sua enorme diversidade de HMOs, oferece uma vantagem nutricional e imunológica inigualável, apoiando a maturação do sistema imunológico, promovendo a saúde intestinal e contribuindo para o desenvolvimento neurológico dos lactentes.

A suplementação de fórmulas infantis com HMOs representa um avanço notável, aproximando as fórmulas do ideal nutricional oferecido pelo leite materno. Embora esta adição

tenha mostrado benefícios promissores, a complexidade dos HMOs e a variedade das suas funções destacam a necessidade de mais estudos para compreender completamente os seus efeitos e o das suas diferentes combinações.

Em conclusão, a suplementação com HMOs representa um passo significativo para diminuir a lacuna entre o leite materno e as fórmulas infantis, mas é fundamental continuar a explorar o potencial destes compostos para garantir que todos os bebés, em especial os que não podem ser amamentados, recebam o suporte nutricional mais próximo possível do ideal, assegurando um início de vida saudável e promissor.

Tema 3 – Acne e Isotretinoína: Fisiopatologia e Implicações Teratogénicas

Contextualização

Este tema surge no contexto da farmácia comunitária, durante uma discussão sobre o aconselhamento farmacêutico e cuidados adicionais necessários na dispensa de certos fármacos, entre eles a isotretinoína.

Introdução

A pandemia de COVID-19 mudou completamente a perspetiva sobre a acne, tendo sido, inclusive, criado um novo termo para a acne relacionada com o uso de máscaras (“maskne”) ¹⁸⁹.

A acne vulgaris é uma doença inflamatória crónica da unidade pilossebácea que afeta, na maioria dos casos, o rosto, o tronco e as costas ¹⁹⁰⁻¹⁹⁴. É a oitava dermatose mais comum no mundo, com uma prevalência global de cerca de 9% ^{191, 195-197}. Está sobretudo associada à adolescência, afetando 80–90% dos adolescentes, entre os 16 e 20 anos ^{190, 191, 193, 195, 196, 198}. Contudo, pode ocorrer em qualquer idade ^{190, 191, 195, 199}. É uma doença que se manifesta visivelmente por lesões não inflamatórias (designadas por comedões abertos/pretos ou fechados/brancos) e inflamatórias (podem ser pápulas, pústulas, nódulos e/ou cistos) que podem evoluir para cicatrizes ^{190, 191, 193}. Tanto a doença como as possíveis sequelas físicas contribuem para a diminuição da qualidade de vida do doente afetando negativamente a sua saúde psicossocial ^{190, 192, 193, 195, 200}. Um doente com acne grave perde o equivalente a mais de 1,5 anos de vida com qualidade por causa desta doença ²⁰¹.

A fisiopatologia da acne é complexa e multifatorial ^{191, 193, 194, 202, 203}. De entre os diversos fatores causais, inclusive a predisposição genética ^{191, 202}, destacam-se 4 principais: seborreia, hiperqueratinização folicular, disbiose da flora microbiana da pele [proliferação de *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*), anteriormente designada por *Propionibacterium acnes*] e uma resposta imune inflamatória ^{191, 193, 194, 202, 203}.

Existem várias abordagens terapêuticas para o tratamento da acne tendo em consideração a severidade da doença. Todas visam tratar as lesões existentes pelo que consistem maioritariamente no uso de anti-inflamatórios e antibacterianos para controlar a inflamação, a infeção por *C. acnes*, a secreção de sebo e a hiperqueratinização.

A isotretinoína oral é o tratamento mais eficaz atualmente disponível para a acne, sendo o único com efeito em todos os 4 fatores causais da acne^{191, 196, 198, 203-205} e capaz de induzir remissão da acne a longo prazo^{193, 194, 198, 206, 207}.

Fisiopatologia da acne

A fisiopatologia da acne é complexa e multifatorial^{191, 193, 194, 202, 203}, porém assenta em 4 pilares: seborreia, hiperqueratinização folicular, disbiose da flora microbiana da pele (proliferação de *C. acnes*) e inflamação (Figura 12)^{191, 193, 194, 202, 203}. Estes fatores não são independentes, pelo contrário, influenciam-se mutuamente. A *C. acnes* é a principal bactéria envolvida na fisiopatologia da acne, um bastonete anaeróbio, tolerante ao oxigénio, comensal que coloniza preferencialmente regiões com alta produção de sebo como os folículos pilosos^{195, 202}. Embora seja importante na manutenção da homeostase da pele, ao evitar a colonização da mesma por bactérias patogénicas e a manter um pH normal, pode, se as condições assim lhe forem favoráveis, tornar-se numa bactéria oportunista¹⁹³. A seborreia e a hiperqueratinização contribuem, assim, para um ambiente favorável à proliferação de estirpes pró-inflamatórias de *C. acnes* (disbiose)¹⁹³, que produzem metabolitos indutores de uma reação inflamatória²⁰², tanto por meio da imunidade inata como adaptativa¹⁹³. A produção de sebo nos sebócitos é regulada pela componente hormonal androgénica^{196, 202}, mas também os processos inflamatórios induzidos por *C. acnes* parecem desempenhar um papel no aumento da produção sebácea via mediadores inflamatórios como os leucotrienos²⁰². Embora os androgénios influenciem o desenvolvimento e a progressão da acne através da estimulação da proliferação de sebócitos, aumento da produção de sebo, e indução da hiperqueratinização, o principal fator hormonal envolvido na fisiopatologia da acne é, na verdade, o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1)¹⁹³.

Como dito anteriormente, a acne é mais prevalente na adolescência, uma fase da vida caracterizada pela diferenciação sexual e crescimento ósseo e onde o IGF-1 desempenha um papel crucial ao promover ambos²⁰³. O IGF-1 liga-se especificamente ao recetor de IGF-1 (IGF1R) na superfície celular do tecido alvo e ativa uma cascata de sinalização fortemente influenciada pela hormona de crescimento, abundante durante a puberdade (Figura 12)²⁰³.

A ligação do IGF-1 ao seu recetor resulta na ativação da fosfatidilinositol-3 quinase (PI3K) que por sua vez ativa a proteína quinase B (AKT), determinante para a regulação do crescimento celular, e que modifica a atividade e expressão de fatores de transcrição promotores da acne²⁰³. A

regulação negativa da proteína O1 do fator de transcrição nuclear *Forkhead Box* (FoxO1) resulta na estimulação da lipogénese sebácea, na ativação de vias pró-inflamatórias e na indução de um perfil lipídico pró-inflamatório, já que a FoxO1 suprime a expressão de vários genes fatores de transcrição destas vias, incluindo o recetor de androgénios, o transdutor de sinal pró-inflamatório STAT3 e a leptina. Dado o seu papel na diferenciação sexual, o IGF-1 é capaz de estimular a biossíntese de androgénios por meio da ativação da 5 α -redutase que converte a testosterona em dihidrotestosterona. A dihidrotestosterona é um ligando com alta afinidade para o recetor nuclear dos androgénios, contribuindo para a lipogénese ²⁰³. A regulação negativa da proteína O3 do fator de transcrição nuclear *Forkhead Box* (FoxO3) contribui para a supressão de vias de sinalização apoptóticas ²⁰⁸.

Danby et al. (2014) postularam que a hipóxia ductal podia estabelecer a ligação entre a comedogénese e a inflamação na acne ^{203, 209}. O fator 1 α induzível pela hipóxia (HIF-1 α) é o principal fator de transcrição da hipóxia e a sua tradução é regulada positivamente pelo mecanismo alvo do complexo 1 da rapamicina (mTORC1) ativado, e não apenas pela perceção de hipóxia local ²⁰³. Adicionalmente, tanto o HIF-1 α como o mTORC1 (via STAT3) são capazes de aumentar a expressão de leptina, envolvida na proliferação de queratinócitos (hiperqueratinização) e na promoção de um perfil lipídico pró-inflamatório ²⁰³. Para fazer face a condições hipóxicas, a maioria das células eucarióticas são capazes de alterar o seu programa metabólico, assegurado predominantemente por uma respiração mitocondrial, para o aumento da glicólise. Como resultado, a glicólise vai originar vários metabolitos intermediários, indispensáveis à rápida proliferação de queratinócitos e de células Th17, o que vincula a comedogénese e a inflamação presentes na acne ²⁰³. Além de tudo isto, um microambiente hipóxico vai contribuir para o desenvolvimento e proliferação do *C. acnes* e, consequentemente, para a produção de metabolitos indutores de uma resposta inflamatória mediada por células Th17 ²⁰³. A própria hiperqueratinização e o aumento da produção de sebo vai contribuir para a hipóxia, por obstrução do ducto ²⁰³.

A atividade deste eixo IGF-1/PI3K/AKT estimula a degradação da proteína tumoral p53 (p53) o que inibe a sua atividade e promove a sobrevivência celular e a progressão do ciclo celular. A ativação da p53 diminui os níveis de HIF-1 α e estimula a expressão de FoxO1 e de FoxO3, pelo que, a ativação deste eixo vai inibir todas estas funções medicadas pela p53 contribuindo para a patogénese da acne ²⁰³.

Outro fator importante é a proteína 6 de ligação ao GATA (GATA6) responsável por controlar a proliferação e a diferenciação dos queratinócitos, o que a torna importante na prevenção da hiperqueratinização. A expressão deste fator é regulada positivamente pelo FoxO1 que é suprimido pela ativação do eixo IGF-1/PI3K/AKT ²⁰³.

comercializada em 1982 nos Estados Unidos da América (EUA) e no ano seguinte na Europa^{190, 207, 210}.

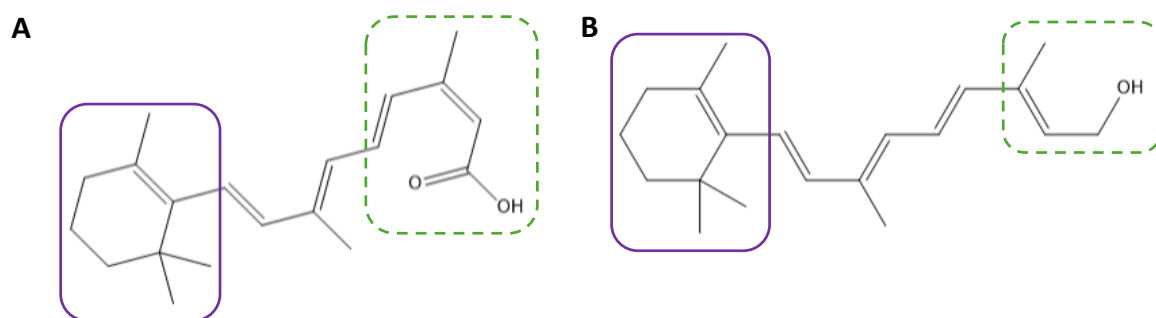


Figura 13 – Estrutura química da isotretinoína (A) e da vitamina A (B). Destaque da cadeia cíclica comum (linha simples) e do grupo terminal polar (tracejado). Estruturas químicas desenhadas recorrendo ao ChemDraw 16.0

A indicação terapêutica inicial da isotretinoína apenas para casos de acne nódulo-quística grave foi estendida para formas pápulo-pustulosas moderadas, resistentes ao tratamento prévio com outros fármacos, e com tendência para formar cicatrizes^{190, 196, 212}. Nestas situações, e caso não haja contraindicações, a isotretinoína deve ser introduzida o mais precocemente possível com o objetivo de promover a remissão da acne e prevenir sequelas (tanto físicas com psicológicas)^{190, 198}. Contudo, não é indicada para crianças com idade inferior a 12 anos nem constitui um agente terapêutico de primeira linha^{212, 213}.

A dose diária recomendada é de 0,5–1,0 mg/kg até um total de 120–150 mg/kg^{190, 210, 212}. Quanto à duração do tratamento, esta é geralmente de 16-30 semanas²⁰⁰, mas pode ser prolongada até 18 meses, nomeadamente em casos graves e de acne extra-facial¹⁹⁰. Dada a natureza lipofílica da isotretinoína, o medicamento deve ser ingerido preferencialmente após as refeições de forma a maximizar a sua biodisponibilidade^{190, 200, 210}. Existem, no entanto, duas novas formulações com perfis de absorção gastrointestinal melhorado, tais como a isotretinoína-lidose (sistema de administração lipídico)^{190, 210} e isotretinoína micronizada (a micronização das partículas acelera a dissolução)²¹⁰.

Mecanismo de ação

Os retinóides são capazes de regular positiva ou negativamente a expressão genética e interferir com diversos processos celulares através da ativação de recetores nucleares de duas famílias: Recetores de Ácidos Retinóicos e Recetores X de Retinóides¹⁹⁰. A isotretinoína é na verdade um pró-fármaco que apresenta baixa afinidade para estes recetores^{189, 190, 203, 207}. A sua ação requer a conversão intracelular em metabolitos ativos agonistas destes recetores, ou seja, em outros retinóides como o ácido *all-trans*-retinóico (ou tretinoína), a 4-oxo-isotretinoína, a 4-oxo-tretinoína, o ácido 9-*cis*-retinoico e o ácido 9-*cis*-4-oxo-retinóico^{189, 190, 203, 207}.

Nos sebócitos, a isotretinoína é convertida em ácido *all-trans*-retinóico que penetra no núcleo da célula e se liga aos recetores nucleares mencionados. Esta interação resulta na modulação da expressão genética¹⁹⁰ que origina os efeitos terapêuticos da isotretinoína nos 4 pilares da patogénese da acne (Figura 12):

1. Diminui a secreção excessiva de sebo –inibe a diferenciação e, sobretudo, induz a apoptose dos sebócitos (por regulação positiva dos fatores apoptóticos p53 e FoxO3) levando à redução do tamanho das glândulas sebáceas e da produção de sebo^{189, 190, 192, 196, 204, 207, 208, 213,}
2. Normaliza a hiperqueratinização – inibe a hiperplasia dos queratinócitos promovendo uma diferenciação normal^{189, 192, 196, 207}; a regulação positiva do fator FoxO1 promove a expressão de GATA6 que inibe a hiperqueratinização²⁰³;
3. Diminui o crescimento de *C. acnes* – ao controlar a secreção de sebo e a queratinização, altera o microambiente da pele tornando-o menos favorável à proliferação desta bactéria^{192, 196, 207, 210}. A diminuição dos níveis do fator HIF-1 α por ativação da p53²⁰³ contribui para estas condições desfavoráveis;
4. Tem propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras – inibe a ativação de recetores *Toll-like*, mimetizando a ação inflamatória quimiotóxica de citocinas, e a regulação positiva do fator FoxO1 suprime a ativação de vias inflamatórias^{189, 196, 203, 207, 210}.

Além disto, a p53 é um regulador negativo do próprio IGF-1 o que afeta toda a cascata de sinalização, suprimindo a ação do IGF-1, o principal fator hormonal envolvido na fisiopatologia da acne²⁰³.

Este fármaco apresenta uma extensa lista de efeitos adversos, entre eles, efeitos mucocutâneos, os mais frequentes e menos graves, dependentes da dose, controláveis e reversíveis. A redução da produção de sebo, alteração da barreira cutânea, diminuição do estrato córneo e o aumento da perda transepidérmica de água resultam no ressecamento da pele e das mucosas que se manifestam na forma de queilite, xerose cutânea, eritema, prurido, ressecamento das mucosas nasais, epistaxe, eflúvio telógeno e olhos secos.^{189, 190, 193, 195, 198, 208, 211}. A teratogenicidade da isotretinoína é o efeito adverso mais grave, sendo independente da dose e irreversível^{190, 193, 208}. Como tal, representa a maior preocupação na prescrição deste fármaco a adolescentes e mulheres em idade fértil, que compreende uma proporção significativa da população afetada por esta doença dada a distribuição etária da mesma^{190, 206}. A isotretinoína está totalmente contraindicada na gravidez e na amamentação²¹².

Teratogenicidade

A isotretinoína surge como o teratogénico mais notório após a talidomida^{206, 214, 215}. Originalmente, a percentagem de malformações atribuída à isotretinoína foi de cerca de 30% após uma exposição até ao final do primeiro trimestre de gravidez²¹⁵⁻²¹⁷. *Choi et al.* (2021)²¹⁴ demonstraram que existe uma diferença clara das razões de probabilidade antes e depois de 2006 [OR= 3,76 antes de 2006 (IC 95%, 0,13-110,35) *versus* OR= 1,04 após 2006 (IC 95%, 0,32-3,35)]. Esta redução pode ser atribuída a taxas mais baixas de exposição fetal ao fármaco (programa iPLEDGE® de prevenção da gravidez implementado em 2006), às menores doses atuais, mas também a taxas mais altas de aborto induzido em caso de exposição^{205, 214}.

A teratogenicidade da isotretinoína foi demonstrada em estudos com animais e humanos e existe um padrão de malformações congénitas craniofaciais, cardiovasculares, neurológicas e anomalias do timo (embriopatia do ácido retinóico)^{190, 201, 205, 208, 213, 214}. Assim, pressupõe-se que a causa é um mecanismo teratogénico comum que envolve as células da crista neural²¹⁴ e que está intimamente relacionado com o seu mecanismo de ação.

A embriogénese requer um fino controlo da sinalização apoptótica e da proliferação celular e sabe-se que o ácido *all-trans*-retinóico (um dos metabolitos principais da isotretinoína) está envolvido na reprogramação da expressão genética da crista neural promovendo a apoptose^{208, 213, 215, 218}. Estas malformações podem ser explicadas pela sobreexpressão do gene que codifica para o fator transcricional pró-apoptótico p53, o que resulta na morte celular excessiva das células crista neural comprometendo o desenvolvimento do sistema nervoso, e numa migração deficiente destas células, necessária para a morfogénese dos diferentes sistemas, nomeadamente do sistema cardíaco^{190, 208, 213}.

Embora uma dose única não exclua efeitos teratogénicos, no caso de uma exposição inadvertida limitada a 2 semanas após a conceção, o risco de defeitos congénitos graves é menor e uma interrupção da gravidez não deve ser considerada obrigatória²¹⁵. Apesar da possibilidade de evolução normal em 65-85% das gestações, o risco de aborto espontâneo é de 11-20% e o de defeitos congénitos é de aproximadamente 18-28%¹⁹⁰. Casos de uso de isotretinoína imediatamente antes ou durante a gravidez devem ser notificados a um centro de informação de teratologia para avaliação do risco individual e aconselhamento^{215, 219}. É importante ressaltar que não foi reportado aumento do risco para futuras gestações¹⁹⁰.

A isotretinoína pode ser usada em doentes do sexo masculino e feminino²⁰⁴. Dada importância deste tema, *Bispo et al.* (2017) analisaram a segurança do tratamento com isotretinoína em homens reprodutivamente ativos e apontou anormalidades celulares nos órgãos reprodutivos masculinos, diminuição dos níveis de testosterona e diminuição da viabilidade fetal

nos testes realizados em camundongos ^{213, 220}. Contudo, a exposição materna ao sémen dos doentes masculinos em tratamento com isotretinoína não é suficiente para estabelecer uma associação com os efeitos teratogénicos do fármaco ²¹⁹.

Três programas de gestão do risco teratogénico foram implementados desde os primeiros relatos de malformações fetais. Cada programa foi mais exigente que o anterior, mas não mais bem sucedido na prevenção da gravidez concomitante com o tratamento ¹⁹⁸. O primeiro protocolo implementado foi o Programa de Prevenção da Gravidez (1988, Canadá e EUA) e teve como objetivo informar os doentes sobre os riscos e os benefícios do tratamento com isotretinoína, auxiliar os médicos no cumprimento dos requisitos para o uso do medicamento e na avaliação da capacidade do doente para cumprir com a exigência de não gravidez um mês antes, durante, e um mês após o término do tratamento. Este protocolo exigia que as mulheres utilizassem duas formas de contraceção eficazes simultâneas durante o tratamento e a realização de testes de gravidez mensais ²¹³. Este programa mostrou-se insuficiente após 7 anos e em 2002 os EUA implementam o USA-SMART (do inglês *System to Manage Accutane Related Teratogenicity*). Este novo programa pressupunha 2 testes de gravidez consecutivos negativos antes do início do tratamento e o registo voluntário numa base de dados. Contudo, também este falhou na prevenção da gravidez concomitante com o tratamento com isotretinoína ²¹³. Em 2006 surge então, o iPLEDGE® REMS (do inglês *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*) que mantém o registo da mulher numa base de dados, os testes de gravidez mensais, antes e depois do tratamento, mas privilegia a informação contínua dos doentes acerca dos possíveis efeitos adversos e riscos associados, fornece diretrizes mais elaboradas para uma melhor prevenção da gravidez e solicita a documentação dos métodos contraceptivos usados ^{213, 221}. Adicionalmente, este programa assegura que a prescrição médica, com validade de apenas 7 dias ²¹⁹, permita dispensar a quantidade necessária para apenas um mês de tratamento ²²¹.

A Diretiva Europeia para a prescrição de isotretinoína sistémica também contempla a prevenção da gravidez para todas as doentes do sexo feminino com aconselhamento de dois métodos contraceptivos (incluindo um método de barreira) um mês antes do início do tratamento, durante e até um mês após o término do tratamento. O mesmo se aplicando à realização de testes de gravidez ^{213, 222}. A Agência Europeia do Medicamento e o INFARMED também apoiam estas recomendações na circular informativa publicada em 2018 e incluem o preenchimento de um formulário de reconhecimento de risco pelos doentes e respetivos médicos a confirmar que o aconselhamento foi prestado e compreendido ²²³.

Contudo, apesar de todas as medidas de prevenção, ainda são reportados casos de gravidez durante o tratamento com isotretinoína em diversos países ^{200, 206, 213, 215, 224-227}.

Papel do farmacêutico

Os farmacêuticos encontram-se numa posição privilegiada neste contexto, uma vez que, são muitas vezes o primeiro profissional de saúde com que um doente com acne contacta. Tal representa uma oportunidade única para oferecer aconselhamento claro, objetivo e personalizado (dirigido ao doente em questão).

Relativamente à isotretinoína, o momento da dispensa deste fármaco constitui um momento chave para reforçar todas as informações importantes que o acompanham e garantir o uso correto do medicamento. Portanto, a dispensa de isotretinoína carece de prescrição médica válida (a dispensa deve acontecer no máximo em 7 dias) e deve ser acompanhada pelo reforço da necessidade da garantia da não gravidez e do controlo mensal da sua ausência até um mês após o término do tratamento. É necessário garantir que o utente entende os riscos teratogénicos associados e a necessidade deste acompanhamento rigoroso. A educação contracetiva do doente é necessária, nomeadamente em relação à eficácia relativa das diferentes formas de controlo da natalidade, ou seja, que nenhum contracetivo é 100% eficaz, daí a necessidade de usar dois métodos de contraceção^{198, 219, 221, 224}. O farmacêutico deve, então, avaliar a capacidade de adesão à contraceção. É também importante reforçar que o doente não deve partilhar a sua medicação (principalmente com mulheres) e que não deve doar sangue durante e até um mês após o término do tratamento^{219, 224}.

É importante alertar para os possíveis efeitos adversos, nomeadamente para os mucocutâneos, os mais frequentes. A prevenção passa pelo uso de produtos de limpeza de pele suaves, produtos hidratantes e lubrificantes para os lábios, olhos e mucosas nasais desde o primeiro dia de tratamento^{190, 195}. Deve-se alertar os doentes que usem lentes de contacto que estas, devido à secura ocular, podem causar incómodo¹⁹⁵. A isotretinoína é fotossensibilizante pelo que é necessário aconselhar sobre proteção solar adequada¹⁹⁵. Todas as formas de depilação devem ser evitadas durante o tratamento e 6 meses após o término do mesmo²¹³. Uma importante interação medicamentosa da isotretinoína ocorre com as tetraciclina, frequentemente usadas no tratamento da acne, e é comum a mudança para a isotretinoína, após falha do tratamento com antibiótico. Aqui, o farmacêutico deve garantir que os dois medicamentos não são tomados inadvertidamente em simultâneo, uma vez que a hipertensão craniana que provoca cefaleias muito intensas é um possível efeito adverso de ambos¹⁹⁵.

Adicionalmente a todas as recomendações, o farmacêutico também pode e deve esclarecer quaisquer dúvidas do doente, assim como acompanhar o caso ao longo do tratamento.

Conclusão

A isotretinoína é o fármaco mais eficaz no tratamento da acne atualmente disponível, mas é teratogénica o que acarreta limitações e cuidados redobrados com a sua prescrição e utilização. Apesar de todos os programas de prevenção da gravidez concomitante com a toma de isotretinoína, ainda existem relatos de casos. Tal pode ser indicativo de falhas a nível da comunicação médico-doente. Sendo simultaneamente os profissionais de saúde barreira entre a prescrição da isotretinoína e a sua dispensa ao doente e os profissionais de saúde mais próximos e acessíveis ao doente, os farmacêuticos encontram-se numa posição chave para fazer a diferença no tratamento de um doente com isotretinoína. O momento da dispensa oferece uma oportunidade única para reforçar as questões importantes em torno deste medicamento melhorando a qualidade de vida e a segurança dos doentes que necessitam deste fármaco.

Conclusão global

O estágio curricular permitiu-me pôr em prática, mas também expandir os conhecimentos e competências que adquiri nas diferentes áreas disciplinares, ao longo dos 5 anos do MICF. As atividades e os temas que apresento neste relatório têm como objetivo refletir isso mesmo. O estágio em farmácia hospitalar, num instituto oncológico e num centro de reabilitação, permitiu-me contactar com diferentes profissionais de saúde e com ambientes distintos. O facto de ter sido realizado em Erasmus expôs-me à diferente realidade de um sistema nacional de saúde estrangeiro e permitiu-me tecer comparações com o sistema de saúde português. O estágio em farmácia comunitária, por outro lado, proporcionou um contacto muito mais próximo com o doente, o que me mostrou o papel crucial do farmacêutico na comunidade e o impacto significativo que este profissional pode ter na qualidade de vida dos utentes. Estas duas componentes, embora distintas, convergem e realçam a versatilidade que é a profissão farmacêutica.

Posso afirmar com toda a certeza que todas as experiências, conhecimentos e competências, novas ou aprimoradas durante este período, contribuíram imensamente para o meu desenvolvimento, tanto a nível profissional como pessoal. A Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto oferece um ciclo de estudos extremamente completo e rico que não poderia culminar de melhor forma: o estágio refina e aperfeiçoa as diferentes competências, ampliando as perspetivas para o futuro. Foram 6 meses desafiantes e profundamente enriquecedores.

Vou com confiança e entusiasmo para o próximo desafio!

Bibliografia

- (1) Larkin, P. J.; Cherny, N. I.; La Carpia, D.; Guglielmo, M.; Ostgathe, C.; Scotté, F.; Ripamonti, C. I. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* **2018**, *29*. DOI: 10.1093/annonc/mdy148.
- (2) Davies, A.; Leach, C.; Caponero, R.; Dickman, A.; Fuchs, D.; Paice, J.; Emmanuel, A. MASCC recommendations on the management of constipation in patients with advanced cancer. *Supportive Care in Cancer* **2019**, *28* (1). DOI: 10.1007/s00520-019-05016-4.
- (3) Brunton, L. L.; Knollmann, B. C. In *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14th Edition*, McGraw-Hill Education, **2023**.
- (4) Farmer, A. D.; Drewes, A. M.; Chiarioni, G.; De Giorgio, R.; O'Brien, T.; Morlion, B.; Tack, J. Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement. *United European Gastroenterology Journal* **2019**, *7* (1). DOI: 10.1177/2050640618818305.
- (5) *Rome IV Diagnostic Criteria For Disorders of Gut-Brain Interaction (DGBI)*. Rome Foundation, **2016** [Online]. <https://theromefoundation.org/rome-iv/rome-iv-criteria/> (accessed 23 March 2024).
- (6) Kistemaker, K. R. J.; Sijani, F.; Brinkman, D. J.; de Graeff, A.; Burchell, G. L.; Steegers, M. A. H.; van Zuylen, L. Pharmacological prevention and treatment of opioid-induced constipation in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews* **2024**, *125*. DOI: 10.1016/j.ctrv.2024.102704.
- (7) Dzierżanowski, T.; Mercadante, S. Constipation in Cancer Patients — an Update of Clinical Evidence. *Current Treatment Options in Oncology* **2022**, *23* (7). DOI: 10.1007/s11864-022-00976-y.
- (8) Argoff, C. E. Opioid-induced Constipation. *The Clinical Journal of Pain* **2020**, *36* (9). DOI: 10.1097/ajp.0000000000000852.
- (9) Crockett, S. D.; Greer, K. B.; Heidelbaugh, J. J.; Falck-Ytter, Y.; Hanson, B. J.; Sultan, S. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Opioid-Induced Constipation. *Gastroenterology* **2019**, *156* (1). DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.016.
- (10) Rogers, B.; Ginex, P.; Anbari, A.; Hanson, B.; LeFebvre, K.; Lopez, R.; Thorpe, D.; Wolles, B.; Moriarty, K.; Maloney, C.; et al. ONS Guidelines™ for Opioid-Induced and Non–Opioid-Related Cancer Constipation. *Oncology Nursing Forum* **2020**, *47* (6). DOI: 10.1188/20.Onf.671-691.
- (11) *Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement*. Ordem dos Farmacêuticos, **2019** [Online]. <https://ordemfarmaceuticos.pt/pt/atualidade-terapeutica/pathophysiology-and-management-of-opioid-induced-constipation-european-expert-consensus-statement/> (accessed 14 May 2024).

- (12) Paul, A.; Anandabaskar, N.; Mathaiyan, J.; Raj, G. M. *Introduction to Basics of Pharmacology and Toxicology*; **2021**. DOI: 10.1007/978-981-33-6009-9.
- (13) Vijayvargiya, P.; Camilleri, M.; Vijayvargiya, P.; Erwin, P.; Murad, M. H. Systematic review with meta-analysis: efficacy and safety of treatments for opioid-induced constipation. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* **2020**, 52 (1). DOI: 10.1111/apt.15791.
- (14) Moschen, A. R.; Sammy, Y.; Marjenberg, Z.; Heptinstall, A. B.; Pooley, N.; Marczewska, A. M. The Underestimated and Overlooked Burden of Diarrhea and Constipation in Cancer Patients. *Current Oncology Reports* **2022**, 24 (7). DOI: 10.1007/s11912-022-01267-3.
- (15) Okdahl, T.; Emmanuel, A.; Morlion, B.; Farmer, A.; Varrassi, G.; Drewes, A. M. Recommendations for the management of opioid-induced constipation - how to improve usability in clinical practice. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* **2023**, 17 (10). DOI: 10.1080/17474124.2023.2267441.
- (16) *Resumo das Características do Medicamento (RCM) do Qarziba, INN-Dinutuximab beta*. [Online]. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> (accessed 20 February 2024).
- (17) Barone, G.; Barry, A.; Bautista, F.; Brichard, B.; Defachelles, A.-S.; Herd, F.; Manzitti, C.; Reinhardt, D.; Rubio, P. M.; Wieczorek, A.; et al. Managing Adverse Events Associated with Dinutuximab Beta Treatment in Patients with High-Risk Neuroblastoma: Practical Guidance. *Pediatric Drugs* **2021**, 23 (6). DOI: 10.1007/s40272-021-00469-9.
- (18) *Qarziba (previously Dinutuximab beta EUSA and Dinutuximab beta Apeiron)*. European Medicines Agency, **2023** [Online]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/qarziba-previously-dinutuximab-beta-eusa-dinutuximab-beta-apeiron> (accessed 20 February 2024).
- (19) *Neuroblastoma*. Cancer Research UK, **2022** [Online]. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/childrens-cancer/neuroblastoma> (accessed 20 February 2024).
- (20) *Neuroblastoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version*. National Cancer Institute, **2024** [Online]. <https://www.cancer.gov/types/neuroblastoma/hp/neuroblastoma-treatment-pdq> (accessed 20 February 2024).
- (21) *Dinutuximab beta for the Treatment of Neuroblastoma*. Clinical Trials Arena, **2017** [Online]. <https://www.clinicaltrialsarena.com/projects/dinutuximab-beta-for-the-treatment-of-neuroblastoma/?cf-view> (accessed 20 February 2024).
- (22) Swift, C. C.; Eklund, M. J.; Kraveka, J. M.; Alazraki, A. L. Updates in Diagnosis, Management, and Treatment of Neuroblastoma. *RadioGraphics* **2018**, 38 (2). DOI: 10.1148/rg.2018170132.

- (23) Steliarova-Foucher, E.; Colombet, M.; Ries, L. A. G.; Moreno, F.; Dolya, A.; Bray, F.; Hesselting, P.; Shin, H. Y.; Stiller, C. A.; Bouzbid, S.; et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *The Lancet Oncology* **2017**, *18* (6). DOI: 10.1016/s1470-2045(17)30186-9.
- (24) Balaguer, J.; García Hidalgo, L.; Hladun, R.; Márquez Vega, C.; Pérez Alonso, V. Recent Evidence-Based Clinical Guide for the Use of Dinutuximab Beta in Pediatric Patients with Neuroblastoma. *Targeted Oncology* **2022**, *18* (1). DOI: 10.1007/s11523-022-00930-w.
- (25) Mastrangelo, S.; Rivetti, S.; Triarico, S.; Romano, A.; Attinà, G.; Maurizi, P.; Ruggiero, A. Mechanisms, Characteristics, and Treatment of Neuropathic Pain and Peripheral Neuropathy Associated with Dinutuximab in Neuroblastoma Patients. *International Journal of Molecular Sciences* **2021**, *22* (23). DOI: 10.3390/ijms222312648.
- (26) WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. World Health Organization (WHO), **2019** [Online]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550390> (accessed 20 February 2024).
- (27) Ciuntu, B. M.; Balan, G. G.; Buna-Arvinte, M.; Abdulan, I. M.; Papancea, A.; Toma, Ș. L.; Veliceasa, B.; Bădulescu, O. V.; Ghiga, G.; Fătu, A. M.; et al. Clostridium difficile Infections in an Emergency Surgical Unit from North-East Romania. *Medicina* **2023**, *59* (5). DOI: 10.3390/medicina59050830.
- (28) Stuart, R. L.; Marshall, C.; Harrington, G.; Sasko, L.; McLaws, M.-L.; Ferguson, J. ASID/ACIPC position statement – Infection control for patients with Clostridium difficile infection in healthcare facilities. *Infection, Disease & Health* **2019**, *24* (1). DOI: 10.1016/j.idh.2018.10.001.
- (29) Dumitrașcu, D. L.; Popa, Ș. L.; Grad, S.; Fărcaș, R. A.; Ofrim, A. M.; Deac, I. Ș. The management of Clostridioides difficile infection: from empirism to evidence. *Medicine and Pharmacy Reports* **2023**, *97* (1). DOI: 10.15386/mpr-2622.
- (30) Burke, K. E.; Lamont, J. T. Clostridium difficile Infection: A Worldwide Disease. *Gut and Liver* **2014**, *8* (1). DOI: 10.5009/gnl.2014.8.1.1.
- (31) Clostridioides difficile infection: antimicrobial prescribing. NICE guideline. National Institute for Health and Care Excellence, **2021** [Online]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng199> (accessed 12 March 2024).
- (32) Nagy, E. What do we know about the diagnostics, treatment and epidemiology of Clostridioides (Clostridium) difficile infection in Europe? *Journal of Infection and Chemotherapy* **2018**, *24* (3). DOI: 10.1016/j.jiac.2017.12.003.
- (33) Kelly, C. R.; Fischer, M.; Allegretti, J. R.; LaPlante, K.; Stewart, D. B.; Limketkai, B. N.; Stollman, N. H. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of Clostridioides difficile

Infections. *American Journal of Gastroenterology* **2021**, 116 (6). DOI: 10.14309/ajg.0000000000001278.

(34) Lev, V.; Anbarchian, T.; Yao, H.; Bhat, A.; Britt, P.; Shieh, L. Health care–associated *Clostridioides difficile* infection: Learning the perspectives of health care workers to build successful strategies. *American Journal of Infection Control* **2024**, 52 (3). DOI: 10.1016/j.ajic.2023.08.008.

(35) Trifan, A.; Manzoor, S.; Gheorghe, C.; Marica, C.; Iancu, L. S.; Manuc, M.; Dumitrascu, D.; Megraud, F.; Molnar, T.; Keller, J.; et al. Romanian National Guideline on Translating Fecal Microbiota Transplantation Applications related to *Clostridioides difficile* Infections into the Local Clinical Practice. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* **2021**, 30 (1). DOI: 10.15403/jgld-3297.

(36) European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals, 2016–2017; ECDC, **2023**. DOI: 10.2900/474205.

(37) CDC. *Antibiotic Resistance Threats in the United States*. U.S. Department of Health and Human Services, CDC, **2019** [Online]. https://stacks.cdc.gov/view/cdc/82532/cdc_82532_DS1.pdf (accessed 12 March 2024).

(38) Rapoport, E. Adverse events in fecal microbiota transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Gastroenterology* **2022**. DOI: 10.20524/aog.2022.0695.

(39) Del Prete, R.; Ronga, L.; Addati, G.; Magrone, R.; Abbasciano, A.; Decimo, M.; Miragliotta, G. *Clostridium difficile*. A review on an emerging infection. *La Clinica Terapeutica* **2019**, 170 (1). DOI: 10.7417/CT.2019.2106.

(40) Wiegand, P. N.; Nathwani, D.; Wilcox, M. H.; Stephens, J.; Shelbaya, A.; Haider, S. Clinical and economic burden of *Clostridium difficile* infection in Europe: a systematic review of healthcare-facility-acquired infection. *Journal of Hospital Infection* **2012**, 81 (1). DOI: 10.1016/j.jhin.2012.02.004.

(41) van Prehn, J.; Reigadas, E.; Vogelzang, E. H.; Bouza, E.; Hristea, A.; Guery, B.; Krutova, M.; Norén, T.; Allerberger, F.; Coia, J. E.; et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clinical Microbiology and Infection* **2021**, 27. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.09.038.

(42) Johnson, S.; Lavergne, V.; Skinner, A. M.; Gonzales-Luna, A. J.; Garey, K. W.; Kelly, C. P.; Wilcox, M. H. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. *Clinical Infectious Diseases* **2021**, 73 (5). DOI: 10.1093/cid/ciab549.

- (43) Liu, Y.; Alnababtah, K.; Cook, S.; Yu, Y. Healthcare providers' perception of faecal microbiota transplantation with clostridium difficile infection and inflammatory bowel disease: a quantitative systematic review. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* **2021**, *14*. DOI: 10.1177/17562848211042679.
- (44) Gupta, K.; Tappiti, M.; Nazir, A. M.; Koganti, B.; Memon, M. S.; Aslam Zahid, M. B.; Shantha Kumar, V.; Mostafa, J. A. Fecal Microbiota Transplant in Recurrent Clostridium Difficile Infections: A Systematic Review. *Cureus* **2022**. DOI: 10.7759/cureus.24754.
- (45) Halaweish, H. F.; Boatman, S.; Staley, C. Encapsulated Fecal Microbiota Transplantation: Development, Efficacy, and Clinical Application. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* **2022**, *12*. DOI: 10.3389/fcimb.2022.826114.
- (46) Song, J. H.; Kim, Y. S. Recurrent Clostridium difficile Infection: Risk Factors, Treatment, and Prevention. *Gut and Liver* **2019**, *13* (1). DOI: 10.5009/gnl18071.
- (47) Sunkara, T.; Rawla, P.; Ofosu, A.; Gaduputi, V. Fecal microbiota transplant & a new frontier in inflammatory bowel disease. *Journal of Inflammation Research* **2018**, *11*. DOI: 10.2147/jir.S176190.
- (48) Bou Zerdan, M.; Niforatos, S.; Nasr, S.; Nasr, D.; Ombada, M.; John, S.; Dutta, D.; Lim, S. H. Fecal Microbiota Transplant for Hematologic and Oncologic Diseases: Principle and Practice. *Cancers* **2022**, *14* (3). DOI: 10.3390/cancers14030691.
- (49) Vaughn, B. P.; Fischer, M.; Kelly, C. R.; Allegretti, J. R.; Graiziger, C.; Thomas, J.; McClure, E.; Kabage, A. J.; Khoruts, A. Effectiveness and Safety of Colonic and Capsule Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent Clostridioides difficile Infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* **2023**, *21* (5). DOI: 10.1016/j.cgh.2022.09.008.
- (50) Pomares Bascuñana, R. Á.; Veses, V.; Sheth, C. C. Effectiveness of fecal microbiota transplant for the treatment of Clostridioides difficile diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Letters in Applied Microbiology* **2021**, *73* (2). DOI: 10.1111/lam.13486.
- (51) Tan, X.; Johnson, S. Fecal microbiota transplantation (FMT) for C. difficile infection, just say 'No'. *Anaerobe* **2019**, *60*. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2019.102092.
- (52) Popa, D.; Neamtu, B.; Mihalache, M.; Boicean, A.; Banciu, A.; Banciu, D. D.; Moga, D. F. C.; Birlutiu, V. Fecal Microbiota Transplant in Severe and Non-Severe Clostridioides difficile Infection. Is There a Role of FMT in Primary Severe CDI? *Journal of Clinical Medicine* **2021**, *10* (24). DOI: 10.3390/jcm10245822.
- (53) Al-Bakri, A. G.; Akour, A. A.; Al-Delaimy, W. K. Knowledge, attitudes, ethical and social perspectives towards fecal microbiota transplantation (FMT) among Jordanian healthcare providers. *BMC Medical Ethics* **2021**, *22* (1). DOI: 10.1186/s12910-021-00587-6.

- (54) VALORMED. **2024** [Online]. <https://valormed.pt/> (accessed 20 May 2024).
- (55) *Referenciais de Qualidade em Farmácia Comunitária*. Ordem dos Farmacêuticos, **2015** [Online]. <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/servicos/qualidade/referenciais-da-qualidade/farmacia-comunitaria/> (accessed 22 August 2024).
- (56) *Artificial Tanning Devices: Public Health Interventions to Manage Sunbeds*. World Health Organization, **2017** [Online]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241512596> (accessed 22 August 2024).
- (57) Council on Environmental, H.; Section on, D.; Balk, S. J. Ultraviolet radiation: a hazard to children and adolescents. *Pediatrics* **2011**, 127 (3). DOI: 10.1542/peds.2010-3501.
- (58) Salvado, M.; Fraga, A.; Marques, D. L.; Pires, I. M.; Goncalves, C. C.; Silva, N. M. Sun Exposure in Pediatric Age: Perspective of Caregivers. *Children (Basel)* **2021**, 8 (11). DOI: 10.3390/children8111019.
- (59) *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Radiation Volume 100D*. International Agency for Research on Cancer (IARC), **2012** [Online]. <https://publications.iarc.fr/121> (accessed 22 August 2024).
- (60) Moan, J.; Grigalavicius, M.; Baturaite, Z.; Dahlback, A.; Juzeniene, A. The relationship between UV exposure and incidence of skin cancer. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* **2015**, 31 (1). DOI: 10.1111/phpp.12139.
- (61) Cust, A. E.; Jenkins, M. A.; Goumas, C.; Armstrong, B. K.; Schmid, H.; Aitken, J. F.; Giles, G. G.; Kefford, R. F.; Hopper, J. L.; Mann, G. J. Early-life sun exposure and risk of melanoma before age 40 years. *Cancer Causes Control* **2011**, 22 (6). DOI: 10.1007/s10552-011-9762-3.
- (62) Oliveria, S. A.; Saraiya, M.; Geller, A. C.; Heneghan, M. K.; Jorgensen, C. Sun exposure and risk of melanoma. *Archives of Disease in Childhood* **2006**, 91 (2). DOI: 10.1136/adc.2005.086918.
- (63) Thoonen, K.; Schneider, F.; Candel, M.; de Vries, H.; van Osch, L. Childhood sun safety at different ages: relations between parental sun protection behavior towards their child and children's own sun protection behavior. *BMC Public Health* **2019**, 19 (1). DOI: 10.1186/s12889-019-7382-0.
- (64) Falk, M.; Anderson, C. D. Influence of age, gender, educational level and self-estimation of skin type on sun exposure habits and readiness to increase sun protection. *Cancer Epidemiology* **2013**, 37 (2). DOI: 10.1016/j.canep.2012.12.006.
- (65) McDonald, K. A.; Lytvyn, Y.; Mufti, A.; Chan, A. W.; Rosen, C. F. Review on photoprotection: a clinician's guide to the ingredients, characteristics, adverse effects, and disease-specific benefits of chemical and physical sunscreen compounds. *Archives of Dermatological Research* **2023**, 315 (4). DOI: 10.1007/s00403-022-02483-4.

- (66) Taylor, J. H.; Rosen, C. F. Systemic Photoprotection. *Current Dermatology Reports* **2020**, 9 (3). DOI: 10.1007/s13671-020-00306-1.
- (67) Julian, E.; Palestro, A. M.; Thomas, J. A. Pediatric Sunscreen and Sun Safety Guidelines. *Clinical Pediatrics* **2015**, 54 (12). DOI: 10.1177/0009922815591889.
- (68) Green, A. C.; Wallingford, S. C.; McBride, P. Childhood exposure to ultraviolet radiation and harmful skin effects: epidemiological evidence. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* **2011**, 107 (3). DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2011.08.010.
- (69) *What is erythema infectiosum?* MedicalNewsToday, Medically reviewed by Suzanne Falck, M.D., FACP; Written by Yvette Brazier, **2017** [Online]. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/169853#:~:text=What%20is%20erythema%20infectiosum%3F&text=Eythema%20infectiosum%20is%20caused%20by,%2C%20notably%2C%20on%20the%20cheeks>. (accessed 13 July 2024).
- (70) *Parvovirus B19 Infection*. Medscape, **2024** [Online]. <https://emedicine.medscape.com/article/961063-overview> (accessed 26 June 2024).
- (71) Muzumdar, S.; Rothe, M. J.; Grant-Kels, J. M. The rash with maculopapules and fever in children. *Clinics in Dermatology* **2019**, 37 (2). DOI: 10.1016/j.clindermatol.2018.12.005.
- (72) Rogo, L. D.; Mokhtari-Azad, T.; Kabir, M. H.; Rezaei, F. Human parvovirus B19: A review. *Acta virologica* **2014**, 58 (03). DOI: 10.4149/av_2014_03_199.
- (73) Kostolansky S, Waymack JR. *Erythema Infectiosum*. [Updated 2023 Jul 31]; Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, **2024** [Online]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513309/> (accessed 26 June 2024).
- (74) Organization of Teratology Information Specialists (OTIS), *Mother To Baby | Fact Sheets* **1994** [Online]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK582980/> (accessed 26 June 2024).
- (75) Allmon, A.; Deane, K.; Martin, K. L. Common Skin Rashes in Children. *American Family Physician* **2015**, 92 (3).
- (76) *Fifth Disease: An Update*. USPharmacist, **2019** [Online]. <https://www.uspharmacist.com/article/fifth-disease-an-update> (accessed 26 June 2024).
- (77) *Eritema infeccioso*. Serviço Nacional de Saúde (SNS), **2023** [Online]. <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-da-pele/eritema-infeccioso/> (accessed 26 June 2024).
- (78) *About Parvovirus B19*. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), **2024** [Online]. <https://www.cdc.gov/parvovirus-b19/about/index.html> (accessed 26 June 2024).
- (79) *Slapped cheek syndrome*. National Health Service (NHS), **2024** [Online]. <https://www.nhs.uk/conditions/slapped-cheek-syndrome/> (accessed 26 June 2024).

- (80) Crowcroft, N.; Roth, C.; Cohen, B.; Miller, E. Guidance for control of parvovirus B19 infection in healthcare settings and the community. *Journal of Public Health* **1999**, 21 (4). DOI: 10.1093/pubmed/21.4.439.
- (81) *Norma Geral Preparação Individualizada da Medicação (PIM)*. Ordem dos Farmacêuticos, **2018** [Online]. https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_pim_vfinal_30_nge_00_01_0_02_1834827175bf58d479434f.pdf (accessed 20 July 2024).
- (82) *Adherence to long-term therapies: Evidence for action*; World Health Organization (WHO), **2003** [Online]. <https://iris.who.int/handle/10665/42682> (accessed 20 July 2024).
- (83) Brown, M. T.; Bussell, J. K. Medication Adherence: WHO Cares? *Mayo Clinic Proceedings* **2011**, 86 (4). DOI: 10.4065/mcp.2010.0575.
- (84) *Orientações para a Revisão da Medicação*. Direção Nacional da Ordem dos Farmacêuticos, **2021** [Online]. https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2021/Documentos/orm_of.pdf (accessed 24 August 2024).
- (85) Santos H, Iglésias P. *Manual de Dispensação Farmacêutica*; Grupo de Investigação em Cuidados Farmacêuticos da Universidade Lusófona (GICUF), **2009**.
- (86) O'Mahony, D.; Cherubini, A.; Guiteras, A. R.; Denking, M.; Beuscart, J. B.; Onder, G.; Gudmundsson, A.; Cruz-Jentoft, A. J.; Knol, W.; Bahat, G.; et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *European Geriatric Medicine* **2023**, 14 (4). DOI: 10.1007/s41999-023-00777-y.
- (87) *Infomed: base de dados nacional de medicamentos de uso humano*. [Online]. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> (accessed 24 August 2024).
- (88) *Drugs.com: drug interaction checker*. [Online]. https://www.drugs.com/drug_interactions.html (accessed 24 August 2024).
- (89) *Medscape: Drug interaction checker*. [Online]. <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker> (accessed 24 August 2024).
- (90) *Observatório de Interações Planta-Medicamento (OIPM)*. [Online]. <http://www.oipm.uc.pt/home/> (accessed 24 August 2024).
- (91) *PORDATA Retrata Perfil da População Portuguesa*. PORDATA: Estatísticas sobre Portugal e Europa; Fundação Francisco Manuel dos Santos, **2024** [Online]. https://ffms.pt/sites/default/files/2024-07/PR%20DIA%20POPULA%C3%87%C3%83O%202024_VF.pdf?gl=1*162htqg*up*MQ.*ga*M1TQzMjc0NzI2LjE3MjA2MjgzMzY.*ga_N9RLJ8M581*MTcyMDYyODMzNS4xLjAuMTcyMDYyODMzNS4wLjAuMA..#:~:text=A%20popula%C3%A7%C3%A3o%20em%20Portugal%20est%C3%A1,de%203%20mil%20pessoas%20centen%C3%A1rias (accessed 24 August 2024).

- (92) Freifeld, A. G.; Kaul, D. R. Infection in the Patient With Cancer. In *Abeloff's Clinical Oncology*, 6th Edition, **2020**. DOI: 10.1016/B978-0-323-47674-4.00034-7.
- (93) Delgado, A.; Guddati, A. K. Infections in Hospitalized Cancer Patients. *World Journal of Oncology* **2021**, 12 (6). DOI: 10.14740/wjon1410.
- (94) Faizan, M.; Caniza, M. A.; Anwar, S.; Kashif, R.-u.-A.; Saleem, R.; Javed, H.; Zafar, A.; Taj, M. M.; Hameed, A.; Homsy, M.; et al. Infection Prevention and Control Measures at the Children Hospital Lahore: A My Child Matters Collaborative Project. *JCO Global Oncology* **2020**, (6). DOI: 10.1200/go.20.00403.
- (95) Vázquez-López, R.; Rivero Rojas, O.; Ibarra Moreno, A.; Urrutia Favila, J. E.; Peña Barreto, A.; Ortega Ortuño, G. L.; Abello Vaamonde, J. A.; Aguilar Velazco, I. A.; Félix Castro, J. M.; Solano-Gálvez, S. G.; et al. Antibiotic-Resistant Septicemia in Pediatric Oncology Patients Associated with Post-Therapeutic Neutropenic Fever. *Antibiotics* **2019**, 8 (3). DOI: 10.3390/antibiotics8030106.
- (96) Zajac-Spychala, O.; Wachowiak, J.; Gryniiewicz-Kwiatkowska, O.; Gietka, A.; Dembowska-Baginska, B.; Semczuk, K.; Dzierzanowska-Fangrat, K.; Czyzewski, K.; Dziedzic, M.; Wysocki, M.; et al. Prevalence, Epidemiology, Etiology, and Sensitivity of Invasive Bacterial Infections in Pediatric Patients Undergoing Oncological Treatment: A Multicenter Nationwide Study. *Microbial Drug Resistance* **2021**, 27 (1). DOI: 10.1089/mdr.2019.0393.
- (97) Zembower, T. R. Epidemiology of Infections in Cancer Patients. In *Infectious Complications in Cancer Patients*, Cancer Treatment and Research, **2014**.
- (98) Özalp Gerçeker, G.; Yardımcı, F.; Aydınok, Y. Central Line—Associated Bloodstream Infections in Children With Hematologic and Oncologic Diseases: First Prevalence Results From a University Hospital. *Journal of Pediatric Oncology Nursing* **2019**, 36 (5). DOI: 10.1177/1043454219844226.
- (99) Czyzewski, K.; Galazka, P.; Zalas-Wiecek, P.; Gryniiewicz-Kwiatkowska, O.; Gietka, A.; Semczuk, K.; Chelmecka-Wiktorczyk, L.; Zak, I.; Salamonowicz, M.; Fraczkiewicz, J.; et al. Infectious complications in children with malignant bone tumors: a multicenter nationwide study. *Infection and Drug Resistance* **2019**, 12. DOI: 10.2147/idr.S199657.
- (100) Islas-Muñoz, B.; Volkow-Fernández, P.; Ibanes-Gutiérrez, C.; Villamar-Ramírez, A.; Vilar-Compte, D.; Cornejo-Juárez, P. Bloodstream infections in cancer patients. Risk factors associated with mortality. *International Journal of Infectious Diseases* **2018**, 71. DOI: 10.1016/j.ijid.2018.03.022.
- (101) Morris, S.; Cerceo, E. Trends, Epidemiology, and Management of Multi-Drug Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in the Hospitalized Setting. *Antibiotics* **2020**, 9 (4). DOI: 10.3390/antibiotics9040196.

- (102) Surabhi, G.; Arti, A.; Pratibha, K.; Sarvesh, Y. Pattern of bacterial infections in cancer patients: Experience from a Tertiary Cancer Center. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences* **2023**, *22* (3). DOI: 10.30574/gscbps.2023.22.3.0122.
- (103) Khan, Z. U.; Amin, N.; Mohammad, G. A. M.; Tarmoom, S.; AlGhar, M. Y.; Aldahir, A. S.; AlShahrani, D. Prevalence of Infectious Complications in Children with Cancer. *Journal of Cancer Therapy* **2019**, *10* (12). DOI: 10.4236/jct.2019.1012080.
- (104) Bhat, S.; Muthunatarajan, S.; Mulki, S. S.; Archana Bhat, K.; Kotian, K. H.; Prasad, S. Bacterial Infection among Cancer Patients: Analysis of Isolates and Antibiotic Sensitivity Pattern. *International Journal of Microbiology* **2021**. DOI: 10.1155/2021/8883700.
- (105) Miller, W. R.; Arias, C. A. ESKAPE pathogens: antimicrobial resistance, epidemiology, clinical impact and therapeutics. *Nature Reviews Microbiology* **2024**. DOI: 10.1038/s41579-024-01054-w.
- (106) Nanayakkara, A. K.; Boucher, H. W.; Fowler, V. G.; Jezek, A.; Outtersson, K.; Greenberg, D. E. Antibiotic resistance in the patient with cancer: Escalating challenges and paths forward. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* **2021**, *71* (6). DOI: 10.3322/caac.21697.
- (107) European Medicines Agency: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). *Reflection Paper: Formulations of Choice for the Paediatric Population*. European Medicines Agency (EMA), **2006** [Online]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-formulations-choice-paediatric-population_en.pdf (accessed 20 February 2024).
- (108) Bello-Suárez, A. K.; Cuesta-Armesto, M. H.; Díaz-Rojas, M. J.; Mendoza-Urbe, L.; Sarmiento-Wilches, P. E. Caracterización microbiológica y de susceptibilidad antimicrobiana de las infecciones asociadas a neutropenia febril en pacientes hemato-oncológicos pediátricos. *Andes Pediatrica* **2022**, *93* (1). DOI: 10.32641/andespediatr.v93i1.3629.
- (109) Jungrungrueng, T.; Anugulruengkitt, S.; Lauhasurayotin, S.; Chiengthong, K.; Poparn, H.; Sosothikul, D.; Techavichit, P.; D'Elios, M. M. The Pattern of Microorganisms and Drug Susceptibility in Pediatric Oncologic Patients with Febrile Neutropenia. *Journal of Pathogens* **2021**, *2021*. DOI: 10.1155/2021/6692827.
- (110) Weiner-Lastinger, L. M.; Abner, S.; Edwards, J. R.; Kallen, A. J.; Karlsson, M.; Magill, S. S.; Pollock, D.; See, I.; Soe, M. M.; Walters, M. S.; et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015–2017. *Infection Control & Hospital Epidemiology* **2019**, *41* (1). DOI: 10.1017/ice.2019.296.
- (111) Arbune, M.; Gurau, G.; Niculet, E.; Iancu, A. V.; Lupasteanu, G.; Fotea, S.; Vasile, M. C.; Tatu, A. L. Prevalence of Antibiotic Resistance of ESKAPE Pathogens Over Five Years in an Infectious

Diseases Hospital from South-East of Romania. *Infection and Drug Resistance* **2021**, *14*. DOI: 10.2147/idr.S312231.

(112) Voidazan, S.; Albu, S.; Toth, R.; Grigorescu, B.; Rachita, A.; Moldovan, I. Healthcare Associated Infections—A New Pathology in Medical Practice? *International Journal of Environmental Research and Public Health* **2020**, *17* (3). DOI: 10.3390/ijerph17030760.

(113) Kim, H. S.; Park, B. K.; Kim, S. k.; Han, S. B.; Lee, J. W.; Lee, D.-G.; Chung, N.-G.; Cho, B.; Jeong, D. C.; Kang, J. H. Clinical characteristics and outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in febrile neutropenic children and adolescents with the impact of antibiotic resistance: a retrospective study. *BMC Infectious Diseases* **2017**, *17* (1). DOI: 10.1186/s12879-017-2597-0.

(114) Russotto, V.; Cortegiani, A.; Fasciana, T.; Iozzo, P.; Raineri, S. M.; Gregoret, C.; Giammanco, A.; Giarratano, A. What Healthcare Workers Should Know about Environmental Bacterial Contamination in the Intensive Care Unit. *BioMed Research International* **2017**, *2017*. DOI: 10.1155/2017/6905450.

(115) Kuczewski, E.; Henaff, L.; Regard, A.; Argaud, L.; Lukaszewicz, A.-C.; Rimmelé, T.; Cassier, P.; Fredenucci, I.; Loeffert-Frémiot, S.; Khanafer, N.; et al. Bacterial Cross-Transmission between Inanimate Surfaces and Patients in Intensive Care Units under Real-World Conditions: A Repeated Cross-Sectional Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health* **2022**, *19* (15). DOI: 10.3390/ijerph19159401.

(116) *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0*. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. National Institutes of Health. National Cancer Institute, **2017** [Online]. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf (accessed 20 February 2024).

(117) Szabó, S.; Feier, B.; Capatina, D.; Tertis, M.; Cristea, C.; Popa, A. An Overview of Healthcare Associated Infections and Their Detection Methods Caused by Pathogen Bacteria in Romania and Europe. *Journal of Clinical Medicine* **2022**, *11* (11). DOI: 10.3390/jcm11113204.

(118) *Mission Report: ECDC country visit to Romania to discuss antimicrobial resistance issues*. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), **2017** [Online]. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Country-visit-Romania-discuss-AMR-issues-June-2018.pdf> (accessed 28 July 2024).

(119) *AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use*. World Health Organization (WHO), **2023** [Online]. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.04> (accessed 28 July 2024).

- (120) *Infant and young child feeding*. World Health Organization (WHO), **2023** [Online]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding> (accessed 10 July 2024).
- (121) Meek, J. Y.; Noble, L. Policy Statement: Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics* **2022**, *150* (1). DOI: 10.1542/peds.2022-057988.
- (122) Agostoni, C.; Braegger, C.; Decsi, T.; Kolacek, S.; Koletzko, B.; Michaelsen, K. F.; Mihatsch, W.; Moreno, L. A.; Puntis, J.; Shamir, R.; et al. Breast-feeding: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* **2009**, *49* (1). DOI: 10.1097/MPG.0b013e31819f1e05.
- (123) *Academia Lactação*. [Online]. <https://academiadelactacao.pt/> (accessed 10 July 2024).
- (124) Sprenger, N.; Tytgat, H. L. P.; Binia, A.; Austin, S.; Singhal, A. Biology of human milk oligosaccharides: From basic science to clinical evidence. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* **2022**, *35* (2). DOI: 10.1111/jhn.12990.
- (125) Moubareck, C. A. Human Milk Microbiota and Oligosaccharides: A Glimpse into Benefits, Diversity, and Correlations. *Nutrients* **2021**, *13* (4). DOI: 10.3390/nu13041123.
- (126) Hill, D. R.; Chow, J. M.; Buck, R. H. Multifunctional Benefits of Prevalent HMOs: Implications for Infant Health. *Nutrients* **2021**, *13* (10). DOI: 10.3390/nu13103364.
- (127) Bode, L. The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Human Development* **2015**, *91* (11). DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2015.09.001.
- (128) Zhang, B.; Li, L.-Q.; Liu, F.; Wu, J.-Y. Human milk oligosaccharides and infant gut microbiota: Molecular structures, utilization strategies and immune function. *Carbohydrate Polymers* **2022**, *276*. DOI: 10.1016/j.carbpol.2021.118738.
- (129) Kunz, C.; Rudloff, S.; Baier, W.; Klein, N.; Strobel, S. Oligosaccharides in Human Milk: Structural, Functional, and Metabolic Aspects. *Annual Review of Nutrition* **2000**, *20* (1). DOI: 10.1146/annurev.nutr.20.1.699.
- (130) Kunz, C. Historical Aspects of Human Milk Oligosaccharides. *Advances in Nutrition* **2012**, *3* (3). DOI: 10.3945/an.111.001776.
- (131) Bode, L. Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama. *Glycobiology* **2012**, *22* (9). DOI: 10.1093/glycob/cws074.
- (132) Vandenplas, Y.; Berger, B.; Carnielli, V.; Ksiazek, J.; Lagström, H.; Sanchez Luna, M.; Migacheva, N.; Mosselmans, J.-M.; Picaud, J.-C.; Possner, M.; et al. Human Milk Oligosaccharides: 2'-Fucosyllactose (2'-FL) and Lacto-N-Neotetraose (LNnT) in Infant Formula. *Nutrients* **2018**, *10* (9). DOI: 10.3390/nu10091161.

- (133) Sankar, M. J.; Sinha, B.; Chowdhury, R.; Bhandari, N.; Taneja, S.; Martinez, J.; Bahl, R. Optimal breastfeeding practices and infant and child mortality: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatrica* **2015**, *104*. DOI: 10.1111/apa.13147.
- (134) Soyylmaz, B.; Mikš, M. H.; Röhrig, C. H.; Matwiejuk, M.; Meszaros-Matwiejuk, A.; Vigsnaes, L. K. The Mean of Milk: A Review of Human Milk Oligosaccharide Concentrations throughout Lactation. *Nutrients* **2021**, *13* (8). DOI: 10.3390/nu13082737.
- (135) Zivkovic, A. M.; German, J. B.; Lebrilla, C. B.; Mills, D. A. Human milk glycobiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2010**, *108* (supplement_1). DOI: 10.1073/pnas.1000083107.
- (136) Bode, L. Human milk oligosaccharides: prebiotics and beyond. *Nutrition Reviews* **2009**, *67*. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2009.00239.x.
- (137) Jantscher-Krenn, E.; Bode, L. Human milk oligosaccharides and their potential benefits for the breast-fed neonate. *Minerva Pediatrics* **2012**, *64* (1).
- (138) Akkerman, R.; Faas, M. M.; de Vos, P. Non-digestible carbohydrates in infant formula as substitution for human milk oligosaccharide functions: Effects on microbiota and gut maturation. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* **2018**, *59* (9). DOI: 10.1080/10408398.2017.1414030.
- (139) Bode, L.; Jantscher-Krenn, E. Structure-Function Relationships of Human Milk Oligosaccharides. *Advances in Nutrition* **2012**, *3* (3). DOI: 10.3945/an.111.001404.
- (140) Sela, D. A.; Mills, D. A. Nursing our microbiota: molecular linkages between bifidobacteria and milk oligosaccharides. *Trends in Microbiology* **2010**, *18* (7). DOI: 10.1016/j.tim.2010.03.008.
- (141) Dinleyici, M.; Barbieur, J.; Dinleyici, E. C.; Vandenplas, Y. Functional effects of human milk oligosaccharides (HMOs). *Gut Microbes* **2023**, *15* (1). DOI: 10.1080/19490976.2023.2186115.
- (142) Smilowitz, J. T.; Lebrilla, C. B.; Mills, D. A.; German, J. B.; Freeman, S. L. Breast Milk Oligosaccharides: Structure-Function Relationships in the Neonate. *Annual Review of Nutrition* **2014**, *34* (1). DOI: 10.1146/annurev-nutr-071813-105721.
- (143) Urashima, T.; Taufik, E.; Fukuda, K.; Asakuma, S. Recent Advances in Studies on Milk Oligosaccharides of Cows and Other Domestic Farm Animals. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* **2014**, *77* (3). DOI: 10.1271/bbb.120810.
- (144) Xu, G.; Davis, J. C. C.; Goonatilleke, E.; Smilowitz, J. T.; German, J. B.; Lebrilla, C. B. Absolute Quantitation of Human Milk Oligosaccharides Reveals Phenotypic Variations during Lactation. *The Journal of Nutrition* **2017**, *147* (1). DOI: 10.3945/jn.116.238279.
- (145) Chaturvedi, P.; Warren, C. D.; Altaye, M.; Morrow, A. L.; Ruiz-Palacios, G.; Pickering, L. K.; Newburg, D. S. Fucosylated human milk oligosaccharides vary between individuals and over the course of lactation. *Glycobiology* **2001**, *11* (5). DOI: 10.1093/glycob/11.5.365.

- (146) Thurl, S.; Munzert, M.; Henker, J.; Boehm, G.; Müller-Werner, B.; Jelinek, J.; Stahl, B. Variation of human milk oligosaccharides in relation to milk groups and lactational periods. *British Journal of Nutrition* **2010**, *104* (9). DOI: 10.1017/s0007114510002072.
- (147) Samuel, T. M.; Binia, A.; de Castro, C. A.; Thakkar, S. K.; Billeaud, C.; Agosti, M.; Al-Jashi, I.; Costeira, M. J.; Marchini, G.; Martínez-Costa, C.; et al. Impact of maternal characteristics on human milk oligosaccharide composition over the first 4 months of lactation in a cohort of healthy European mothers. *Scientific Reports* **2019**, *9* (1). DOI: 10.1038/s41598-019-48337-4.
- (148) Rudloff, S.; Kunz, C. Milk Oligosaccharides and Metabolism in Infants. *Advances in Nutrition* **2012**, *3* (3). DOI: 10.3945/an.111.001594.
- (149) Martin, R.; Nauta, A.; Ben Amor, K.; Knippels, L.; Knol, J.; Garssen, J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Beneficial Microbes* **2010**, *1* (4). DOI: 10.3920/bm2010.0027.
- (150) Neu, J.; Turrone, F.; Peano, C.; Pass, D. A.; Foroni, E.; Severgnini, M.; Claesson, M. J.; Kerr, C.; Hourihane, J.; Murray, D.; et al. Diversity of Bifidobacteria within the Infant Gut Microbiota. *PLoS ONE* **2012**, *7* (5). DOI: 10.1371/journal.pone.0036957.
- (151) Arrieta, M.-C.; Stiemsma, L. T.; Amenyogbe, N.; Brown, E. M.; Finlay, B. The Intestinal Microbiome in Early Life: Health and Disease. *Frontiers in Immunology* **2014**, *5*. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00427.
- (152) Rodríguez, J. M.; Murphy, K.; Stanton, C.; Ross, R. P.; Kober, O. I.; Juge, N.; Avershina, E.; Rudi, K.; Narbad, A.; Jenmalm, M. C.; et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microbial Ecology in Health & Disease* **2015**, *26*. DOI: 10.3402/mehd.v26.26050.
- (153) Yu, Z.-T.; Chen, C.; Newburg, D. S. Utilization of major fucosylated and sialylated human milk oligosaccharides by isolated human gut microbes. *Glycobiology* **2013**, *23* (11). DOI: 10.1093/glycob/cwt065.
- (154) Gibson, G. R.; Wang, X. Regulatory effects of bifidobacteria on the growth of other colonic bacteria. *Journal of Applied Bacteriology* **2008**, *77* (4). DOI: 10.1111/j.1365-2672.1994.tb03443.x.
- (155) Dai, D. L. Y.; Petersen, C.; Hoskinson, C.; Del Bel, K. L.; Becker, A. B.; Moraes, T. J.; Mandhane, P. J.; Finlay, B. B.; Simons, E.; Kozyrskyj, A. L.; et al. Breastfeeding enrichment of *B. longum* subsp. *infantis* mitigates the effect of antibiotics on the microbiota and childhood asthma risk. *Med* **2023**, *4* (2). DOI: 10.1016/j.medj.2022.12.002.
- (156) Mills, S.; Yang, B.; Smith, G. J.; Stanton, C.; Ross, R. P. Efficacy of *Bifidobacterium longum* alone or in multi-strain probiotic formulations during early life and beyond. *Gut Microbes* **2023**, *15* (1). DOI: 10.1080/19490976.2023.2186098.

- (157) Chichlowski, M.; Shah, N.; Wampler, J. L.; Wu, S. S.; Vanderhoof, J. A. Bifidobacterium longum Subspecies infantis (B. infantis) in Pediatric Nutrition: Current State of Knowledge. *Nutrients* **2020**, *12* (6). DOI: 10.3390/nu12061581.
- (158) Insel, R.; Knip, M. Prospects for primary prevention of type 1 diabetes by restoring a disappearing microbe. *Pediatric Diabetes* **2018**, *19* (8). DOI: 10.1111/pedi.12756.
- (159) Underwood, M. A.; German, J. B.; Lebrilla, C. B.; Mills, D. A. Bifidobacterium longum subspecies infantis: champion colonizer of the infant gut. *Pediatric Research* **2014**, *77* (1-2). DOI: 10.1038/pr.2014.156.
- (160) Kulinich, A.; Liu, L. Human milk oligosaccharides: The role in the fine-tuning of innate immune responses. *Carbohydrate Research* **2016**, *432*. DOI: 10.1016/j.carres.2016.07.009.
- (161) Wiciński, M.; Sawicka, E.; Gębalski, J.; Kubiak, K.; Malinowski, B. Human Milk Oligosaccharides: Health Benefits, Potential Applications in Infant Formulas, and Pharmacology. *Nutrients* **2020**, *12* (1). DOI: 10.3390/nu12010266.
- (162) Donovan, S. M.; Comstock, S. S. Human Milk Oligosaccharides Influence Neonatal Mucosal and Systemic Immunity. *Annals of Nutrition and Metabolism* **2016**, *69* (Supplement_2). DOI: 10.1159/000452818.
- (163) Abrahamsson, T. R.; Sandberg Abenius, M.; Forsberg, A.; Björkstén, B.; Jenmalm, M. C. A Th1/Th2-associated chemokine imbalance during infancy in children developing eczema, wheeze and sensitization. *Clinical & Experimental Allergy* **2011**, *41* (12). DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03827.x.
- (164) Sprenger, N.; Odenwald, H.; Kukkonen, A. K.; Kuitunen, M.; Savilahti, E.; Kunz, C. FUT2-dependent breast milk oligosaccharides and allergy at 2 and 5 years of age in infants with high hereditary allergy risk. *European Journal of Nutrition* **2016**, *56* (3). DOI: 10.1007/s00394-016-1180-6.
- (165) Ruiz-Palacios, G. M.; Cervantes, L. E.; Ramos, P.; Chavez-Munguia, B.; Newburg, D. S. Campylobacter jejuni Binds Intestinal H(O) Antigen (Fuc α 1, 2Gal β 1, 4GlcNAc), and Fucosyloligosaccharides of Human Milk Inhibit Its Binding and Infection. *Journal of Biological Chemistry* **2003**, *278* (16). DOI: 10.1074/jbc.M207744200.
- (166) Dogra, S. K.; Martin, F.-P.; Donnicola, D.; Julita, M.; Berger, B.; Sprenger, N. Human Milk Oligosaccharide-Stimulated Bifidobacterium Species Contribute to Prevent Later Respiratory Tract Infections. *Microorganisms* **2021**, *9* (9). DOI: 10.3390/microorganisms9091939.
- (167) Morrow, A. L.; Ruiz-Palacios, G. M.; Altaye, M.; Jiang, X.; Guerrero, M. L.; Meinen-Derr, J. K.; Farkas, T.; Chaturvedi, P.; Pickering, L. K.; Newburg, D. S. Human Milk Oligosaccharide Blood Group Epitopes and Innate Immune Protection against Campylobacter and Calicivirus Diarrhea in

Breastfed Infants. *Advances in Experimental Medicine and Biology* **2004**. DOI: 10.1007/978-1-4757-4242-8_61.

(168) Berger, P. K.; Ong, M. L.; Bode, L.; Belfort, M. B. Human Milk Oligosaccharides and Infant Neurodevelopment: A Narrative Review. *Nutrients* **2023**, *15* (3). DOI: 10.3390/nu15030719.

(169) Ruhaak, L. R.; Stroble, C.; Underwood, M. A.; Lebrilla, C. B. Detection of milk oligosaccharides in plasma of infants. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **2014**, *406* (24). DOI: 10.1007/s00216-014-8025-z.

(170) Autran, C. A.; Kellman, B. P.; Kim, J. H.; Asztalos, E.; Blood, A. B.; Spence, E. C. H.; Patel, A. L.; Hou, J.; Lewis, N. E.; Bode, L. Human milk oligosaccharide composition predicts risk of necrotising enterocolitis in preterm infants. *Gut* **2018**, *67* (6). DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312819.

(171) Patel, A. L.; Kim, J. H. Human milk and necrotizing enterocolitis. *Seminars in Pediatric Surgery* **2018**, *27* (1). DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2017.11.007.

(172) Bode, L. Human Milk Oligosaccharides in the Prevention of Necrotizing Enterocolitis: A Journey From in vitro and in vivo Models to Mother-Infant Cohort Studies. *Frontiers in Pediatrics* **2018**, *6*. DOI: 10.3389/fped.2018.00385.

(173) Alganabi, M.; Lee, C.; Bindi, E.; Li, B.; Pierro, A. Recent advances in understanding necrotizing enterocolitis. *F1000Research* **2019**, *8*. DOI: 10.12688/f1000research.17228.1.

(174) Samuels, N.; van de Graaf, R. A.; de Jonge, R. C. J.; Reiss, I. K. M.; Vermeulen, M. J. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC Pediatrics* **2017**, *17* (1). DOI: 10.1186/s12887-017-0847-3.

(175) Bering, S. B. Human Milk Oligosaccharides to Prevent Gut Dysfunction and Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates. *Nutrients* **2018**, *10* (10). DOI: 10.3390/nu10101461.

(176) Berkhout, D. J. C.; Niemarkt, H. J.; de Boer, N. K. H.; Benninga, M. A.; de Meij, T. G. J. The potential of gut microbiota and fecal volatile organic compounds analysis as early diagnostic biomarker for necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* **2018**, *12* (5). DOI: 10.1080/17474124.2018.1446826.

(177) Pammi, M.; Cope, J.; Tarr, P. I.; Warner, B. B.; Morrow, A. L.; Mai, V.; Gregory, K. E.; Kroll, J. S.; McMurtry, V.; Ferris, M. J.; et al. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Microbiome* **2017**, *5* (1). DOI: 10.1186/s40168-017-0248-8.

(178) Lucas, A.; Cole, T. J. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *The Lancet* **1990**, *336* (8730-8731). DOI: 10.1016/0140-6736(90)93304-8.

(179) Bernard, H.; Desseyn, J.-L.; Bartke, N.; Kleinjans, L.; Stahl, B.; Belzer, C.; Knol, J.; Gottrand, F.; Husson, M.-O. Dietary Pectin-Derived Acidic Oligosaccharides Improve the Pulmonary Bacterial

Clearance of *Pseudomonas aeruginosa* Lung Infection in Mice by Modulating Intestinal Microbiota and Immunity. *Journal of Infectious Diseases* **2015**, 211 (1). DOI: 10.1093/infdis/jiu391.

(180) *The Nest*. Nestlé Nutrition Institute. [Online]. <https://www.nestlenutrition-institute.org/publication-series/nest> (accessed 10 July 2024).

(181) Goehring, K. C.; Marriage, B. J.; Oliver, J. S.; Wilder, J. A.; Barrett, E. G.; Buck, R. H. Similar to Those Who Are Breastfed, Infants Fed a Formula Containing 2'-Fucosyllactose Have Lower Inflammatory Cytokines in a Randomized Controlled Trial. *The Journal of Nutrition* **2016**, 146 (12). DOI: 10.3945/jn.116.236919.

(182) Marriage, B. J.; Buck, R. H.; Goehring, K. C.; Oliver, J. S.; Williams, J. A. Infants Fed a Lower Calorie Formula With 2'FL Show Growth and 2'FL Uptake Like Breast-Fed Infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* **2015**, 61 (6). DOI: 10.1097/mpg.0000000000000889.

(183) Puccio, G.; Alliet, P.; Cajazzo, C.; Janssens, E.; Corsello, G.; Sprenger, N.; Wernimont, S.; Egli, D.; Gosoni, L.; Steenhout, P. Effects of Infant Formula With Human Milk Oligosaccharides on Growth and Morbidity. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* **2017**, 64 (4). DOI: 10.1097/mpg.0000000000001520.

(184) Steenhout, P.; Sperisen, P.; Martin, F. P.; Sprenger, N.; Wernimont, S.; Pecquet, S.; Berger, B. Term Infant Formula Supplemented with Human Milk Oligosaccharides (2'-Fucosyllactose and Lacto-N-neotetraose) Shifts Stool Microbiota and Metabolic Signatures Closer to that of Breastfed Infants. *The FASEB Journal* **2016**, 30 (Supplement_1). DOI: 10.1096/fasebj.30.1_supplement.275.7.

(185) Bosheva, M.; Tokodi, I.; Krasnow, A.; Pedersen, H. K.; Lukjancenko, O.; Eklund, A. C.; Grathwohl, D.; Sprenger, N.; Berger, B.; Cercamondi, C. I. Infant Formula With a Specific Blend of Five Human Milk Oligosaccharides Drives the Gut Microbiota Development and Improves Gut Maturation Markers: A Randomized Controlled Trial. *Frontiers in Nutrition* **2022**, 9. DOI: 10.3389/fnut.2022.920362.

(186) Mueller, N. T.; Differding, M. K.; Ostbye, T.; Hoyo, C.; Benjamin-Neelon, S. E. Association of birth mode of delivery with infant faecal microbiota, potential pathobionts, and short chain fatty acids: a longitudinal study over the first year of life. *BJOG* **2021**, 128 (8). DOI: 10.1111/1471-0528.16633.

(187) Dierikx, T.; Berkhout, D.; Eck, A.; Tims, S.; van Limbergen, J.; Visser, D.; de Boer, M.; de Boer, N.; Touw, D.; Benninga, M.; et al. Influence of timing of maternal antibiotic administration during caesarean section on infant microbial colonisation: a randomised controlled trial. *Gut* **2022**, 71 (9). DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324767.

- (188) Vandenplas, Y.; Carnielli, V. P.; Ksiazek, J.; Luna, M. S.; Migacheva, N.; Mosselmans, J. M.; Picaud, J. C.; Possner, M.; Singhal, A.; Wabitsch, M. Factors affecting early-life intestinal microbiota development. *Nutrition* **2020**, *78*. DOI: 10.1016/j.nut.2020.110812.
- (189) Kapala, J.; Lewandowska, J.; Placek, W.; Owczarczyk-Saczonek, A. Adverse Events in Isotretinoin Therapy: A Single-Arm Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health* **2022**, *19* (11). DOI: 10.3390/ijerph19116463.
- (190) Bagatin, E.; Costa, C. S. The use of isotretinoin for acne - an update on optimal dosing, surveillance, and adverse effects. *Expert Review of Clinical Pharmacology* **2020**, *13* (8). DOI: 10.1080/17512433.2020.1796637.
- (191) Vasam, M.; Korutla, S.; Bohara, R. A. Acne vulgaris: A review of the pathophysiology, treatment, and recent nanotechnology based advances. *Biochemistry and Biophysics Reports* **2023**, *36*. DOI: 10.1016/j.bbrep.2023.101578.
- (192) Knutsen-Larson, S.; Dawson, A. L.; Dunnick, C. A.; Dellavalle, R. P. Acne vulgaris: pathogenesis, treatment, and needs assessment. *Dermatologic Clinics* **2012**, *30* (1). DOI: 10.1016/j.det.2011.09.001.
- (193) Cruz, S.; Vecerek, N.; Elbuluk, N. Targeting Inflammation in Acne: Current Treatments and Future Prospects. *American Journal of Clinical Dermatology* **2023**, *24* (5). DOI: 10.1007/s40257-023-00789-1.
- (194) Han, J. J.; Faletsky, A.; Barbieri, J. S.; Mostaghimi, A. New Acne Therapies and Updates on Use of Spironolactone and Isotretinoin: A Narrative Review. *Dermatology and Therapy (Heidelb)* **2021**, *11* (1). DOI: 10.1007/s13555-020-00481-w.
- (195) Jarrett, P. Acne Vulgaris. *Encyclopedia of Pharmacy Practice and Clinical Pharmacy* **2019**. DOI: 10.1016/B978-0-12-812735-3.00552-5
- (196) Parisa Ghasemiyeh, S. M.-S., Kiarash Noorizadeh, Ouriel Zadmehr, Shiva Rasekh, Shiva Mohammadi-Samani, Dorsa Dehghan. Novel topical drug delivery systems in acne management: Molecular mechanisms and role of targeted delivery systems for better therapeutic outcomes. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* **2022**, *74*. DOI: 10.1016/j.jddst.2022.103595.
- (197) Hay, R. J.; Johns, N. E.; Williams, H. C.; Bolliger, I. W.; Dellavalle, R. P.; Margolis, D. J.; Marks, R.; Naldi, L.; Weinstock, M. A.; Wulf, S. K.; et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *Journal of Investigative Dermatology* **2014**, *134* (6). DOI: 10.1038/jid.2013.446.
- (198) Landis, M. N. Optimizing Isotretinoin Treatment of Acne: Update on Current Recommendations for Monitoring, Dosing, Safety, Adverse Effects, Compliance, and Outcomes. *American Journal of Clinical Dermatology* **2020**, *21* (3). DOI: 10.1007/s40257-020-00508-0.

- (199) Svensson, A.; Ofenloch, R. F.; Bruze, M.; Naldi, L.; Cazzaniga, S.; Elsner, P.; Goncalo, M.; Schuttelaar, M. A.; Diepgen, T. L. Prevalence of skin disease in a population-based sample of adults from five European countries. *British Journal of Dermatology* **2018**, *178* (5). DOI: 10.1111/bjd.16248.
- (200) Berard, A.; Azoulay, L.; Koren, G.; Blais, L.; Perreault, S.; Oraichi, D. Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth defects: a population-based perspective. *British Journal of Dermatology* **2007**, *63* (2). DOI: 10.1111/j.1365-2125.2006.02837.x.
- (201) Jordan, A. Y.; Parks, L.; Chen, S. C.; Higgins, K.; Fleischer, A. B.; Feldman, S. R. Does the teratogenicity of isotretinoin outweigh its benefits? *Journal of Dermatological Treatment* **2005**, *16* (4). DOI: 10.1080/09546630510044904.
- (202) Degitz, K.; Placzek, M.; Borelli, C.; Plewig, G. Pathophysiology of acne. *Journal of the German Society of Dermatology* **2007**, *5* (4). DOI: 10.1111/j.1610-0387.2007.06274.x.
- (203) Melnik, B. C. Acne Transcriptomics: Fundamentals of Acne Pathogenesis and Isotretinoin Treatment. *Cells* **2023**, *12* (22). DOI: 10.3390/cells12222600.
- (204) Del Rosso, J. Q.; Kircik, L. The primary role of sebum in the pathophysiology of acne vulgaris and its therapeutic relevance in acne management. *Journal of Dermatological Treatment* **2024**, *35* (1). DOI: 10.1080/09546634.2023.2296855.
- (205) Alay, M. T.; Kalayci, A.; Seven, M. A new perspective on isotretinoin in pregnancy: Pregnancy outcomes, evaluation of complex phenotypes, and importance of teratological counselling. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology* **2023**, *291*. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2023.10.024.
- (206) Reinold, J.; Kollhorst, B.; Wentzell, N.; Platzbecker, K.; Haug, U. Use of isotretinoin among girls and women of childbearing age and occurrence of isotretinoin-exposed pregnancies in Germany: A population-based study. *PLoS Med* **2024**, *21* (1). DOI: 10.1371/journal.pmed.1004339.
- (207) Layton, A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinology* **2009**, *1* (3). DOI: 10.4161/derm.1.3.9364.
- (208) Melnik, B. C. Apoptosis May Explain the Pharmacological Mode of Action and Adverse Effects of Isotretinoin, Including Teratogenicity. *Acta Dermato-Venereologica* **2017**, *97* (2). DOI: 10.2340/00015555-2535.
- (209) Danby, F. W. Ductal hypoxia in acne: is it the missing link between comedogenesis and inflammation? *Journal of the American Academy of Dermatology* **2014**, *70* (5). DOI: 10.1016/j.jaad.2013.11.029.
- (210) Paichitrojjana, A.; Paichitrojjana, A. Oral Isotretinoin and Its Uses in Dermatology: A Review. *Drug Design, Development and Therapy* **2023**, *17*. DOI: 10.2147/DDDT.S427530.

- (211) Silva, F. S.; Oliveira, H.; Moreiras, A.; Fernandes, J. C.; Bronze-da-Rocha, E.; Figueiredo, A.; Custodio, J. B.; Rocha-Pereira, P.; Santos-Silva, A. The in vitro and in vivo genotoxicity of isotretinoin assessed by cytokinesis blocked micronucleus assay and comet assay. *Toxicology In Vitro* **2013**, *27* (2), 900-7. DOI: 10.1016/j.tiv.2013.01.002.
- (212) *Resumo das Características do Medicamento (RCM) da Isotretinoína*. [Online]. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml> (accessed 6 August 2024).
- (213) Draghici, C. C.; Miulescu, R. G.; Petca, R. C.; Petca, A.; Dumitrascu, M. C.; Sandru, F. Teratogenic effect of isotretinoin in both fertile females and males (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine* **2021**, *21* (5). DOI: 10.3892/etm.2021.9966.
- (214) Choi, E. J.; Kim, N.; Kwak, H. S.; Han, H. J.; Chun, K. C.; Kim, Y. A.; Koh, J. W.; Han, J. Y.; Joo, S. H.; Lee, J. S.; et al. The rates of major malformations after gestational exposure to isotretinoin: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology Science* **2021**, *64* (4). DOI: 10.5468/ogs.20373.
- (215) Schaefer, C.; Meister, R.; Weber-Schoendorfer, C. Isotretinoin exposure and pregnancy outcome: an observational study of the Berlin Institute for Clinical Teratology and Drug Risk Assessment in Pregnancy. *Archives of Gynecology and Obstetrics* **2010**, *281* (2). DOI: 10.1007/s00404-009-1112-2.
- (216) Lammer, E. J.; Chen, D. T.; Hoar, R. M.; Agnish, N. D.; Benke, P. J.; Braun, J. T.; Curry, C. J.; Fernhoff, P. M.; Grix, A. W., Jr.; Lott, I. T.; et al. Retinoic acid embryopathy. *New England Journal of Medicine* **1985**, *313* (14). DOI: 10.1056/NEJM198510033131401.
- (217) Dai, W. S.; LaBraico, J. M.; Stern, R. S. Epidemiology of isotretinoin exposure during pregnancy. *Journal of the American Academy of Dermatology* **1992**, *26* (4). DOI: 10.1016/0190-9622(92)70088-w.
- (218) Williams, S. S.; Mear, J. P.; Liang, H. C.; Potter, S. S.; Aronow, B. J.; Colbert, M. C. Large-scale reprogramming of cranial neural crest gene expression by retinoic acid exposure. *Physiological Genomics* **2004**, *19* (2). DOI: 10.1152/physiolgenomics.00136.2004.
- (219) *Pharmacist's guide to dispensing Roaccutane® (isotretinoin)*. **2016** [Online]. <https://www.hpra.ie/img/uploaded/swedocuments/2aa57a96-6c56-4f25-8eab-601572aca5ca.pdf> (accessed 15 August 2024).
- (220) A C C Bispo, T. C. G., V M Tamoyese, G A Costa, S P Ramos, M J S Salles. Effects of Isotretinoin on the Reproduction of Pubertal Male Mice and Malformations in the Offspring. *American Journal of Biomedical Sciences* **2017**, *9*. DOI: 10.5099/aj170400225.
- (221) *Pharmacist Guide*. **2023** [Online]. <https://ipledgeprogram.com/#Main/Pharmacies> (accessed 10 August 2024).

- (222) Layton, A. M.; Dreno, B.; Gollnick, H. P.; Zouboulis, C. C. A review of the European Directive for prescribing systemic isotretinoin for acne vulgaris. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* **2006**, *20* (7). DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.01671.x.
- (223) INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. *Retinoides – novas recomendações sobre os riscos de teratogenicidade e do foro psiquiátrico*. **2018** [Online]. <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2409571/Retinoides++novas+recomenda%C3%A7%C3%B5es+sobre+os+riscos+de+teratogenicidade+e+do+foro+psiqui%C3%A1trico/f580a293-610a-4452-95b1-fbee735b447c> (accessed 10 August 2024).
- (224) *Pharmacist Checklist Guidance for Dispensing Oral Isotretinoin*. **2023** [Online]. https://assets.publishing.service.gov.uk/media/653f8b3de6c9680014aa9cee/Pharmacist_Checklist.pdf (accessed 15 August 2024).
- (225) Duran, C. E.; Riera-Arnau, J.; Abtahi, S.; Pajouheshnia, R.; Hoxhaj, V.; Gamba, M.; Alsina, E.; Martin-Perez, M.; Garcia-Poza, P.; Llorente-Garcia, A.; et al. Impact of the 2018 revised Pregnancy Prevention Programme by the European Medicines Agency on the use of oral retinoids in females of childbearing age in Denmark, Italy, Netherlands, and Spain: an interrupted time series analysis. *Frontiers in Pharmacology* **2023**, *14*. DOI: 10.3389/fphar.2023.1207976.
- (226) Ivask, M.; Kurvits, K.; Uuskula, M.; Juppo, A.; Laius, O.; Siven, M. Compliance with Pregnancy Prevention Recommendations for Isotretinoin Following the Amendment of the European Union Pregnancy Prevention Program: A Repeat Study in Estonia. *Drugs Real World Outcomes* **2024**, *11* (1). DOI: 10.1007/s40801-023-00381-3.
- (227) Berg, L.; Crijns, I. *Compliance with Pregnancy Prevention Programs of isotretinoin in Europe: a systematic review*. **2013** [Online]. https://catalogues.ema.europa.eu/sites/default/files/document_files/Appendix%20I_Isotretinoin%20systematic%20review.pdf (accessed 15 de August 2024).

Anexos

Annex I – Hospital Pharmacy Curricular Internship: Contextualization and Schedule

Table A1 - Other activities carried out at the IOCN

Other activities at the IOCN	
Psychotropic and Narcotic Drugs Section	
<u>1. Preparation of other compounded medicines (official galenic preparations)</u>	
1.1 Sodium bicarbonate pharmaceutical papers	Comments Preparation sheet in section Annex II-C
1.2 Surgical ointment (paste)	Preparation sheet in section Annex II-D
1.3 Boroglycerine 5%	Preparation sheet in section Annex II-E
1.4 Boroglycerine with anesthesin and nystatin	Preparation sheet in section Annex II-F
1.5 Rivanol solution 1‰	Preparation sheet in section Annex II-G
1.6 Mentholated talc 1%	Preparation sheet in section Annex II-H
<u>2. Discussions</u>	
2.1 Classes of psychotropic drugs and narcotics present in pharmacy and the differences between them	
2.2 Premedication in chemotherapy	
Cytotoxic Drugs Section	
<u>1. List of antibiotics available and discussion of their characteristics</u>	
<u>2. Patient cases analysis</u>	Comments below
<u>3. Poster on management of pancreatic cancer pain</u>	Poster below
<u>4. Online clinical trial data input</u>	Comments below

2. Patient cases analysis

Case 1: Patient with hypersensitivity to oxaliplatin - literature search on desensitization protocols for platinum derivatives.

Case 2: Verification of eligibility criteria for administration of Pazopanib (currently unavailable in the pharmacy) to a patient with sarcoma and skin metastases who suffered a skin infection with *E. faecalis* and MDR *Acinobacter baumani*.

Case 3: Patient with 3 cancers (pancreatic, lung and urothelial) who follows a chemotherapy protocol that includes irinotecan. For pain management, fentanyl, algifen and algicalmin are prescribed. One of the side effects of irinotecan is diarrhoea, so the doctor prescribes loperamide. However, fentanyl is already constipating, so the administration of loperamide potentiated this effect, resulting in exacerbated constipation (adverse effect). Another potentially dangerous situation is the co-administration of algifen and algocalmin, given that both medicines contain metamizole, respectively 2,5 g per vial and 500 mg per tablet. The maximum daily dose in adults of each one is 2 vials and 4 tablets, respectively, which is incompatible with the maximum recommended daily dose of 5 g of metamizole. Caution is necessary.

3. Poster on management of pancreatic cancer pain

Pancreatic Pain Puzzle: Management of Pancreatic Cancer Pain

Monitor: Irina Dicu, Clinical Pharmacist
Sara Fortes and Teresa Pacheco

Introduction

Pancreatic cancer is one of the most painful malignancies in addition to being one of the most aggressive tumors (less than 5% survival at 5 years). However, there aren't specific guidelines or recommendations for pain management in this oncologic disease. With the advancing of this cancer many signs and symptoms appear gradually as jaundice, abdominal and back pain, weight loss and poor appetite, digestive problems, diabetes and blood clots. Abdominal and back pain is indeed one of the most frequent and relevant symptoms ¹.

Physiopathology of Pancreatic Cancer Pain

Understanding the mechanism of pain is important to establish a successful management protocol and ensure a good quality of life for the patients.

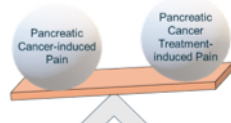
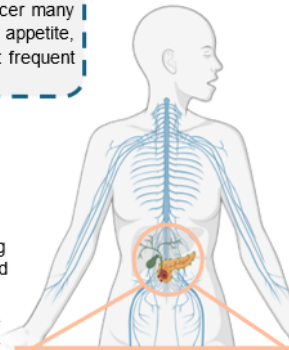


Figure 1: The complex and multifactorial physiopathology of pancreatic cancer pain¹. Both pancreatic cancer itself and its treatment can be responsible for the pain and the patients can also experience different pain types simultaneously ².

PNI has a prevalence up to 70-100% in pancreatic cancer, particularly in pancreatic ductal adenocarcinoma ⁵.

Pancreatic Cancer-induced Pain

- **Visceral Pain** - results from ductal obstruction, surrounding tissue damage, adjacent organ infiltration (like the liver), and inflammation in the upper abdominal viscera ^{1,3}.
- **Somatic Pain** - is caused by cancer metastasis into the peritoneum and bones. The somatic pain signals reach the celiac plexus nerves, via the sympathetic system, and then go to the central nervous system ^{1,4}.
- **Neuropathic Pain** - it can be explained by perineural invasion (PNI) defined as peripheral nerves invasion by aggressive tumor cells and/or their presence within the different layers of nervous fibers, a pathological hallmark of pancreatic cancer ^{1,3-5}.



The anatomic location of the pancreas, surrounded by several neural plexuses and the strong neurotropism of pancreatic cancer cells are directly correlated with the pain felt by the patients ^{1,5}.

Figure 2: Human body depicting the nervous system (blue) and highlighting the pancreas with a stage II tumor, surrounding organs and the biliary ducts (green).

Pancreatic Cancer Treatment-induced Pain

Mucositis and peripheral neuropathic pain are both very common and very painful side effects associated with the main chemotherapeutic drugs used in this disease (platinum derivatives, 5-FU, taxanes, gemcitabine). As most patients have to receive combinations of these drugs as part of their anticancer therapy, it can lead to synergistic neurotoxicity ³.

Pain Management

Painkillers

NSAIDs and Acetaminophen: Limited efficacy for significant and persistent pain; increased risk of toxicity with prolonged use ⁶.

Opioids: Standard pharmacological options; μ -receptor agonists with additional mechanisms for pain relief ⁶.

Chemotherapy

Gemcitabine vs. FOLFIRINOX: FOLFIRINOX associated with better overall health and sustained pain relief; combination chemotherapy improves quality of life and reduces pain levels ⁶.

Others

Ice Therapy: Mitigates neuropathy caused by treatments containing oxaliplatin; reduces drug distribution to sensitive tissues ⁷.

Pancreatic Enzymes: Eases postprandial pain ².

Radiotherapy

Targeted Radiotherapy: Celiac plexus and Stereotactic ablative radiotherapy provide long-lasting pain relief and reduces opioid dependence ⁷.

Interventional Techniques

Neurolysis: Invasive procedures like celiac plexus neurolytic block interrupts neuronal transmission for pain relief ⁶.

High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU): Hypothesized to damage nerves and shrink tumors for pain relief ⁶.

Intrathecal Drug Delivery: Continuous delivery of opioids; reduces pain with lower doses and fewer side effects ⁶.

Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS): Modulates neurotransmitter release; noninvasive and low-risk pain management ⁶.

Endoscopic Treatment: Addresses ductal or biliary obstruction for pain relief ².

Alternative Medicine

Acupuncture: Stimulates antinociceptive and anti-inflammatory mediators ⁶.

Repurpose Drugs

Antidepressants (TCAs): Tricyclic antidepressants like amitriptyline, nortriptyline, and desipramine offer minimal analgesic effects in cancer patients ⁸.

Anticonvulsants: Pregabalin and gabapentin are commonly combined with opioids to alleviate cancer pain. These newer agents exhibit lower side effects compared to older anticonvulsants. Limited efficacy observed in reducing peripheral neuropathic pain ⁸.

Steroids: Dexamethasone and prednisone are used to manage pain caused by swelling or pressure. Function by inhibiting the inflammatory cascade ⁸.

References

1. Lohoff M, Kaur H, Anwar J, Di Chio L, Ghose M. Road map for pain management in pancreatic cancer: A review. *World J Gastroenterol*. 2019; 25(15):1691-1700. 2. Pancreatic Cancer Action Network. 2022. [Online]. Available from: <https://www.pancreaticcancer.org/pancreatic-cancer-research>. 3. Lohoff M, Kaur H, Anwar J, Di Chio L, Ghose M. Road map for pain management in pancreatic cancer: A review. *World J Gastroenterol*. 2019; 25(15):1691-1700. 4. Ghose M, Kaur H, Anwar J, Di Chio L, Ghose M. Road map for pain management in pancreatic cancer: A review. *World J Gastroenterol*. 2019; 25(15):1691-1700. 5. Ghose M, Kaur H, Anwar J, Di Chio L, Ghose M. Road map for pain management in pancreatic cancer: A review. *World J Gastroenterol*. 2019; 25(15):1691-1700. 6. Ghose M, Kaur H, Anwar J, Di Chio L, Ghose M. Road map for pain management in pancreatic cancer: A review. *World J Gastroenterol*. 2019; 25(15):1691-1700. 7. Lohoff M, Kaur H, Anwar J, Di Chio L, Ghose M. Road map for pain management in pancreatic cancer: A review. *World J Gastroenterol*. 2019; 25(15):1691-1700. 8. Lohoff M, Kaur H, Anwar J, Di Chio L, Ghose M. Road map for pain management in pancreatic cancer: A review. *World J Gastroenterol*. 2019; 25(15):1691-1700.

4. Online clinical trial data input

Input of information regarding the type and stage of the cancer, the type of treatment prescribed and the start date, and information regarding the results of the clinical analyses carried out.

Annex II – Preparations Sheets

A – Liquid paraffin preparation sheet

Preparation Sheet

Medicine: Liquid Paraffin

Active substance(s) content: 100g (ml or units) contain 100 g (ml) of liquid paraffin

Pharmaceutical Form: Solution

Preparation Date: 23/01/2024

Batch number: 2

Quantity to prepare: 100 g

Raw material	Batch	Expiration Date	Formula (20 g)	Quantity for 100 g (ml or units)	Calculated quantity (g)
Liquid Paraffin	1492891	12/2025	20 g	100 g	100 g

Compounding procedure:

1. Weigh 20 g of paraffin to fill 1 bottle of 20 g.
2. Repeat for 4 more amber plastic pharmaceutical bottles.
3. Label.

Comments:

1. Technological classification of the formulation: solution
2. Components Functions:
 - a. Liquid paraffin – emollient that emulsify the colonic content facilitating water penetration and retention into the stool which results in “soft stools” that are evacuated without straining. It also forms an oily coat around the hard stool therefore avoiding damage to the GI mucosa.
3. Formulation action: laxative properties
4. How to use: the patient drinks all the bottle content.
5. Conservation: at room temperature
6. Labelling: blue label, for internal use (with medicine name, date, expiration date and batch)

7. Validity: paraffin expiration date (12/2025)
8. Packaging material: amber plastic pharmaceutical bottles.
9. Material used: funnel

B – Castor oil preparation sheet

Preparation Sheet

Medicine: Castor oil

Active substance(s) content: 100g (ml or units) contain 100 g (ml) of castor oil

Pharmaceutical Form: Solution

Preparation Date: 23/01/2024

Batch number: 1

Quantity to prepare: 100 g

Raw material	Batch	Expiration Date	Formula (20 g)	Quantity for 100 g (ml or units)	Calculated quantity (g)
Castor oil	L30900400	02/2025	20 g	100 g	100 g

Compounding procedure:

1. Weigh 20 g of castor oil to fill 1 bottle of 20 g.
2. Repeat for 4 more amber plastic pharmaceutical bottles.
3. Label.

Comments:

1. Technological classification of the formulation: solution
2. Components Function:
 - a. Castor oil – Stimulant purgative that work by irritating or stimulating the enteric mucosa, inducing inflammation. This leads to electrolyte and water secretion into the lumen, thereby promoting a rapid watery evacuation of unformed stool.
3. Formulation action: laxative properties
4. How to use: the patient drinks all the bottle content
5. Conservation: at room temperature
6. Labelling: blue label, for internal use (with medicine name, date, expiration date and batch)
7. Validity: castor oil expiration date
8. Packaging material: amber plastic pharmaceutical bottles.

9. Material used: funnel

C – Sodium bicarbonate pharmaceutical bags preparation sheet

Preparation Sheet

Medicine: Sodium Bicarbonate Pharmaceutical Papers

Active substance(s) content: 100g (ml or units) contain 100g (ml) Sodium Bicarbonate

Pharmaceutical Form: Powder

Preparation Date: 23/01/2024

Batch number: 01

Quantity to prepare: 20 bags

Raw material	Batch	Expiration Date	Formula (100g)	Quantity for 100 g (ml or units)	Calculated quantity (g)
Sodium Bicarbonate	DOC286 2274	10/2025	100g	100g	2 000g

Compounding procedure:

1. Weigh the sodium bicarbonate.
2. Pack in pharmaceutical papers.
3. Label.

Comments:

1. Technological classification of the formulation: powder
2. Components Functions:
 - a. Sodium bicarbonate - It is a base that neutralizes acidity
3. Formulation action: balance the pH (the chemotherapy induces acidity in the body)
4. How to use: one spoon in a glass of water
5. Conservation: at room temperature
6. Labelling: sodium bicarbonate stamp with the quantity present and the expiration date.
7. Validity: sodium bicarbonate expiration date
8. Packaging material: pharmaceutical papers
9. Material used: scale and spoon

D – Surgical ointment preparation sheet

Preparation Sheet

Medicine: Surgical Ointment

Active substance(s) content: 100g (ml or units) contain 20g (ml) of Starch

20g (ml) of Zinc oxide

Pharmaceutical Form: Paste

Preparation Date: 30/01/2024

Batch number: 1

Quantity to prepare: 500g

Raw material	Batch	Expiration Date	Formula (500g)	Quantity for 100 g (ml or units)	Calculated quantity (g)
Starch	052673 74	05/2024	100g	20g	100g
Bismuth subnitrate	201900 3061	04/2024	100g	20g	100g
Zinc oxide	L12100 822	10/2024	100g	20g	100g
Anhydrous lanolin	L05108 /2	12/2024	30g	6g	30g
Vaseline	152228 5	07/2026	270g	54g	270g

Compounding procedure:

1. Weigh the 3 powders and mix them well with a pestle in the same container.
2. Weigh the lanolin and petroleum jelly and melt them in the same container, in a water bath.
3. Add the melted mixture, in small portions, to the powder mixture.
4. Mix until cool.
5. Pack in pharmaceutical jars.
6. Label.

Comments:

1. Technological classification of the formulation: Paste, due to the high amount of powders (50%).

2. Components Functions:

- a. Starch – active substance (absorbs skin exudates).
- b. Bismuth subnitrate – active substance (antibacterial properties) and suspension agent.
- c. Zinc oxide – active substance (astringent, anti-inflammatory and healing)
- d. Lanolin – water-oily excipient.
- e. Vaseline – hydrophobic excipient.

3. Formulation action: used as an adsorbent and astringent.

4. How to use: applied directly on the skin.

5. Conservation: store in tightly closed pharmaceutical boxes, at a temperature below 25°C.

6. Labelling: red label, for external use (with IOCN Pharmacy label, medicine name, date, expiration date and batch).

7. Validity: 6 months after preparation.

8. Packaging material: PP5 plastic pharmaceutical jars.

9. Material used: balance, mortar and pestle, water bath system and funnel.

E – Boroglycerine 5% preparation sheet

Preparation Sheet

Medicine: Boroglycerine 5%

Active substance(s) content: 100g (ml or units) contain 5g (ml) Sodium tetraborate

Pharmaceutical Form: Suspension

Preparation Date: 01/02/2024

Batch number: 1

Quantity to prepare: 2000 g (20 g per bottles)

Raw material	Batch	Expiration Date	Formula (100g)	Quantity for 100 g (ml or units)	Calculated quantity (g)
Sodium tetraborate	C020222012	07/2025	5g	5g	100g
Glycerine	GLY_202301 25_0730	01/2025	Until 100g	Until 100g	Until 2000g

Compounding procedure:

1. Weigh the sodium tetraborate and the glycerine.

2. Heat the glycerine on a water bath (it must not exceed 180°C, otherwise glycerol degrades with the formation of acrolein (toxic), which has an unpleasant and characteristic smell).
3. Dissolve the sodium tetraborate in the glycerine while warm.
4. Pack in pharmaceutical bottles.
5. Label.

Comments:

- 1) Technological classification of the formulation: suspension
- 2) Components Functions:
 - a. Sodium tetraborate – active substance (bacteriostatic and fungistatic action)
 - b. Glycerine – hydrophilic excipient, vehicle with emollient properties
- 3) Formulation action: boroglycerine is used in canker sores, stomatitis and oral candidiasis due to its bacteriostatic and fungistatic properties.
- 4) How to use: apply into mouth with sterile cotton swabs
- 5) Conservation: preserve in well-closed pharmaceutical bottles, at room temperature.
- 6) Labelling: red label, for external use (with IOCN Pharmacy label, medicine name, preparation date, expiration date and batch)
- 7) Validity: 1 year after preparation.
- 8) Packaging material: PET 1 plastic pharmaceutical bottles
- 9) Material used: water bath, thermometer, stirring rod

F – Boroglycerine with anesthesin and nystatin preparation sheet

Preparation Sheet

Medicine: Boroglycerine with Anesthesin and Nystatin

Active substance(s) content: 100g (ml or units) contain 5g (ml) Benzocaine

0,5g (ml) Nystatin

4,73g (ml) Sodium tetraborate

Pharmaceutical Form: Suspension

Preparation Date: 01/02/2024

Batch number: 9

Quantity to prepare: 400g

Raw material	Batch	Expiration Date	Formula (20g)	Quantity for 100 g (ml or units)	Calculated quantity (g)
--------------	-------	-----------------	---------------	----------------------------------	-------------------------

Benzocaine	230719	07/2025	1g	5g	20g
Nystatin	401177 2	12/2024	0,1g	0,5g	2g
Boroglycerine 5%	19	27/02/202 5	Until 20g	Until 100g	Until 400g

Compounding procedure:

1. Weigh and crush the benzocaine (not soluble in water) with twice the amount of concentrated alcohol (this amount will be subtracted from the amount of boroglycerine).
2. Add the nystatin powder (yellow powder) and mix.
3. Add a small amount of boroglycerine to make up the total amount of preparation.
4. Mix until homogenized.
5. Pack in pharmaceutical bottles.
4. Label.

Comments:

1. Technological classification of the formulation: suspension
2. Components Functions:
 - a. Benzocaine (or anesthesin) – active substance (local anaesthetic)
 - b. Nystatin – active substance (antifungal and bacteriostatic properties)
 - c. Boroglycerine 5% – active substance and vehicle with bacteriostatic and fungistatic properties.
3. Formulation action: local anaesthetic, antifungal and bacteriostatic action. It is used in oral candidiasis.
4. How to use: apply into mouth with sterile cotton swabs
5. Conservation: fridge (2-8°C)
6. Labelling: red label, for external use (with IOCN Pharmacy label, medicine name, date, expiration date and batch). Agitate before using.
7. Validity: 2 months after preparation.
8. Packaging material: 20 ml plastic amber pharmaceutical bottles
9. Material used: mortar and pestle

G – Rivanol solution 1‰ preparation sheet

Preparation Sheet

Medicine: Rivanol Solution 1‰

Active substance(s) content: 100g (ml or units) contain 0,1 g (ml) Rivanol

Pharmaceutical Form: Solution

Preparation Date: 01/02/2024

Batch number: 10

Quantity to prepare: 500ml

Raw material	Batch	Expiration Date	Formula (500ml)	Quantity for 100 g (ml or units)	Calculated quantity (ml)
Rivanol solution 2%	R2001	11/2024	25ml	5ml	25ml
Distilled water	010224	The day	475ml	95ml	475ml

Compounding procedure:

1. Measure the volume of 2% rivanol solution in a graduate cylinder.
2. Transfer to the packaging bottle.
3. Complete the volume with distilled water.
4. Label.

Calculations:

$$1‰ = 0,1\%$$

$$C_i \times V_i = C_f \times V_f \Leftrightarrow 2\% \times V_i = 0,1\% \times 500\text{ml} \Leftrightarrow V_i = 25\text{ ml of Rivanol solution } 2\%$$

Comments:

1. Technological classification of the formulation: solution
2. Components Functions:
 - a. Rivanol – antiseptic
 - b. Distilled water – vehicle
3. Formulation action: antiseptic for external use, non-irritating for tissues and mucous membranes.
4. How to use: applied on the skin directly on the wound.
5. Conservation: store in in tightly closed bottles, at room temperature.

6. Labelling: red label, for external use (with IOCN Pharmacy label, medicine name, date, expiration date and batch).
7. Validity: 3 months after preparation.
8. Packaging material: 500 ml amber plastic pharmaceutical bottles.
9. Material used: graduate cylinder

Notes: rivanol is only dissolved in hot water that is why there is a first dilution for 2% and then do the pharmacopeia dilution of 0,1%. The distilled water is maked on demand at the pharmacy and used right after.

H – Mentholated talc 1% preparation sheet

Preparation Sheet

Medicine: Mentholated Talc 1%

Active substance(s) content: 100g (ml or units) contain 1g (ml) Menthol

Pharmaceutical Form: Powder

Preparation Date: 01/02/2024

Batch number: 11

Quantity to prepare: 100g

Raw material	Batch	Expiration Date	Formula (100g)	Quantity for 100 g (ml or units)	Calculated quantity (g)
Menthol	000013 4629	01/2025	1g	1g	1g
Talc	CPA129 4V	10/2026	Until 100g	Until 100g	Until 100g

Compounding procedure:

1. Weigh and grind the menthol crystals in a porcelain mortar to obtain a fine powder.
2. Weigh and, little by little, add the talc to the menthol powder.
3. Stir until obtaining a homogeneous powder mixture.
4. Pack in pharmaceutical jars.
5. Label.

Comments:

1. Technological classification of the formulation: powder
2. Components Functions:
 - a. Menthol - active substance (antipruritic)
 - b. Talc – active substance (siccative)
3. Formulation action: white powder with a pleasant minty smell that has absorbent and antipruritic properties. Used in paediatrics in children with allergies.
4. How to use: applied on the skin directly in the affected area.
5. Conservation: it must be stored in tightly closed pharmaceutical plastic jars, at room temperature.
6. Labelling: red label, for external use (with IOCN Pharmacy label, medicine name, preparation date, expiration date and batch).
7. Validity: 1 year after preparation.
8. Packaging material: pharmaceutical plastic jars.
9. Material used: mortar and pestle.

Annex III – Activity 1: Preparation of Liquid Paraffin and Castor Oil and Their Role in the Management of Constipation

Table A2 – Contributing organic and functional factors to constipation

Organic Factors	Functional Factors
• Drugs – especially opioids analgesics, vinca alkaloids, 5-HT3 antagonist antiemetics, iron and antidepressants • Metabolic problems • Neuromuscular and neurological disorders • Structural issues • Pain	• Low fibre intake • Poor food and fluid intakes • Age • Inactivity

Rome IV criteria for opioid-induced constipation diagnosis

Opioid-induced constipation can be diagnosed using the Rome IV criteria requiring at least two of the following symptoms registered upon new, or worsening, symptoms of constipation when initiating, changing, or increasing opioid therapy; or if loose stools are rarely present without the use of laxatives:

- Straining during more than 25% of defecations;
- Lumpy or hard stools (Bristol Stool Form Scale 1-2) more than 25% of defecations;
- Sensation of incomplete evacuation more than 25% of defecations;

- Sensation of anorectal obstruction/blockage more than 25% of defecations;
- Manual manoeuvres to facilitate more than 25% of defecations;
- Less than three bowel movements per week.



Figure A1 – Nonpharmacological and pharmacological approaches available to a successful management of constipation. GI: gastrointestinal; EP4: E-type prostanoid receptor 4; ESMO: European Society for Medical Oncology; OIC: opioid-induced constipation

Annex IV – Activity 2: Paediatric Administration of Dinutuximab beta for Neuroblastoma

Table A3 – List of the necessary clinical parameters assessment before the start of each cycle, drug interactions and other common adverse effects of dinutuximab beta

Assessment of clinical parameters	It is necessary to evaluate some clinical parameters before starting each treatment cycle. If these are not met, treatment must be postponed until ideal values are reestablished. - pulse oximetry > 94% in room air - absolute neutrophil count $\geq 500/\mu\text{l}$ - platelet count $\geq 20,000/\mu\text{l}$ - haemoglobin > 8,0 g/dl - adequate liver function: alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase < 5 times the normal upper limit - adequate renal function: glomerular filtration rate > 60 ml/min/1,73 m²
Drug interactions	- Reduction of CYP activity (due to higher levels of TNF-α and IL-6) - Corticosteroids (due to their immunosuppressive activity) - Vaccination (due to immunological stimulation by dinutuximab beta) - Intravenous immunoglobulins (due to interference with dinutuximab beta-dependent cellular cytotoxicity)
Common adverse effects	Infections, pancytopenia, hypersensitivity reactions, cytokine release syndrome, peripheral neuropathy, headache, ocular disorders, tachycardia, hypotension, capillary transudation syndrome (CTS), vomiting, diarrhea, constipation and stomatitis, pyrexia, pain (mainly abdominal and extremities) and changes in normal values of biochemical parameters. The combination of dinutuximab beta and IL-2 increases the risk of these adverse reactions compared to dinutuximab beta without IL-2, particularly in relation to pyrexia, CTS, pain, hypotension and peripheral neuropathy.

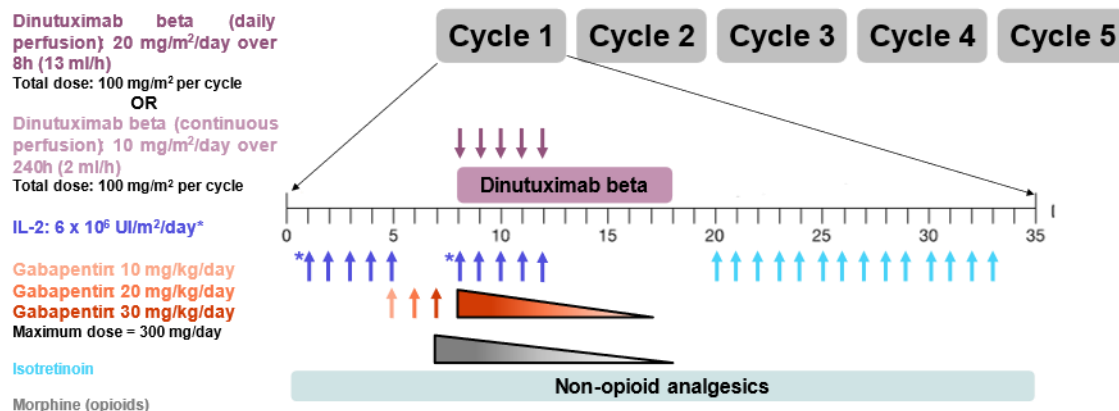


Figure A2 – Detailed treatment cycle of dinutuximab beta. Two modes of administration are possible: continuous infusion over the first 10 days of each cycle or five daily infusions, administered over 8 hours, over the first 5 days of each cycle. Both options results in adverse effects but the continuous infusion is associated with lower incidence of toxicity. Isotretinoin should be given for 14 days starting one day after the end of each dinutuximab beta infusion. Premedication with analgesics is required before each infusion with dinutuximab beta to prevent neuropathic pain. Pain management should, therefore, be done with triple therapy of non-opioid analgesics (paracetamol or ibuprofen), gabapentin (10 mg/kg/day, 3 days before infusion with dinutuximab beta, and then gradually increased) and opioids (a higher dose is usually required on the first day of infusion and in the first cycle in relation to subsequent days and cycles). * The combination with IL-2 is not recommended anymore as standard of care as it recently shown increased risk of developing adverse effects without improving survival rates. Adapted from ^{1, 2, 9-11}.

Annex V – Activity 3: *Clostridioides difficile* Infection and the Role of Faecal Transplant

	2021 ACG guidelines	2021 ESCMID guidelines	2021 IDSA/SHEA guidelines	2021 NICE guidelines
First Episode	Vancomycin 125 mg QDS/ 10 days or Fidaxomicin 200 mg BDS/ 10 days or Metronidazole 500 mg TID/ 10 days	1 st Fidaxomicin 200 mg BDS/ 10 days 2 nd Vancomycin 125 mg QDS/ 10 days 3 rd Metronidazole 500 mg TID/ 10 days	Vancomycin 125 mg QDS/ 10 days or Fidaxomicin 200 mg BDS/ 10 days Metronidazole 500 mg TDS/ 10 days*	1 ^o Vancomycin 125 mg QDS/ 10 days 2 ^o Fidaxomicin 200 mg BDS/ 10 days 3 ^o Vancomycin 500 mg QDS/ 10 days +/- Metronidazole 500 mg TDS/ 10 days
Recurrent CDI		SoC + Bezlotoxumab		
First Recurrence	Fidaxomicin 200 mg BDS/ 10 days	Fidaxomicin 200 mg BDS/ 10 days	Fidaxomicin 200 mg BDS/ 10 days	Vancomycin 125 mg QDS/ 10 days or Fidaxomicin 200 mg BDS/ 10 days
Multiple Recurrence	FMT	FMT	FMT or Fidaxomicin 200 mg BDS/ 10 days	FMT
Severe CDI	Vancomycin 125 mg QDS/ 10 days or Fidaxomicin 200 mg BDS/ 10 days	Vancomycin 125 mg QDS/ 10 days or Fidaxomicin 200 mg BDS/ 10 days If oral administration not possible: local delivery +/- IV Metronidazole or IV Tigecycline	Vancomycin 125 mg QDS/ 10 days or Fidaxomicin 200 mg BDS/ 10 days	1 ^o Vancomycin 125 mg QDS/ 10 days 2 ^o Fidaxomicin 200 mg BDS/ 10 days 3 ^o Vancomycin 500 mg QDS/ 10 days +/- Metronidazole 500 mg TDS/ 10 days
Fulminant CDI	Vancomycin 500 mg QDS/ 10 days +/- IV Metronidazole 500 mg TDS/ 10 days	Vancomycin 125 mg QDS/ 10 days or Fidaxomicin 200 mg BDS/ 10 days	IV Metronidazole 500 mg TDS + Vancomycin 500 mg QDS/ 10 days	IV Metronidazole TDS + Vancomycin 500 mg QDS/ 10 days

Figure A3 – Comparison of several international guidelines regarding *Clostridioides difficile* Infection management. ACG: American College of Gastroenterology; ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; IDSA/SHEA: Infectious Diseases Society of America/Society for Healthcare Epidemiology of America; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; SoC: Standard of Care; CDI: *Clostridioides difficile* infection; FMT: Faecal Microbiota Transplant; BDS: 2 times daily; TDS: 3 times daily; QDS: 4 times daily.

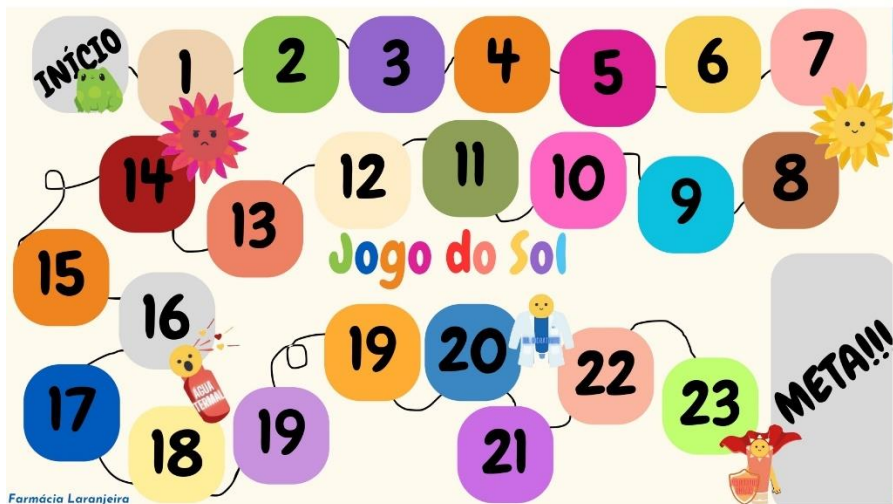
Anexo VI – Atividade 1: Educação Solar para Crianças

Apresentação em Powerpoint







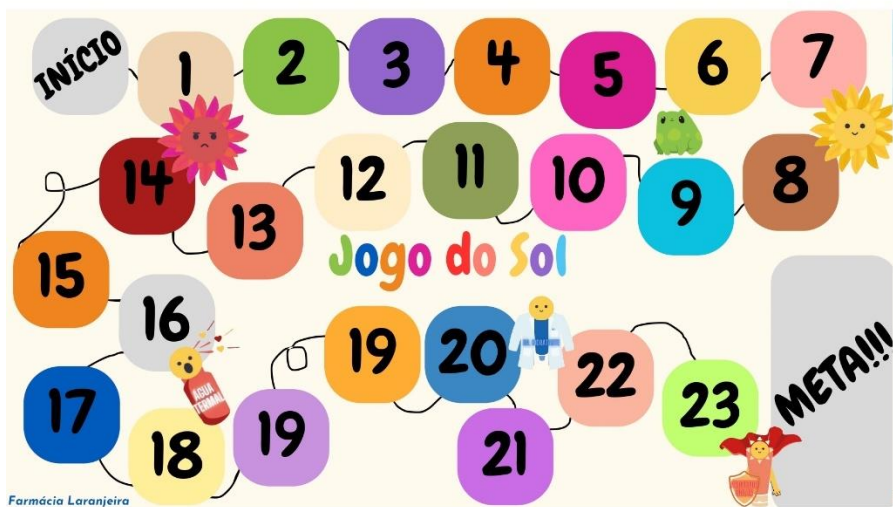


The board game path for 'Jogo do Sol' consists of 23 numbered circles connected by a line. The path starts at 'INÍCIO' (a green frog icon) and ends at 'META!!!' (a grey stone icon). The path includes a sun icon at circle 7, a flower icon at circle 14, a person icon at circle 20, and a person icon at circle 23. The path is divided into two sections: a top section with circles 1-7 and a bottom section with circles 8-23. The title 'Jogo do Sol' is written in the center of the path.

DESAFIO

Dizer qual é o Amigo do Sol favorito!

Farmácia Laranjeira



The board game path for 'Jogo do Sol' consists of 23 numbered circles connected by a line. The path starts at 'INÍCIO' (a green frog icon) and ends at 'META!!!' (a grey stone icon). The path includes a sun icon at circle 7, a flower icon at circle 14, a person icon at circle 20, and a person icon at circle 23. The title 'Jogo do Sol' is written in the center of the path.

Pergunta

Entre que horas devemos nos proteger mais do Sol?

- Entre as 9h e as 11h
- Entre as 11h e as 17h
- Entre as 17h e as 19h

Farmácia Laranjeira

Pergunta

Entre que horas devemos nos proteger mais do Sol?

Entre as 9h e as 11h

Entre as 11h e as 17h

Entre as 17h e as 19h

Farmácia Laranjeira



DESAFIO

Mostrar como aplicar protetor solar no rosto!

Farmácia Laranjeira



Pergunta

Só temos de aplicar protetor solar
antes de sair de casa?

Verdadeiro

Falso

Farmácia Laranjeira

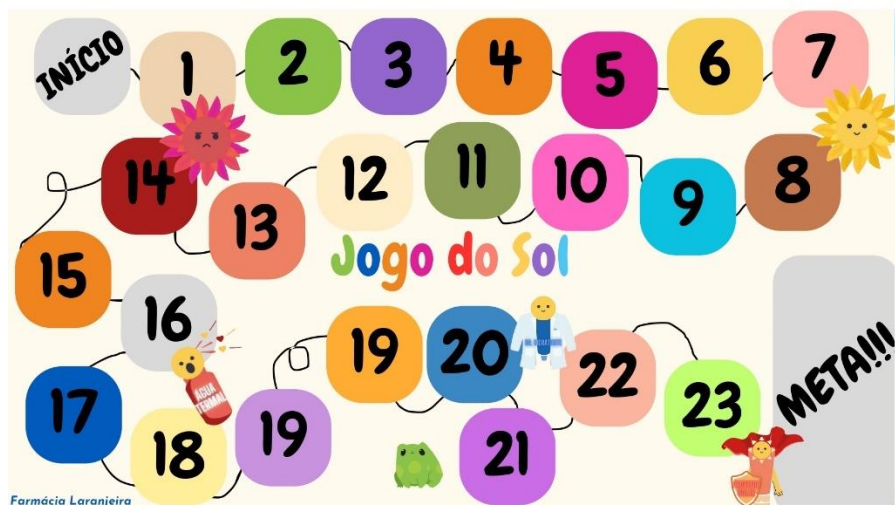
Pergunta

Só temos de aplicar protetor solar
antes de sair de casa?

Verdadeiro

Falso

Farmácia Laranjeira

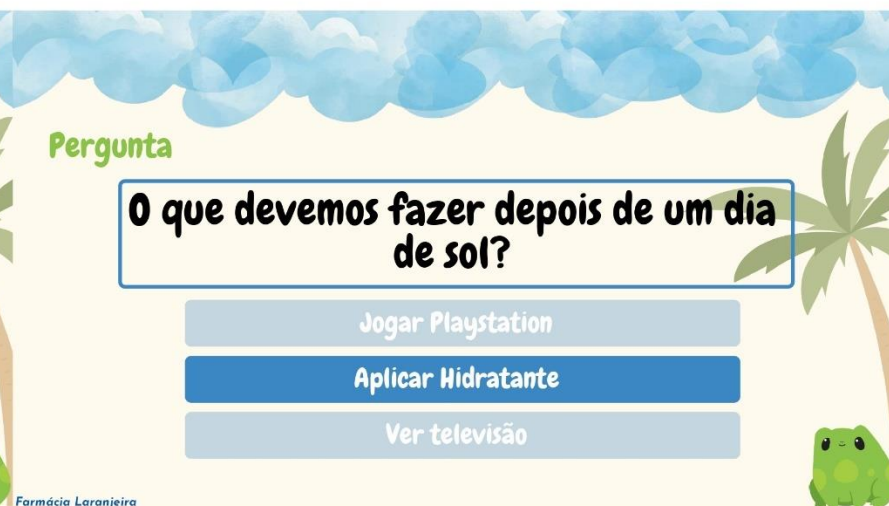
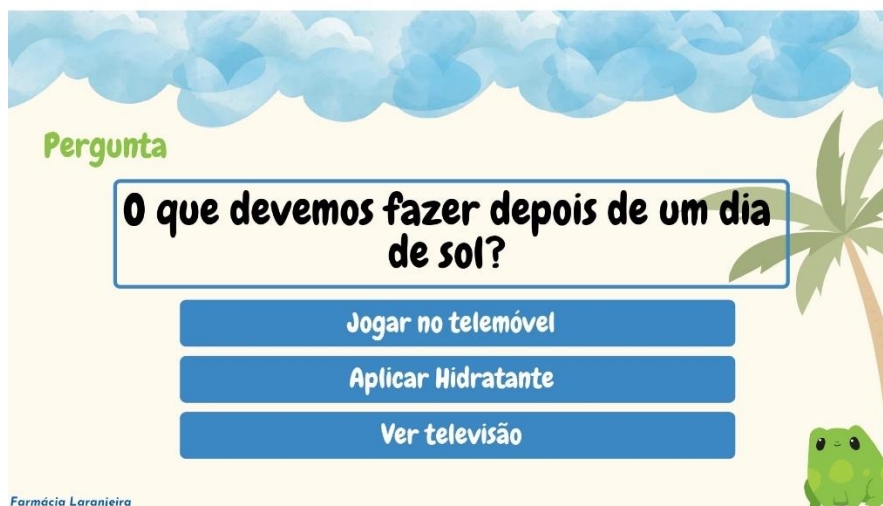
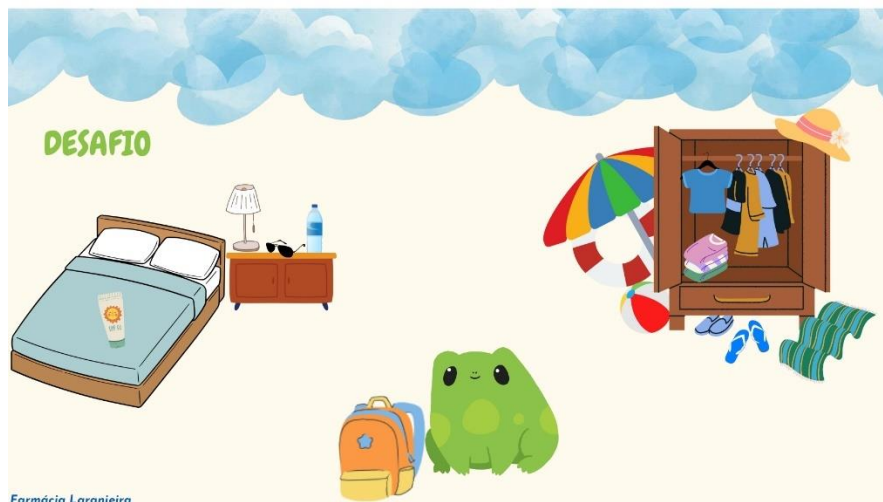


Farmácia Laranjeira

DESAFIO

Vamos ajudar o sapinho a
preparar a mochila para ir para
a praia?

Farmácia Laranjeira







Anexo VII – Atividade 4: Serviço de Revisão da Medicação

Parecer da comissão de ética da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto



PARECER

DA COMISSÃO DE ÉTICA DA FACULDADE DE FARMÁCIA
DA UNIVERSIDADE DO PORTO (CEFFUP)

PROJETO: “Revisão da medicação de um utente”

A CEFFUP reconhece o interesse do Projeto a realizar pela estudante Sara Maria de Matos Fortes, no âmbito da unidade curricular Estágio do MICF, e a aptidão do Tutor na FFUP, do Orientador local do estágio em Farmácia Comunitária e dos restantes membros da equipa para o desenvolvimento do mesmo.

Analísado o processo submetido, a CEFFUP decidiu emitir um Parecer favorável à realização do projeto.

Porto, 11 de julho de 2024



Prof.ª Alice Santos Silva
(Presidente da CEFFUP)



Prof.ª Maria Helena Amaral
(Relatora)

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO INFORMADO
ACEITAÇÃO DO SERVIÇO DE REVISÃO DA MEDICAÇÃO

Nome da farmácia: _____

Nome do utente: _____

Consentimento

Eu, _____ (nome do utente ou cuidador), após me ter sido devidamente explicado em que consiste o Serviço de Revisão da Medicação e me ter sido dada a oportunidade de esclarecer todas as dúvidas sobre o assunto, declaro:

- A. Por minha livre vontade, aceito o Serviço de Revisão da Medicação, autorizando a estagiária _____ (nome da estagiária), sob supervisão da Dra. Joana Faria, a rever toda a minha medicação;
- B. Estou informado de que este serviço é independente da dispensa de medicamentos.
- C. Estou informado de que este processo pode envolver a colaboração com o meu médico e/ou enfermeiro;
- D. Estou informado de que a minha adesão não acarretará nenhum custo nem qualquer compensação;
- E. Obrigo-me a comunicar, com a maior brevidade possível, qualquer alteração que seja feita à minha medicação;
- F. Dou o meu expresso consentimento à recolha, processamento e utilização dos meus dados de saúde (incluindo as decorrentes da medição de parâmetros diversos, como por exemplo pressão arterial, glicémia ou colesterol);
- G. Dou ainda o meu expresso consentimento para que os meus dados possam ser analisados e divulgados, de forma anónima, para fins científicos;
- H. Estou informado de que os dados armazenados durante 12 meses serão depois destruídos.

Compromisso do Farmacêutico

Na sequência da aceitação do Serviço de Revisão da Medicação pelo Sr./a _____ a estagiária _____ (nome da estagiária), sob a supervisão da Dra. Joana Faria, compromete-se a:

1. Prestar toda a informação necessária à correta utilização dos medicamentos por parte do utente e esclarecer de forma clara qualquer dúvida que este coloque;

2. Cumprir escrupulosamente todas as regras de confidencialidade, ética e deontologia profissional;
3. Garantir que qualquer alteração à medicação prescrita pelo médico será previamente acordada com o utente e o/os médico(s) do mesmo;
4. Manter a confidencialidade dos dados do utente recolhidos no âmbito deste serviço, sendo que aos mesmos não será dado um fim diferente do consentido;
5. Garantir a segurança dos dados arquivados, independentemente da sua forma de arquivo (em papel ou formato eletrónico), recorrendo a medidas adequadas como palavras-passe;
6. Cumprir com a destruição dos dados recolhidos após um período de 12 meses.

_____, _____ de _____ de _____

Assinatura da Pessoa com Doença ou Cuidador Assinatura do Farmacêutico

FOLHETO INFORMATIVO AOS PARTICIPANTES

Está a ser convidado(a) a aderir ao serviço de Revisão da Medicação promovido pela Farmácia Laranjeira. É importante que compreenda em que consiste este serviço, o que envolve e o modo como a sua informação será utilizada. Leia atentamente estas informações e se necessário esclareça as suas dúvidas com o responsável pela prestação do serviço. Caso decida aceitar, ser-lhe-á pedido que assine o documento de Consentimento Informado.

O que é a Revisão da Medicação?

A Revisão da Medicação é um serviço prestado pela farmácia onde o utente fornece ao farmacêutico informações sobre todos os medicamentos que toma. Isto inclui medicamentos prescritos pelo médico, medicamentos não sujeitos a receita médica, suplementos alimentares e outros produtos de saúde, como produtos à base de plantas. Dados pessoais como nome, idade, alergias conhecidas, doenças, sintomas e hábitos de vida também são recolhidos.

Como funciona?

O farmacêutico recolhe e verifica todas estas informações de várias fontes (por exemplo, do próprio utente através de um questionário ou entrevista, do histórico de medicação, do médico) para otimizar a medicação do utente, assegurando que é necessária, eficaz e segura. Durante este

processo, o farmacêutico poderá detetar potenciais problemas, como erros de medicação, duplicações ou interações perigosas. Qualquer alteração será devidamente comunicada e discutida com o utente e, se necessário, com o médico ou outros profissionais de saúde.

Este serviço de Revisão da Medicação pode ser prestado em qualquer momento, é independente da dispensa de medicamentos e não acarretará nenhum custo ao utente. Da mesma forma, não está prevista qualquer compensação pela adesão ao serviço. A adesão à Revisão da Medicação não implica qualquer fidelização do utente, podendo este recusar a participação ou abandonar a contratação da mesma, devendo apenas comunicá-lo (não terá de explicar os motivos que o levaram a tomar essa decisão).

Confidencialidade do processo

Este serviço é prestado seguindo as obrigações éticas e legais ao abrigo do Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos e em concordância com as Normas publicadas pela Ordem dos Farmacêuticos. Os dados resultantes deste serviço serão mantidos confidenciais, em conformidade com as normas em vigor do Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados e, após um período de 12 meses serão destruídos. Apenas poderão ser divulgados publicamente, em apresentações, congressos científicos e/ou publicações, os dados gerais de forma anónima, sem qualquer informação que leve à identificação do utente aderente ou da sua família. Este estudo obteve parecer favorável da Comissão de Ética da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

Para qualquer dúvida ou esclarecimento adicional acerca deste serviço, pode contactar o responsável:

Nome – Joana Faria

Nome – Sara Fortes

Profissão – Diretora técnica de farmácia

Profissão – Estagiária

Local de trabalho – Farmácia Laranjeira

Local de trabalho – Farmácia Laranjeira

Contacto telefónico – 256 822 876

Contacto telefónico –

Data ____/____/____

Assinatura _____

Muito obrigado por se ter disponibilizado para ler este documento e por considerar aderir ao serviço de Revisão da Medicação.

QUESTIONÁRIO

Nome completo do utente:

Data de nascimento:

Médico de família e unidade de saúde habitual:

Data da última visita ao médico e motivo:

Espaço destinado a descrever as preocupações que o utente apresenta em relação à sua saúde:

Lista de Medicamentos administrados de manhã e função dos mesmos:

Medicamento	Para que serve?	Data de início
1		
2		
3		
4		
5		
6		

Lista de Medicamentos administrados ao almoço e função dos mesmos:

Medicamento	Para que serve?	Data de início
1		
2		
3		
4		
5		
6		

Lista de Medicamentos administrados ao jantar e função dos mesmos:

Medicamento	Para que serve?	Data de início
1		
2		
3		
4		
5		
6		

Lista de Medicamentos administrados à noite e função dos mesmos:

Medicamento	Para que serve?	Data de início
1		
2		
3		

4		
5		
6		

De que modo são administrados os medicamentos?

Espaço destinado a descrever possíveis dificuldades na administração da medicação (dificuldade em engolir, número de comprimidos/tomas, etc):

Em caso de esquecimento da toma de algum medicamento o que faz?

Nota algum sintoma novo/recente ou algum que se mantenha há algum tempo mesmo tomando medicação?

Já alguma vez registou um efeito adverso a alguma medicação? Em caso afirmativo descrever a situação.

Tem alguma alergia conhecida?

Toma algum suplemento?

Costuma beber algum chá?

Em termos de hábitos:

	Sim	Não	Comentários
1. Fuma ou já fumou?			
2. Bebe álcool?			
3. Bebe café diariamente? Se sim, quantos?			
4. Faz exercício físico? Se sim, quantas vezes por semana?			

Se for possível, determinar pressão arterial, glicémia e colesterol total:

Pressão sistólica (mmHg)	Pressão diastólica (mmHg)	Glicémia (mg/dl)	Colesterol (mg/dl)

Espaço destinado a apresentar qualquer dúvida que gostava de ver esclarecida, quer em relação à medicação quer às próprias doenças:

Data:

Lista dos problemas de saúde do utente:

1. Hipertensão arterial
2. Excesso de peso
3. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção esquerda preservada
4. Fibrilação auricular
5. Osteoartrite do joelho
6. Doença renal crónica
7. Disfunção renal desde 2008
8. Nefrectomia direita em 2019 (cálculo canaliforme obstrutivo)
9. Hepatite crónica
10. Demência frontotemporal

Tabela A4 – Tabela farmacoterapêutica

	DCI	Nome Comercial	Laboratório	Dosagem	Forma Farmacêutica	Posologia	Via de Administração	Indicação Terapêutica	Início Terapêutica	Adesão (cumpre)	Comentários
JEIUM											
	Furosemida	Furosemida Pharmakern MG®	Pharmakern	40 mg	Comprimido	1 comprimido de manhã, em jejum	Oral	Tratamento de edemas e hipertensão associada a insuficiência renal crónica	--	Bem	Desconhece a indicação terapêutica e a data de início
	Polissacárido de <i>E. coli</i>	Uro-Vaxon®	Omedicamed	6 mg	Cápsula	1 cápsula de manhã, em jejum	Oral	Profilaxia das infeções recorrentes ou crónicas das vias urinárias (adjuvante da terapia antibiótica)	dez/23	Bem	Desconhece a indicação terapêutica
	Levotiroxina	Eutirox®	Merck	0,112 mg	Comprimido	1 comprimido de manhã, em jejum	Oral	Hipotiroidismo	--	Bem	Desconhece a indicação terapêutica e a data de início
MANHÃ											
	Sertralina	Sertralina Aserta MG®	Aserta	50 mg	Comprimido revestido	1 comprimido após pequeno almoço	Oral	Tratamento e prevenção de episódios depressivos major	--	Bem	Desconhece a indicação terapêutica e a data de início
	Gabapentina	Gabapentina Farmoz MG®	Farmoz	100 mg	Cápsula	2 comprimidos após pequeno almoço	Oral	"dores joelho"	2019	Bem	--
ALMOÇO											
	Oxibutinina	Ditropan®	Cheplapharm	5 mg	Comprimido	1 comprimido após pequeno almoço	Oral	"perda de urina" - Tratamento sintomático da incontinência urinária	jan/24	Bem	--
	Furosemida	Furosemida Pharmakern MG®	Pharmakern	40 mg	Comprimido	1 comprimido após pequeno almoço	Oral	Tratamento de edemas e hipertensão associada a insuficiência renal crónica	--	Bem	Desconhece a indicação terapêutica e a data de início
	Ácido acetilsalicílico	AAS 150®	Perrigo	150 mg	Comprimido	1 comprimido após almoço	Oral	Prevenção de eventos cardiovasculares	--	Bem	Desconhece a indicação terapêutica e a data de início
	Bromazepam	Lexotan®	Cheplapharm	3 mg	Comprimido	1/2 comprimido após almoço	Oral	Tratamentos sintomático da ansiedade	--	Bem	Desconhece a indicação terapêutica e a data de início
	Gabapentina	Gabapentina Farmoz MG®	Farmoz	100 mg	Cápsula	1 comprimido após almoço	Oral	"dores joelho"	2019	Bem	--
JANTAR											
	Atorvastatina	Atorvastatina Zentiva MG®	Zentiva	20 mg	Comprimido revestido	1 comprimido após jantar	Oral	Prevenção da doença cardiovascular	--	Bem	Desconhece a indicação terapêutica e a data de início
	Bromazepam	Lexotan®	Cheplapharm	3 mg	Comprimido	1/2 comprimido após jantar	Oral	Tratamentos sintomático da ansiedade	--	Bem	Desconhece a indicação terapêutica e a data de início
	Gabapentina	Gabapentina Farmoz MG®	Farmoz	100 mg	Cápsula	1 comprimido após jantar	Oral	"dores joelho"	2019	Bem	--
DEITAR											
	Trazodona	Triticum AC®	Angelini Pharma	150 mg	Comprimido de libertação modificada	1/3 comprimido ao deitar	Oral	Depressão de etiologia variada, com ou sem componente ansiosa	--	Bem	Desconhece a indicação terapêutica e a data de início
	Clozapina	Clonazapina Generis Phar®	Generis	25 mg	Comprimido	1/2 comprimido ao deitar	Oral	Psicose durante o curso da doença de Parkinson	--	Bem	Desconhece a indicação terapêutica e a data de início
	Lorazepam	Lorsedal®	Prospa	2,5 mg	Comprimido	1 comprimido ao deitar	Oral	Ansiedade e insónia	--	Bem	Desconhece a indicação terapêutica e a data de início

DCI: Denominação comum internacional. Além destes fármacos o utente ainda faz o Prevecist® (suplemento alimentar) 1x por semana e uma carteira de fosfomicina a cada 8 dias

Tabela A5 – Problemas relacionados com a medicação identificados e intervenção farmacêutica.

Problema Detetado	Justificação	Intervenção/Recomendação	Tipo de Intervenção
Uso de ácido acetilsalicílico (AAS) em:			
· doses superiores a 100 mg/dia a longo prazo (critério STOPP)	Aumento do risco de hemorragia, sem evidência de aumento da eficácia; Precaução em doentes com hipertensão, insuficiência renal e hepática (o AAS causa retenção de água e sódio exacerbando a hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal)	Atenção redobrada a possíveis efeitos adversos: risco aumentado de hemorragia, particularmente gastrointestinal, ulceração e perfuração do trato digestivo - melancolias, hematemese, hipotensão, suores frios, dor abdominal, enjoos (Educação do cuidador); Alertar para a suspensão do AAS antes e depois de pequenas cirurgias, incluindo a extração de dentes; Monitorização regular das funções hepática e renal (contraindicado em caso de compromisso grave); Revisão periódica regular do tratamento com o médico e	Farmacêutico-Cuidador e Farmacêutico-Médico
· simultâneo com sertralina e trazodona (possível interação fármaco-fármaco)	Potenciação do risco de hemorragia pela inibição da recaptção da serotonina a nível das plaquetas		
· simultâneo com gabapentina	O uso habitual de analgésicos (em particular associações de diferentes fármacos analgésicos) podem levar a nefropatia analgésica	Monitorizar a função renal regularmente	Farmacêutico-Cuidador
· simultâneo com furosemida (possível interação fármaco-fármaco)	Risco de diminuição do efeito diurético, especialmente em doentes com doença renal, cardiovascular ou desidratados, devido à redução da taxa de filtração glomerular pela inibição da síntese das prostaglandinas	É necessário garantir a hidratação dos doentes e a monitorização da função renal	Farmacêutico-Cuidador
Uso prolongado de benzodiazepinas (lorazepam e bromazepam) por mais de 4 semanas (critério STOPP)	Aumento do risco de sedação prolongada, confusão e quedas, especialmente em idosos	Averiguar a necessidade das 2 benzodiazepinas junto do médico prescritor; Aconselha-se a descontinuação gradual	Farmacêutico-Médico
Uso de clozapina em doente idoso com problemas cardiovasculares e (critério STOPP)	Risco aumentado de efeitos secundários extrapiramidais, morbilidade/mortalidade cardiovascular e défice cognitivo	Avaliar a pertinência da continuação da clozapina com o médico prescritor	Farmacêutico-Médico
Uso concomitante de clozapina e oxibutinina (critério STOPP)	Fármacos com potentes efeitos anticolinérgicos/antimuscarínicos; Risco de toxicidade anticolinérgica e aumento do risco de défice cognitivo, confusão e agitação (particularmente em idosos e doentes com demência)	Avaliar a pertinência da continuação da clozapina com o médico prescritor, especialmente em combinação com outros medicamentos com efeitos anticolinérgicos; Especial atenção a sintomas de toxicidade anticolinérgica - Educação do cuidador (ansiedade, agitação, confusão, desorientação, alucinações visuais, convulsões)	Farmacêutico-Médico e Farmacêutico-Cuidador
Uso concomitante de sertralina, clozapina e trazodona (critério STOPP)	Risco de prolongamento do intervalo QT, <i>torsade de pointes</i> , arritmias e morte súbita	Monitorização regular: eletrocardiogramas de rotina e controlo periódico do nível sérico de eletrólitos (potássio, magnésio e cálcio); Atenção redobrada aos sintomas indicativos de <i>torsade de pointes</i> (tonturas, desmaios, ritmo cardíaco irregular e falta de ar)	Farmacêutico-Cuidador
Uso de trazodona, benzodiazepinas, sertralina e clozapina (critério STOPP)	Bloqueio dos receptores alfa-1 adrenérgicos periféricos, potenciando os efeitos hipotensores dos medicamentos anti-hipertensivos como a furosemida.	Monitorizar regularmente a pressão arterial e ajustar a terapêutica se necessário.	Farmacêutico-Médico e Farmacêutico-Cuidador
Considerar introdução de estrogénio vaginal tópico (critério START)	Tratamento de infeções urinárias recorrentes	Avaliar pertinência da introdução com o médico	Farmacêutico-Médico
Considerar introdução de inibidor SGLT-2 (critério START)	Indicação para insuficiência cardíaca sintomática, com ou sem fração de ejeção reduzida, com ou sem diabetes	Avaliar pertinência da introdução com o médico	Farmacêutico-Médico
Potencial interação planta-fármaco [chá de cidreira (<i>Melissa officinalis</i>)]	Pode antagonizar a atividade de fármacos antidepressivos (sertralina) e potencializar os efeitos das benzodiazepinas devido às suas propriedades sedativas e calmantes	Educar para as possíveis interações do uso de chá de cidreira evitando o uso excessivo	Farmacêutico-Cuidador
Discrepâncias entre os registos das prescrições e as respostas ao questionário; Desconhecimento generalizado do regime terapêutico.	Possíveis erros no processo de uso do medicamento, apesar da adesão do utente (PIM)	Realizar uma segunda consulta com o doente e cuidador para esclarecer incompatibilidades e prevenir erros; Educação do doente e cuidador	Farmacêutico-Cuidador

AAS: ácido acetilsalicílico; SGLT-2: sodium-glucose cotransporter-2; PIM: preparação individualizada da medicação

Annex VIII – Theme 1: The Burden of Infectious Diseases in Paediatric Oncology Patients of the IOCN

Declaration on own responsibility and approval of the hospital ethics committee and director

Nr. 1561 / 21.02.2024

Aviz Director medical,

Către Conducerea Institutului Oncologic „Prof.Dr. Ion Chiricuță”

În atenția Domnului Director medical, Dr. Laszlo Istvan

Subsemnatul/a Sara Maria de Matos Forbes,
având funcția de student pe un acord Erasmus la University of Porto,
vă rog să-mi aprobați consultarea foilor de observație menționate în lista anexată, aflate la
Fișierul Institutului. Foile îmi sunt necesare pentru realizarea lucrării
științifice/trialul/studiul* _____ cu

titlul:

Fungal Infections in Oncology Patients of The Oncology
Institute Prof. Dr. Ion Chiricuță, Romania
The burden of infectious diseases in pediatric oncology
patients of The Oncology Institute Prof. Dr. Ion Chiricuță,
Romania

Coautori:

Menționez că voi consulta doar foile de observație ale pacienților care și-au dat în
scris consimțământul pentru a participa la activitatea de cercetare și voi respecta toate
cerințele privind confidențialitatea datelor și a reglementărilor legale conform declarației
pe proprie răspundere anexată.

Pe perioada strângerii datelor, foile de observație vor rămâne în incinta
Institutului la _____ (cabinet nr., secție, telefon int.,
mobil) farmacie IOCN

Am luat la cunoștință faptul că voi primi cel mult 20 de foi o dată pentru o
perioadă de cel mult 7 zile lucrătoare.

Data, 20/02/2024

Semnătura,

Subsemnatul, _____, medic îndrumător, răspund
pentru cele ... de foi de observație preluate pe parcursul zilei în care mi-au fost predate.

Data,

Semnătura,

21 FEB 2024

* Mă oblig să menționez în lucrare că datele au fost obținute de la Registrul Instituțional de Cancer.

Acord Farm. SET TOP AUNA



Nr..... din.....

DECLARAȚIE PE PROPRIE RĂSPUNDERE

Subsemnatul/a Sora Maria de Matas forks,
legitimată cu BI/CI seria _____, nr. _____, eliberat la Portugal, de
Poliția _____, domiciliat în _____,
în calitate de Student,
cunoscând faptul că falsul în declarații se pedepsește conform legislației în vigoare, declar pe
proprie răspundere că prin accesul la fișele de observație din lista atașată, aprobat în baza cererii
nr. 156/1 24.02.2024 respecta dreptul la confidențialitatea informațiilor și la viața
privată a pacientului (prevăzut la Cap. IV din Legea nr. 46/2003 privind drepturile pacientului și la
Regulamentul UE 679/2016 pentru protecția persoanelor fizice cu privire la prelucrarea datelor cu
caracter personal și libera circulație a acestor date) și nu voi menționa sau dezvălui sub nici o
împrejurare identitatea persoanei cu a cărei fișe de observație voi lucra. De asemenea, mă oblig să
nu scot fișele de observație din incinta Institutului Oncologic.

Data, 20/02/2024

Semnătura, _____

Table A6 – Detailed distribution of infectious agents by infection site

Gram-positive (n=10)	BSIs (n=20)	UTIs (n=6)	TRIs (n=5)	SSTIs (n=4)	Other (n=2)
<i>Enterococcus fecalis</i> (n=1)	--	1	--	--	--
MRSA (n=2)	2	--	--	--	--
MRSE (n=2)	1	--	1	--	--
<i>Staphylococcus aureus</i> (n=1)	--	--	--	1	--
<i>Staphylococcus epidermis</i> (n=3)	2	--	--	1	--
<i>Staphylococcus spp.</i> (n=1)	--	--	--	1	--
Gram-negative (n=25)					
<i>Escherichia coli</i> (n=4)	--	3	--	1	--
<i>Enterobacter cloacae</i> (n=2)	2	--	--	--	--
<i>Escherichia coli</i> ESBL (n=1)	--	1	--	--	--
<i>Haemophilus influenzae</i> (n=1)	--	--	1	--	--
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=4)	4	--	--	--	--
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL (n=1)	1	--	--	--	--
<i>Moraxella catarrhalis</i> (n=1)	--	--	1	--	--
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=9)	7	--	--	--	2
<i>Raoutella ornithinolytica</i> (n=1)	1	--	--	--	--
Fungal Infection (n=2)					
<i>Candida albicans</i> (n=2)	--	--	2	--	--

BSIs: bloodstream infections; UTIs: urinary tract infections; RTIs: respiratory tract infections; SSTIs: skin and soft tissue infections.

Table A7 – Antibiotic resistance results of gram-negative isolates

Patient ID	Bacteria	AM	Amoxiklav	TIC	TIM	Cfpim	CAZ	CRO	Avicz	Aztreom	PIP	PIP/TAZ	IPM	MER	CIP	LEV	Amikaci	GM	Tobr	Colistin	TMP/SXT
202402	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	R	R				R		S	R		R	S	S	S	S	S	S			
202402	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL	R	R			R			S			R	S	S	S			S			R
202402	<i>Proteus mirabilis</i>	R	S			S		S				S	R	S	S		S	S			R
202403	<i>Escherichia coli</i>	S	S			S						S	S		S		S	S			S
202403	<i>Escherichia coli</i> ESBL	R				S			S			R	S	S	R		R	R			R
202404	<i>Moraxella catarrhalis</i>		S					S							S	S					S
202405	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	R	S									S	S	S			S	S			S
202405	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	R	S			S		S	S	I		S	S	S	S		S	S			S
202406	<i>Haemophilus influenzae</i>	R	S												S						
202407	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			R	R	I	I			I	I		I	S	I		S		S	S	
202407	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			R	R		I			I	R	I	I	S	I		S			S	
202407	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			R	I	I	I			I	I	I	I	S	I		S		S	S	
202408	<i>Enterobacter cloacae</i>					S	S			S		S	S	S	S		S	S			S
202409	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			R	I						I	I			I		S		S	S	
202410	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	R	S			S						S	S	S	S		S	S			
202411	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				R	I	I			I	R	R	I	S	I		S		S	S	
202412	<i>Escherichia coli</i>	R	R									S	S					S			R
202413	<i>Escherichia coli</i>	S	S			S		S				S	S	S	S		S	S			S
202413	<i>Escherichia coli</i>	R	S			S	S	S				S	S	S	S		S	S			S
202414	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				R	S	S			S	S	S	R	S	S		S		S		
202415	<i>Enterobacter cloacae</i>		R			S						S	S	S	S		S	S			S
202415	<i>Raoultella ornithinolytica</i>	R	S			S						S	S	S	S		S	S			S
202416	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			R	I	I	I			I	I	I	I	S	I		S		S	S	
202416	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			R	R	I	I			I	I	I	I	S	I		S			S	
202417	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			S	S						S	S	S	S	S		S		S		

AM: ampicillin; Amoxiklav: amoxicillin/clavulanic acid; Avicz: ceftazidime/avibactam; CAZ: ceftriaxone; Cfpim: cefepime; CIP: ciprofloxacin; CRO: cefuroxime; GM: gentamicin; IPM: imipenem; LEV: levofloxacin; MER: meropenem; PIP: piperacillin; PIP/TAZ: piperacillin/tazobactam; TIC: ticarcillin; TIM: ticarcillin/clavulanic acid; TMP/SXT: trimethoprim/sulfamethoxazole; Tobr: tobramycin

Table A8 – Antibiotic resistance results of gram-positive isolates

Patient ID	Bacteria	MOX	OX	PEN	CIP	GM	TE	TIG	Clind	ERY	Fucid	Linezolid	RIF	TEI	TMP/SXT	VA
202401	MRSE	R	R		R	R	R	S	R	R	S	S	R		S	S
202401	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	R	R		R	R	R	S	R	R		S	R		S	S
202405	<i>Staphylococcus spp.</i>		R		I	R	I	S	S	R	R	S		R		S
202418	MRSA	S	R	R	I	S	R	S		R	S	S		S	S	S
202419	MRSE		R			S	R	S	S	S	R	S		R	S	S
202420	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	S	R		I	S	R	S	R	R	S	S			S	
202421	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	S	R		I	S	R	S	S	R		S			R	S
202422	MRSA	S	R	R	I	S	S	S	S	S	S	S			S	
202422	<i>Staphylococcus aureus</i>		S			S	S	S	S	S		S			S	
202423	<i>Enterococcus faecalis</i>			S	S	R						S				S

CIP: ciprofloxacin; Clind: clindamycin; ERY: erythromycin; Fucid: fusidic acid; GM: gentamicin; MOX: amoxicillin; OX: oxacillin; PEN: penicillin G; RIF: rifampicin; TE: tetracycline; TEI: teicoplanin; TIG: tigecycline; TMP/SXT: trimethoprim/sulfamethoxazole; VA: vancomycin

Table A9 – Antifungals resistance results of *Candida albicans*

Patient ID	Fungi	ItraZ	FluZ	VoriZ
202401	<i>Candida albicans</i>	S	I	S
202402	<i>Candida albicans</i>	S	S	S

FluZ: fluconazole; ItraZ: itraconazole; VoriZ: voriconazole

Anexo IX – Tema 2: Leite Materno e Fórmulas Infantis: O Papel dos Oligossacarídeos do Leite Humano

Apresentação em Powerpoint

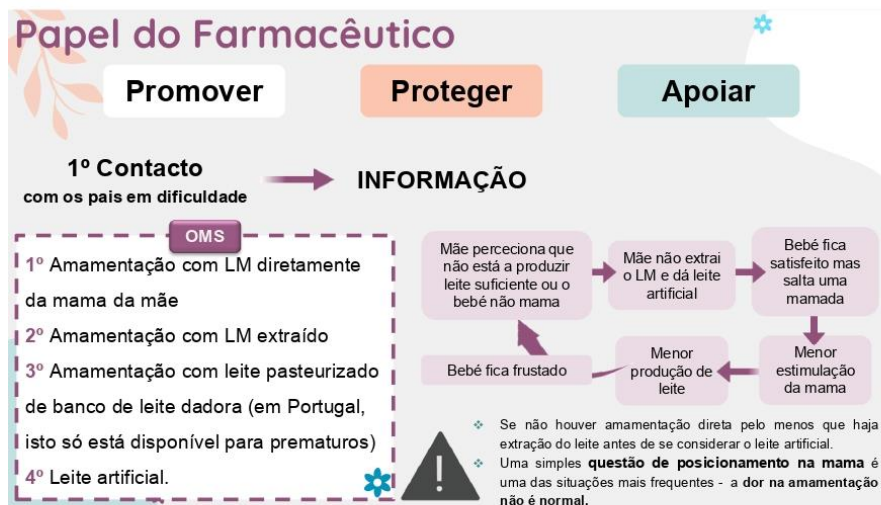




02

Papel do Farmacêutico

Promoção da amamentação
Deteção e resolução de problemas na amamentação



03

Leites e Fórmulas Infantis

Leite materno VS leite de vaca; Leites para lactentes; Leites de transição; Leites de crescimento; Leites especiais; Leites com proteína de soja

Numenclatura



Decreto-Lei nº 220/99 de 16 de junho

- ❖ Vantagens e superioridade da amamentação
- ❖ Alimentação materna e preparação para a amamentação e sua manutenção
- ❖ O possível efeito negativo da introdução do aleitamento parcial a biberão sobre a amamentação
- ❖ A dificuldade de reconsiderar a decisão de não amamentar
- ❖ A utilização correta de fórmulas para lactentes

Os próprios sites das diversas marcas comerciais contêm várias mensagens com menção a isto mesmo

Leite materno *versus* leite de vaca

	Leite materno humano (LH)	Leite de vaca (LV)
Lípidos (g/L)	41	37
Proteínas (g/L)	8	32
Lactose (g/L)	70	48
Oligossacarídeos (g/L)	5-15	≈ 0,05

Composição em Lípidos **sobreponível** no LV e LH

Ambos **ricos em lipídios** para satisfazer a **elevada densidade energética** necessária à **velocidade de crescimento** e de acumulação de massa gorda, características do 1º ano, em particular, do 1º semestre de vida.

Diferença quase **dupla** no teor em hidratos de carbono (HC).

Lactose é o HC predominante.

Efeito prebiótico

Advém da sua fermentação no intestino distal. Permite a proliferação de bactérias acidófilas benéficas, nomeadamente *Lactobacillus*.

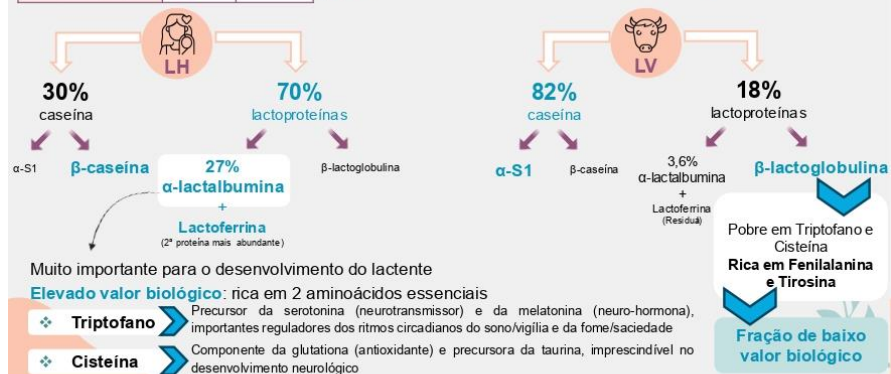
Lactose = Galactose + Glucose

Fonte energética por excelência, principalmente a nível cerebral

Teor Proteico

	LH	LV
Proteínas (g/L)	8	32

Diferenças Quantitativas e Qualitativas



Vitaminas e minerais

Ingestão deficiente

Carência nutricional

Ingestão em excesso

Toxicidade

Ferro

- ❖ **Biodisponibilidade** no LV é consideravelmente **inferior** à do LH (4-7% VS 20-50%)
- ❖ Lactente mantém **reservas de ferro** seguras e adequadas às suas necessidades apenas até cerca do **6º mês de vida**.
- ❖ Suplementação com ferro necessária desde o século XIX: diferença significativa na prevalência de anemia por deficiência de ferro em lactentes alimentados com FI vs LH.
- ❖ Recomendada a fortificação do Leite de Transição com valores cerca de **50%** superiores aos das Fórmulas para Lactentes (concentrações 20X superiores às do LV).
- ❖ **Absorção de Fe condicionada pela presença de ácido fítico** (inibe a absorção). **CRÍTICO nas fórmulas baseadas em proteína de soja**

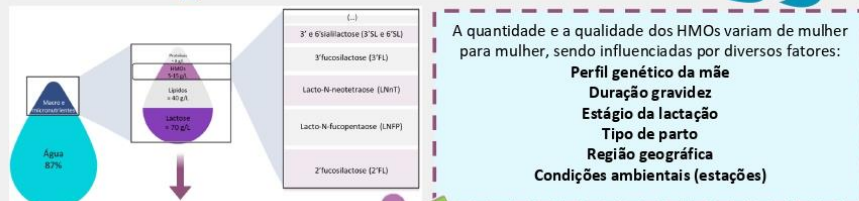
Selénio

- ❖ Importante nos sistemas enzimáticos como **antioxidante**. A fortificação com Se é importante nas fórmulas para prematuros e imprescindível nas fórmulas com proteína de soja.

* HMOs: Oligossacarídeos do leite humano

Séc XX

TMI Europa bebés não amamentados 7x > bebés amamentados



3ª maior componente sólida do leite materno

- Mais de 150 tipos de HMOs já foram identificados
- O 2'FL e o LNnT são um dos HMOs mais abundantes
- Comparado com o LM, o LV apenas contém 40 tipos diferentes HMOs e apenas perfazendo 0,05g/L contrapondo com os 5-15 g/L do LM

* HMOs: Oligossacarídeos do leite humano

Promoção seletiva do crescimento de bifidobactérias

- Considerados prebióticos.
- Crescimento seletivo = vantagem sobre patógenos
- Bifidobactérias usam HMOs como substratos de fermentação → produção de AGCC (acetato, propionato e butirato) com inúmeros benefícios.

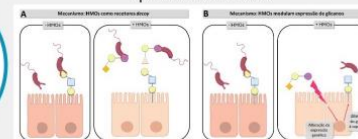
Maturação do sistema imunológico

- Os HMOs possuem efeitos imunomoduladores
- Promovem o equilíbrio das respostas Th1/Th2 e a maturação dos linfócitos
- Interagem localmente com as células imunes do tecido linfóide associado ao intestino (GALT)

HMOs (Funções)

Reforço da integridade da barreira intestinal

Prevenção da adesão de patógenos às células epiteliais intestinais



Promoção do desenvolvimento neurológico

- HMOs funcionam como nutrientes para o desenvolvimento do cérebro, transmissão neural e sinaptogénese, influenciando a aprendizagem, memória e comportamentos.



Fórmulas Standart

Lactentes ou crianças saudáveis ou pontualmente doentes, mas sem compromisso da capacidade digestiva e de absorção.

Leite/Fórmula para lactentes

- Leites 1
- Nascimento → 6 meses

* Podem ser usadas dos 6-36 meses desde que suplementadas com ferro. Em Portugal, todas as FI para lactentes comercializadas cumprem este requisito.

Leites 2

- 6 meses → 12-36 meses, como parte de uma dieta diversificada

* Dada a sua composição, não devem ser utilizados como substitutos do LH durante os primeiros 6 meses de vida. O LV inteiro não deve constar da alimentação de um lactente até aos 12 meses de vida.

Leite/Fórmula de transição

Leite/Fórmula de crescimento

- Leites 3 (> 9-10 meses) | Leites 4 (> 12 meses) | Leites 5 (> 24 meses)
- > 12 meses

* O leite e derivados devem ocupar apenas cerca de 1/3 da alimentação diária da criança, o que corresponde a 300 – 500 ml/dia.

Teor proteico ↑ vitaminas, minerais (Fe) ↑ pré- e probióticos, nucleótidos, e AG de cadeia longa

Fórmulas Standart - NAN®



0-6m + 6m + 12m

- **Tecnologia Optipro® HA:** Proteínas do soro de leite parcialmente hidrolisadas
- **6 HMOs:** 2'FL, DFL, LNT, 6'SL, 3'SL e 3'FL
- **Bifidobactérias:** *B. longum* spp. *infantis* e *B. lactis*



0-6m + 6m + 12m + 24m

- **Tecnologia Optipro®:** Proteínas do soro de leite
- **1 HMOs:** 2'FL
- **Bifidobactérias:** *Limosilactobacillus reuteri*

Fórmulas Standart - Aptamil®



0-6m + 6m

- Proteína inteira (caseína/lactoproteínas 62/38)
- **1 HMOs:** 2'FL
- **GOS/FOS**
- **Bifidobactérias:** *B. longum breve*



0-6m + 6m + 12m

- Proteína inteira (caseína/lactoproteínas 50/50)
- **2 HMOs:** 2'FL, 3'GI
- **GOS/FOS**



0-6m + 6m + 9/10m + 12m + 24m

- Proteína inteira (caseína/lactoproteínas 50/50)
- **1 HMOs:** 3'GL
- **GOS/FOS**

Fórmulas Standart - NAN® & Aptamil®

	NAN® SupremePro	NAN® OptiPro	Aptamil® Care	Aptamil® ProFutura	Aptamil®
Energia	Todas muito semelhantes em cada nível. NAN® com valor ligeiramente superior. NAN® não distingue diferentes necessidades a cada etapa, ao contrário da Aptamil® que nas F12 aumenta a energia e depois diminui até à F15.				
Lípidos	Todas reconhecem a diminuição da necessidade do teor de lípidos com cada etapa (3,5g → 2,1g)				
HC	Aptamil® reconhece as diferentes necessidades em cada etapa. Aptamil® sempre com uma mistura de lactose (predominante, sempre) e glicose. NAN® apenas com lactose.				
Proteínas	Aptamil® com valor semelhante em todas (≈ 1,3g) até à F15 em que diminui para cerca de 1g. NAN® acompanha a redução gradual das necessidades de proteínas. NAN® com formulações de seroproteínas enquanto que Aptamil® com mistura de caseína/lactoproteínas.				
Vitaminas, Minerais e outros	Aptamil® acompanha cada etapa com L-carnitina, Colina e Taurina com redução gradual. NAN® apenas suplementa as F11 com estes aminoácidos. Aptamil® com maior diversidade de vitaminas e minerais em cada etapa. Todas contêm suplementação com nucleótidos.				

3.2 Fórmulas Especiais Proteínas Hidrolisadas

Fórmulas com Proteínas Hidrolisadas

A proteína do LV é o alergénio alimentar mais frequente na idade pediátrica

Alergia à Proteína do LV (APLV):

- ❖ Prevalência: **2-5% crianças**, **0,1-0,5% adultos**
- ❖ Prevenção: Amamentação com leite materno

CONTUDO: a amamentação exclusiva não elimina completamente o risco!

Resíduos da proteína bovina da dieta da mãe podem ser transferidos para o leite materno.

- ❖ Privilegiar amamentação até aos 6 meses
- ❖ Mãe deve evitar laticínios de origem animal

Fórmulas parcialmente hidrolisadas

Prevenção da alergia em lactentes com histórico familiar

Fórmulas extensamente hidrolisadas

- ❖ Indicação clínica para lactentes com comprovada APLV
- ❖ Úteis em outras situações patológicas com compromisso do trato gastrointestinal (mal absorção, intolerância ou alergia alimentar)
- ❖ Classificadas como hipoalergénicas

Sistema imunológico muito imaturo e extremamente sensível a antígenos ambientais.

Fórmulas Hidrolisadas - NAN®



- **Péptidos de soro do leite extensamente hidrolisados:** redução alergenidade
- **Maltodextrina e lactose**
- **Baixa osmolaridade**
- **Contém HMOs**

Fórmulas Hidrolisadas - Aptamil®



- **PeptiJunior:** fonte alimentar única desde o nascimento até aos 6m. A partir dos 6m como parte de uma alimentação diversificada
- **Osmolaridade muito baixa**
- **Apenas seroproteínas, extensamente hidrolisadas**
- Predominância de **xarope de glicose** vs lactose
- **GOS/FOS**
- **B. breve**



- Não são indicadas para crianças com APLV. Redução do risco alérgico.
- Apenas seroproteínas, **parcialmente** hidrolisadas
- **GOS/FOS**
- **B. breve**

3.3 Fórmulas Especiais Anti-Regurgitação

Fórmulas Anti-Regurgitação

Indicação

Refluxo gastroesofágico
(patológico)

Regurgitamento **muito**
frequente

Espessamento do leite
↑ Viscosidade

**Promoção da retenção do
conteúdo no estômago**

- ❖ **Agentes espessantes** → amidos (pré-cozidos ou gelatinizados, de batata, arroz ou milho) ou goma da semente de alfarroba
 - **Amidos** → elevada digestibilidade e não produzem efeitos secundários, mas aumentam ligeiramente o valor calórico das fórmulas
 - **Alfarroba** → associada à aceleração do trânsito intestinal → dor abdominal e diarreia ligeira → comprometimento da absorção intestinal de alguns macro (HC, gordura) e micronutrientes (Ca, Fe, Zn e Cu) e à alteração da mucosa intestinal.
- ❖ **Caseína** → precipita em pH ácido gástrico → aumenta viscosidade → promove retenção no estômago → reduz a regurgitação e os refluxos ácidos.
- ❖ **Redução do teor de gordura**

Fórmulas Anti-Regurgitação

Regurgitamento:

- ❖ **Frequente** em lactentes saudáveis
- ❖ RGE **primário, transitório e fisiológico**, sem risco para a vida
- ❖ Pequeno calibre do esôfago e incompetência fisiológica do cárdia nos primeiros meses de vida,
- ❖ Esperável que o volume e frequência do regurgitamento reduza com o crescimento.
- ❖ Na ausência de outros sintomas ou de achados patológicos, a regurgitação leve a moderada no lactente **não** necessita deste tipo de leites.
- ❖ **Aconselhamento farmacêutico:**
 - **Reduzir o volume das mamadas, aumentar frequência**
 - **Garantir uma postura de amamentação adequada**
 - **Não abanar muito o bebê, nem o deitar até 30 após mamada**
 - **Explicar claramente a situação aos pais**



Fórmulas Anti-Regurgitação - NAN®



Desde o
Nascimento

- **Tecnologia OptiPro® HA:** Proteínas do soro de leite parcialmente hidrolisadas (melhora digestibilidade e acelera o esvaziamento gástrico).
- **L. reuteri:** Regula a motilidade gastrointestinal e reduz a frequência das regurgitações
- **Amido de batata:** Aumenta a viscosidade

Fórmulas Anti-Regurgitação - Aptamil®



0-6m

+ 6m



Desde o
Nascimento

- **Espessante:** goma de alfarroba: aumenta viscosidade por absorção de água
- Proteína inteira (caseína/lactoproteínas 62/38)
- **GOS/FOS**
- **1 HMO: 3'GL**
- **Espessante do leite materno**
- Adicionar a dose recomendada à água fervida e arrefecida, mexer bem e deixar repousar 3 min (para que a solução espesse), oferecer ao bebê diretamente, com uma colher, antes de iniciar a toma do LM; com o leite habitual, este deve estar morno, e após adição do pó deve-se rodar o biberão vigorosamente e depois esperar 7 min para espessar.
- **Espessantes:** Maltodextrina, goma semente de alfarroba

3.4 * Fórmulas Especiais para prematuros (FI-PT) e pós-Alta Hospitalar (FI-PDF)



Fórmulas para Prematuros

Recém-nascido prematuro:

- ❖ Baixa reserva endógena de nutrientes (gordura e glicogénio)
- ❖ Imaturidade fisiológica sistémica
- ❖ Elevada taxa metabólica
- ❖ Maior velocidade de crescimento
- ❖ Condição clínica instável

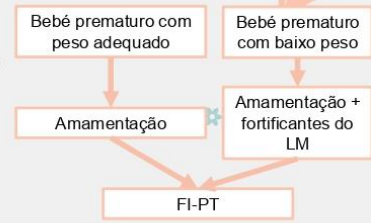
Elevada Densidade energética/calórica	Velocidade de crescimento
Teor proteico mais elevado	Rico em lactoproteínas + taurina
Ganho de gordura progressivo	Garantir a proteção térmica e mecânica
Elevado conteúdo de AG cadeia longa	ARA e DHA importantes desenvolvimento visual

Lactose* : Glicose 60:40 / 50:50

* concentrações de lactase apenas atingem valores máximos próximos das 38-40 semanas de gravidez

Glicose fonte primária de energia para o cérebro; importante para síntese de AG e AA não essenciais.
Lactose efeito prebiótico

* Todas as fórmulas FI-PT existentes no mercado português contêm uma mistura de HC (dextrinomaltose e/ou xarope de glicose), mas com predomínio da lactose.



Fórmulas para Prematuros

Concentrações mais elevadas de vitaminas e minerais, nomeadamente cálcio, fósforo e vitaminas A e D

Nos bebés prematuros é crucial prevenir a sobrecarga de Fe dada a ausência de mecanismos reguladores da excreção deste mineral

Assim que o peso do bebé e a menor necessidade energética o justifique, é importante descontinuar o uso deste tipo de formula em prol das formulas pós-alta hospitalar, caracterizadas por um menor valor energético e proteico.

Fórmula com elevadas concentrações de nutrientes

Composição da flora intestinal é um fator de risco importante

NEC

O risco de NEC é 7x > bebés alimentados por formula vs bebés amamentados

RN-prematuro apresenta uma microbiota intestinal pobre em bactérias benéficas, as bifidobactérias

Enterocolite Necrotizante

A adição de probióticos e prebióticos parece ter um efeito promissor na prevenção desta doença, nomeadamente os prebióticos HMOs

Fórmulas para Prematuros – NAN®



Prematuros – Pós Alta Hospitalar

- > 1,8 kg
- Fonte alimentar única desde o nascimento até aos 6m. A partir dos 6m como parte de uma alimentação diversificada.
- Proteínas do soro de leite **parcialmente** hidrolisadas (melhora digestibilidade e absorção)
- **B. lactis**: Promove o desenvolvimento de uma microbiota saudável
- **LC-PUFAs**: Promovem o desenvolvimento cerebral e visual
- Não é adequado para APLV, intolerância à lactose, galactosemia

Fórmulas para Prematuros – Aptamil®



Desde o Nascimento



Desde o Nascimento até 3m

- Lactentes prematuros de **extremo** baixo peso
- **Adjuvante** ao LM fortificado ou a fórmula para prematuros
- **Proteínas do soro extensamente hidrolisadas**
- Lactentes prematuros de **baixo peso**
- **Suplemento do LM**, com adição de vitaminas e minerais
- **Proteínas do soro e caseínas extensamente hidrolisadas**
- **Predominância de maltodextrina**
- Lactentes prematuros de **baixo peso**: Prematil < 1,8 kg; PDF > 1,8 kg
- **Prematil**: Fonte alimentar única desde o nascimento. **PDF**: Fonte alimentar única até aos 3m corrigidos.
- **Elevado rácio de proteínas** (seroproteínas e caseínas)
- **Fórmulas energeticamente densas**
- **GOS/FOS**

3.5 Fórmulas Especiais Fórmulas sem lactose

Fórmulas sem lactose

- ❖ Lactose é o HC mais abundante no LH
- ❖ Importante na absorção de cálcio e no desenvolvimento da microbiota, funciona como prebiótico.
- ❖ Nas fórmulas sem lactose, esta é substituída por outros HC como dextrinomaltose, galatos ou polímeros de glicose.
- ❖ Estes leites de baixa osmolaridade e boa digestibilidade e absorção destinam-se **apenas aos lactentes com déficit primário de lactase**, portanto, intolerantes a lactose.
- ❖ **Não são adequados para galactosemia!**

Regulamento Delegado 2016/127:

Menção
«sem lactose»

Fórmulas fabricadas a partir de fontes proteicas que não isolados de proteínas de soja, deve ser acompanhada pela menção «impróprio para lactentes com galactosemia».

→ Pode ser aplicada a fórmulas cujo teor de lactose não seja superior a 2,5 mg/100 kJ (10 mg/100 kcal).

Fórmulas s/Lactose – NAN® & Aptamil®



Desde o Nascimento

- Lactose substituída por Xarope de glucose
- Teor proteico composto por proteínas do soro e caseínas
- Contém *L. reuteri*



0-6m

- Lactose substituída por Xarope de glicose + maltodextrina
- Teor total de proteínas são caseínas



3.6

Fórmulas Especiais

Fórmulas com especificações funcionais AO, AC, Conforto

Fórmulas AO, AC e Conforto

Fórmulas AO:

- ❖ **Lactose** é o único HC ou um predomínio de lactose + maltodextrina (efeito prebiótico da lactose)
- ❖ Adição de outros prebióticos, como oligossacarídeos com efeito bifidogénico, e de **fibra** alimentar
 - Promoção da redução da dureza das fezes
- ❖ **Baixo teor de caseína**
- ❖ Elevado teor em **magnésio** (potencial efeito laxante)
- ❖ Elevada osmolaridade (favorece o aumento do teor de água nas fezes)
- ❖ Os triglicerídeos podem ser modificados de forma a obter o ácido palmítico na posição β - do glicerol, tal favorece o amolecimento fecal.

Indicadas no caso de um lactente que apresente < 3 **dejeções/semana e fezes duras** e/ou **defecações dolorosas**

Lípase Pancreática



No LH, 70% do palmitato está na posição β -, o que torna estes AG resistentes à hidrólise pela enzima e, consequentemente, mais facilmente absorvidos, por se manterem unidos ao glicerol.

Fórmulas AO, AC e Conforto

Fórmulas AC e Conforto:

- ❖ Formulas com 100% de lactoproteínas do soro parcialmente hidrolisadas para facilitar a digestão.
- ❖ Redução do teor de lactose e substituição por dextrinomaltose ou por amidos de mais fácil absorção.
 - Reduz o risco de aerocolia resultante da fermentação cólica da lactose não absorvida a nível do intestino delgado) ou por amidos de mais fácil absorção.
- ❖ Adição de prebióticos e probióticos.

Fórmulas AO-AC – NAN®



- Gestão de distúrbios GI, como obstipação, cólicas e regurgitação
- Total 1 como única fonte nutricional
- Total 2 como parte de uma alimentação diversificada
- **Tecnologia OptiPro® HA:** Proteínas do soro de leite parcialmente hidrolisadas (**melhora** digestibilidade e **acelera** o esvaziamento gástrico)
- **Redução do teor de lactose**
- Contém **amido**: agente espessante para prevenir regurgitação
- Contém **GOS/FOS**: melhoram transito intestinal e consistência das fezes
- Contém **L. reuteri**: probióticos para promover uma flora intestinal saudável

Outros produtos- NAN®

VIT D +

Vit D: 400ui

Vit D: 400ui
DHA: 110 mg

Vit D: 400ui
B.Lactis

Quantidade Vit D

Quantidade de DHA

Para bebés nascidos por cesariana + reforço do sistema imunitário

DIARREIA

L.Rhamnosus: 10

SRO

L.Rhamnosus: 10

Concentração alta de L.rhamnosus

SRO RTD

Sabor a morango

OBSTIPAÇÃO

GOS / FOS

Natural e eficaz

Fórmulas AO-AC - Aptamil®



- Nova imagem: substitui "Aptamil Confort"
- Gestão nutricional de distúrbios GI, como obstipação e cólicas
- AO-AC 1 como única fonte nutricional
- AO-AC 2 como parte de uma alimentação diversificada
- **Proteínas do soro hidrolisadas**
- **Redução do teor de lactose:** substituição, em parte, por Xarope glucose
- Contém **β-palmitato**
- Contém **GOS/FOS**

3.7

Fórmulas Especiais

Fórmulas com proteína de soja

Fórmulas com proteína de soja

Gordura de origem totalmente vegetal

Óleos de soja e girassol

Mistura de açúcares, preferencialmente polímeros da glicose como dextrinomaltose e xarope de glicose.

Em Portugal, o HC presente é o xarope de glucose.

Ausência de Lactose

Apenas proteína de soja é utilizada

Fonte proteica de menor valor nutricional: Perfil de aminoácidos **deficiente** em **metionina** e **prolina** e com **menor digestibilidade** quando comparada com a proteína do LV.

Enriquecidas em **ferro, cálcio, zinco, fósforo e selénio** devido ao compromisso da sua biodisponibilidade relacionada com a presença de **fitatos**.

Minerais

04

Casos Clínicos

Caso Clínico - 1

- Maria foi mãe pela 1ª vez trouxe o seu filho, João, de 3 meses, à farmácia. Ela relata que ele está a regurgitar frequentemente após as mamadas, o que a deixa preocupada. O João é alimentado com leite materno e fórmula infantil.

Avaliação inicial

- Averiguar frequência e volume das regurgitações.
- Verificar presença de outros sintomas (perda de peso, irritabilidade, choro excessivo, ou dificuldades respiratórias).

Educação e orientação

- Explicar que a regurgitação é comum em lactentes e muitas vezes não é motivo de preocupação.
- Sugerir **medidas não farmacológicas**:
 - Alimentar em posição vertical e manter o bebé em pé por 20-30 minutos após as mamadas
 - Evitar a super-alimentação
 - Mamadas pequenas, mas frequentes

Recomendações específicas de fórmula

- Explicar que as fórmulas AR são espessadas para reduzir a regurgitação



Caso Clínico - 2

- O Bruno traz sua filha, Ana, de 5 meses, à farmácia. Ele menciona que ela apresentou erupções cutâneas, choro excessivo e diarreia após o consumo de fórmula infantil normal. O pediatra confirmou APLV e recomendou procurar uma fórmula hipoalergénica.

Avaliação inicial

- Averiguar histórico de amamentação (LM vs fórmula)

Educação e orientação

- Explicar o que é a APLV e como as fórmulas HA podem ajudar.
- Informar sobre a importância de evitar proteínas intactas do leite de vaca e como irá ter de proceder no futuro.
- Informar que, em alguns casos, os bebés podem superar a APLV e que a introdução de proteínas de leite de vaca pode ser reavaliada após o 1º ano de vida.

Recomendações específicas de fórmula



05

Conclusão

Nan® mais completa para a primeira fase do desenvolvimento e depois dos 6 meses a Aptamil® vai mais ao encontro das diferentes necessidades em cada fase do crescimento. A Aptamil® apresenta também uma gama mais completa para dar resposta às diferentes situações clínicas

Referências

- <https://www.aptababy.com.pt/> Acessado a 3 Julho 2024
- <https://www.nestlebebe.pt/> Acessado a 3 Julho 2024
- <https://tratadoclinicapediatrica.pt/i-volume/parte-xi-nutricao/leites-e-formulas-infantis/> Acessado a 3 Julho 2024
- <https://eur-lex.europa.eu/PT/legal-content/summary/infant-and-follow-on-formula-composition-and-information.html> Acessado a 3 Julho 2024
- Fórmulas Infantis: indicação, função e constituição. *Acta Portuguesa de Nutrição* **2021**, 27. DOI: 10.21011/apn.2021.2704.
- Carla Rêgo, A. T., Margarida Nazareth, António Guerra. Leites e Fórmulas Infantis: a realidade portuguesa revisitada em 2012. *Acta Pediátrica Portuguesa* **2013**, 44(5), S50-S93.
- *Infant and young child feeding*. World Health Organization (WHO), 2023 [Online]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding> (accessed 10 Julho 2024).
- *Academia Lactação*. [Online]. <https://academiadelactacao.pt/> (accessed 10 Julho 2024).
- Alganabi, M.; Lee, C.; Bindi, E.; Li, B.; Pierro, A. Recent advances in understanding necrotizing enterocolitis. *F1000Research* **2019**, 8. DOI: 10.12688/f1000research.17228.1.
- Autran, C. A.; Kellman, B. P.; Kim, J. H.; Asztalos, E.; Blood, A. B.; Spence, E. C. H.; Patel, A. L.; Hou, J.; Lewis, N. E.; Bode, L. Human milk oligosaccharide composition predicts risk of necrotising enterocolitis in preterm infants. *Gut* **2018**, 67 (6), 1064-1070. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312819.



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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