



# **RELATÓRIO DE ESTÁGIO**

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO  
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**Andreia Pinto da Costa dos Santos Silva**

**M**

2023-2024

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

# **Relatório de Estágio Curricular**

**Andreia Pinto da Costa dos Santos Silva**

**Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho**

janeiro de 2024 a fevereiro de 2024

**Farmácia da Liga, Vila Nova de Gaia**

março de 2024 a julho de 2024

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

Orientador: Professora Doutora Maria Beatriz Vasques Neves Quinaz Garcia  
Guerra Junqueiro

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr<sup>a</sup> Teresa Maria Raposo Lopes

Monitor Farmácia Comunitária: Dr<sup>a</sup> Marta Diogo

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, 12 de setembro de 2024

**Andreia Pinto da Costa dos Santos Silva**

## Resumo

Este relatório descreve as atividades, temas e componentes realizadas ao longo do meu estágio, com duração de seis meses e contempla as atividades desenvolvidas na Farmácia Hospitalar como na Farmácia Comunitária. A primeira parte do documento é referente ao período de estágio realizado em Farmácia Hospitalar na Unidade Local de Saúde de Gaia e Espinho, realizado no período de 15 de janeiro a 1 de março de 2024. Numa primeira fase, foram-me apresentadas as funções multidisciplinares diárias do exercício farmacêutico assim como, uma breve contextualização sobre o hospital e o seu enquadramento na sociedade para fornecer a melhor assistência possível ao doente. Este período serviu para estar mais familiarizada com a integração do serviço Farmacêutico e com as responsabilidades inerentes à profissão do Farmacêutico Hospitalar. O Farmacêutico Hospitalar tem um papel ativo na avaliação e validação das prescrições médicas otimizando as farmacoterapias individuais do doente (analisando os riscos e os benefícios), em contexto de farmácia de ambulatório, na dispensa de medicação e na aquisição e gestão/racionalização de custos, no armazenamento de medicamentos, na farmacovigilância, nos ensaios clínicos, na produção em nutrição parentérica, na manipulação de enzimas e na produção de terapias oncológicas, entre outros. Assim, as atividades apresentadas, “Sistema de Validação Terapêutica e Revisão da Medicação”, “Reação Adversa às imunoglobulinas”, “Explicação da administração de adalimumab para o tratamento de hidrandenite superativa em regime de ambulatório” são referentes a algumas das situações que presenciei neste período. A segunda parte do documento é referente ao período de estágio em Farmácia Comunitária, realizado no período de 4 de março a 13 de julho do ano de 2024, na Farmácia da Liga das Associações de Socorro Mútuo de Vila Nova de Gaia. Inclui uma contextualização sobre a Farmácia, e um cronograma as funções exercidas durante o período de estágio. Além disso, descreve as atividades realizadas durante o estágio, “Hipersensibilidade às tetraciclina”, “Diuréticos e a relação com a hipotensão”, e Diagnóstico da Pitiríase de *Gilbert*”, foram algumas das situações que apareceram no seguimento do atendimento ao público. O relatório aborda ainda dois temas, “Síndrome de Secreção Inapropriada da Hormona Antidiurética (SIADH)” e “Síndrome da colite ulcerosa”, que foram selecionados em conjunto com a orientadora de estágio em Farmácia Comunitária. Os temas desenvolvidos são relevantes para a prática clínica, e que cada vez mais tem surgido casos no quotidiano. Por último, o relatório apresenta uma apreciação final do estágio, assim como uma conclusão global, destacando-o como uma experiência gratificante que contribuiu para a aplicação de conhecimentos científicos adquiridos ao longo desta jornada e também para o crescimento e desenvolvimento de competência pessoais e profissionais essenciais para a atividade farmacêutica.

## **Agradecimentos**

Confesso que regressar à Universidade uma segunda vez, após alguns anos do término da primeira formação, não foi de todo uma tarefa fácil. Porém foi um caminho bonito, onde voltei a descobrir o gosto pela formação, onde ganhei novas amizades, conhecimento e descobertas. Tive que abdicar de muitas outras coisas, mas foi sobretudo a concretização de um sonho há muito desejado e uma realização pessoal que não tem comparação.

Assim, a conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, o culminar de esforço e dedicação, representa uma etapa muito importante na minha vida, que só foi possível pelo apoio e suporte providenciado por aqueles que me são tudo. Portanto, agradeço:

Ao meu marido, por todo o apoio nos momentos em que pensei desistir, pela compreensão, aquando da minha falta de disponibilidade, por vezes limitada pela dedicação a que o curso obriga, e por ser o alicerce da nossa vida neste período. Obrigada por teres alimentado esta minha pequena loucura!

Aos meus pais, por todo o apoio, carinho e conforto, por acreditarem sempre em mim e por festejarem comigo todas as conquistas.

Aos meus amigos, por tornarem este percurso mais leve e por todos os momentos especiais que partilhamos.

À Professora Doutora Beatriz Junqueiro, a minha orientadora, agradeço pelo apoio e disponibilidade no decorrer do estágio curricular.

A todos os professores, colegas, equipa do hospital e equipa da farmácia, pelos ensinamentos, sabedoria e conselhos transmitidos.

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto que me permitiu a realização de um sonho à muito desejado e me concedeu as bases e ferramentas necessárias para iniciar o meu percurso profissional.

A todos, obrigado!

Nunca é tarde para realizarmos os nossos sonhos!

## Índice geral

|                                                                                                     |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Declaração de Integridade .....                                                                     | iii  |
| Resumo .....                                                                                        | iv   |
| Agradecimentos .....                                                                                | v    |
| Índice geral .....                                                                                  | vi   |
| Índice de Tabelas .....                                                                             | vii  |
| Índice de Figuras .....                                                                             | vii  |
| Índice de Anexos .....                                                                              | vii  |
| Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos .....                                                     | viii |
| Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular .....                             | 1    |
| SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar .....                                                                | 1    |
| 1-Contextualização do estágio curricular .....                                                      | 1    |
| 2-Cronograma e sua explicação .....                                                                 | 2    |
| 3-Exemplo de atividades desenvolvidas .....                                                         | 4    |
| SECÇÃO B – Farmácia Comunitária .....                                                               | 10   |
| 1-Contextualização do estágio curricular .....                                                      | 10   |
| 2-Cronograma e sua explicação .....                                                                 | 11   |
| 3-Exemplo de atividades desenvolvidas .....                                                         | 13   |
| PARTE 2 – Temas de desenvolvimento .....                                                            | 19   |
| Tema 1 – Síndrome da Secreção Inapropriada da Hormona Antidiurética .....                           | 19   |
| 1.1 – Introdução .....                                                                              | 19   |
| 1.2 – Abordagens Terapêuticas no tratamento da Secreção Inapropriada da Hormona Antidiurética ..... | 26   |
| 1.3 – Conclusão .....                                                                               | 28   |
| Tema 2 – Síndrome da colite ulcerosa e terapêuticas .....                                           | 29   |
| 2.1– Introdução .....                                                                               | 29   |
| 2.2 – Abordagens Terapêuticas no tratamento da colite ulcerosa .....                                | 33   |
| 2.3 – Conclusão .....                                                                               | 38   |
| Conclusão global .....                                                                              | 39   |
| Bibliografia .....                                                                                  | 40   |

## Índice de Tabelas

|                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1</b> - Cronograma das atividades desenvolvidas durante o período de 15 de janeiro a 1 de março de 2024. .... | 2  |
| <b>Tabela 2</b> – Prescrição Terapêutica dos Medicamentos a Distribuir (Exemplo).....                                   | 5  |
| <b>Tabela 3</b> - Cronograma das atividades desenvolvidas durante o período de 4 de março a 13 de julho de 2024. ....   | 11 |

## Índice de Figuras

|                                                                                                                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1</b> – Grupos terapêuticos disponíveis para o tratamento da Doença Inflamatória Intestinal (adaptado da ref. (144)).....                                                      | 33 |
| <b>Figura 2</b> - Abordagem do tratamento recomendado para a colite ulcerosa, com base na gravidade e extensão da doença. (5-ASA = ácido 5-aminossalicílico) (Adaptado da ref. 116)..... | 34 |
| <b>Figura 3</b> – Estrutura química da sulfassalazina. (Adaptado da ref. 145). ....                                                                                                      | 34 |
| <b>Figura 4</b> – Estrutura dos anti-TNF- $\alpha$ . Retirada da ref. (156).....                                                                                                         | 35 |
| <b>Figura 5</b> - Mecanismo de ação do vedolizumab. (Ref. retirada de (160)).....                                                                                                        | 36 |
| <b>Figura 6</b> – Mecanismo de ação do ustekinumab. (Retirado da ref. (163)). ....                                                                                                       | 36 |

## Índice de Anexos

|                                                                                                                                                          |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Anexo 1</b> – Anexo x .....                                                                                                                           | 52 |
| <b>Anexo 2</b> – Exemplo de Notificação de uma Reação Adversa .....                                                                                      | 53 |
| <b>Anexo 3</b> - Prescrição médica da nutrição parentérica para recém-nascido .....                                                                      | 56 |
| <b>Anexo 4</b> – Preparação de Manipulado .....                                                                                                          | 57 |
| <b>Anexo 5</b> – Rótulo da preparação de Manipulado.....                                                                                                 | 60 |
| <b>Anexo 6</b> – Apresentação à equipa da Farmácia da Liga do tema de desenvolvimento “Síndrome da Secreção Inapropriada da Hormona Antidiurética” ..... | 61 |

## Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

|                 |                                                                          |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>ADH</b>      | Hormona Antidiurética                                                    |
| <b>AQP1</b>     | Aquaporinas Tipo 1                                                       |
| <b>AQP2</b>     | Aquaporinas Tipo 2                                                       |
| <b>ASUC</b>     | <i>Acute Severe Ulcerative Colite</i>                                    |
| <b>AVP</b>      | Arginina Vasopressina                                                    |
| <b>DIDDU</b>    | Distribuição Individual Diária da Dose Unitária                          |
| <b>IDP</b>      | Imunodeficiências Primárias                                              |
| <b>IgG</b>      | Imunoglobulina G                                                         |
| <b>IL</b>       | Interleucina                                                             |
| <b>JAK</b>      | <i>Janus Kinases</i>                                                     |
| <b>JAK-STAT</b> | <i>Janus Kinase - Signal Transducers and Activators of Transcription</i> |
| <b>MNSRM</b>    | Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica                               |
| <b>MSRM</b>     | Medicamentos Sujeitos a Receita Médica                                   |
| <b>NF-KB</b>    | Fator de Transcrição-kB                                                  |
| <b>RCM</b>      | Resumo das Características do Medicamento                                |
| <b>SGLT2</b>    | Co-Transportador 2 de Sódio-Glucose                                      |
| <b>SIAD</b>     | Síndrome de Antidiurese Inapropriada                                     |
| <b>SIADH</b>    | Síndrome da Secreção Inapropriada da Hormona Antidiurética               |
| <b>SII</b>      | Síndrome do Intestino Irritável                                          |
| <b>SPF</b>      | <i>Sun Protection Factor</i>                                             |
| <b>S1P1</b>     | Esfingosina-1-Fosfato                                                    |
| <b>TLR</b>      | Recetores Toll-Like                                                      |
| <b>TNF</b>      | Fator de Necrose Tumoral                                                 |
| <b>UT-A1S</b>   | Transportadores de ureia                                                 |
| <b>RV2</b>      | Recetor V2 da Vasopressina                                               |
| <b>5-ASA</b>    | Ácido 5-Aminossalicílico                                                 |

## **Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular**

### **SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar**

#### **1-Contextualização do estágio curricular**

O estágio em farmácia hospitalar decorreu no Serviço Farmacêutico Hospitalar da Unidade Local de Saúde de Gaia e Espinho, no período de 15 de janeiro a 1 de março de 2024, sob orientação da Farmacêutica, Dr<sup>a</sup> Teresa Lopes. Ao longo do estágio tive a oportunidade de passar pelos diversos departamentos dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares onde fui instruída e acompanhada por toda a equipa multidisciplinar deste serviço, percebendo todo o circuito do medicamento e qual a intervenção do farmacêutico hospitalar para a contribuição da melhoria na saúde do doente.

##### **1.1 - Unidade Local de Saúde de Gaia e Espinho**

A Unidade Local de Saúde de Gaia e Espinho é um hospital Central da região entre o Sul do rio Douro e o norte do rio Vouga de Portugal, que presta cuidados de saúde diferenciados, aos Concelhos de Vila Nova de Gaia e Espinho. É constituído pelo Centro de Reabilitação do Norte, situado na zona de Valadares e por 3 unidades distribuídas pelos 2 concelhos: a Unidade I, também conhecida pelo “antigo Hospital Eduardo Santos Silva”, localizada no Monte da Virgem, em Vila Nova de Gaia, concentra as especialidades Médico-Cirúrgicas, o Serviço de Urgência Polivalente, o Hospital de Dia, o Pavilhão de Ambulatório, os Ensaios Clínicos, entre outros; a Unidade II, também conhecida pelo antigo Hospital Comendador Manuel Moreira de Barros, situado na Rua Francisco Sá Carneiro, perto do edifício da Câmara Municipal de Vila Nova de Gaia; a Unidade III, também conhecida pelo antigo Hospital Nossa Senhora da Ajuda, situada junto ao Centro de Saúde de Espinho (1).

##### **1.2 - Serviço Farmacêutico Hospitalar**

O Decreto-Lei 44 204 de 2 de fevereiro de 1962 regula o Serviços Farmacêuticos Hospitalares, constituindo uma estrutura importante nos cuidados de saúde dispensados em meio hospitalar e segundo as disposições gerais, no artigo 1º, “*designa-se por farmácia hospitalar, o conjunto de atividade farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados para colaborar nas funções de assistência que pertencem a esses organismos e serviços e promover a ação de investigação científica e de ensino que lhes couber*” (2). A Direção do Serviço é assegurada pela Dr<sup>a</sup> Luísa Rocha, sendo a equipa constituída por Farmacêuticos, Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica, Assistentes Técnicos e Assistentes Operacionais que juntos reúnem as condições para cumprir o manual de boas Práticas de Farmácia Hospitalar (3).

## 2-Cronograma e sua explicação

O planeamento das atividades desenvolvidas, esquematizados na tabela 1, ficou ao cargo da minha orientadora de estágio, e foi elaborado segundo as diretrizes descritas no Manual da Farmácia Hospitalar emitido pela Ordem dos farmacêuticos (3).

**Tabela 1** - Cronograma das atividades desenvolvidas durante o período de 15 de janeiro a 1 de março de 2024.

| Atividades                | Períodos de estágio Hospitalar |                    |                                |                    |                      |                      |                              |
|---------------------------|--------------------------------|--------------------|--------------------------------|--------------------|----------------------|----------------------|------------------------------|
|                           | Semana 1                       | Semana 2           | Semana 3                       | Semana 4           | Semana 5             | Semana 6             | Semana 7                     |
|                           | 15 a 19 de janeiro             | 22 a 26 de janeiro | 29 de janeiro a 2 de fevereiro | 5 a 9 de fevereiro | 12 a 16 de fevereiro | 19 a 23 de fevereiro | 26 de fevereiro a 1 de março |
| Dose unitária DIDDU       |                                |                    |                                |                    |                      |                      |                              |
| Distribuição Clássica     |                                |                    |                                |                    |                      |                      |                              |
| CRN                       |                                |                    |                                |                    |                      |                      |                              |
| Nutrição Parentérica      |                                |                    |                                |                    |                      |                      |                              |
| Farmácia de Ambulatório   |                                |                    |                                |                    |                      |                      |                              |
| Ensaio Clínicos           |                                |                    |                                |                    |                      |                      |                              |
| Citotóxicos               |                                |                    |                                |                    |                      |                      |                              |
| Processos Administrativos |                                |                    |                                |                    |                      |                      |                              |
| Pesquisa e Relatório      |                                |                    |                                |                    |                      |                      |                              |

O meu estágio na Unidade Local de Saúde de Gaia e Espinho teve a duração de 1 mês e meio, durante o qual fui adquirindo as competências polivalentes que aprazem a profissão. O meu percurso iniciou-se na Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU), onde pude observar a validação das prescrições médicas, através do programa informatizado “Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento”, elaborado e otimizado pela GLINTT®. Este departamento é da exclusiva responsabilidade do farmacêutico, enaltecendo o seu papel ativo na clínica, detetando possíveis erros, sobre/ sub dosagens ou interações medicamentosas. Sempre que se justificar, o farmacêutico entra em contacto com o médico prescriptor para reavaliar a terapêutica prescrita. Para completar esta análise o farmacêutico dispõe ainda de outras ferramentas que o auxiliam na tomada de decisão, nomeadamente, a consulta de Resumo das Características do Medicamento (RCM) no Infomed. Adicionalmente, o farmacêutico tem acesso à plataforma SClínico que lhe permite analisar todo o percurso/ historial clínico do doente. Durante esta semana pude ainda participar na preparação de malas com a Distribuição Individual Diária da Dose Unitária para

os doentes dos diversos serviços. Na minha segunda semana, passei pela Distribuição Clássica, e Preparação e Arrumação de Armazéns Avançados. Percorri os armazéns dos diferentes serviços da Unidade Local de Saúde de Gaia e Espinho, onde colaborei com os Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica e com os Assistentes Operacionais. Estive ainda presente nos Circuitos Especiais de medicamentos (hemoderivados, benzodiazepinas e estupefacientes) participando na dispensa destes. A dispensa de hemoderivados e estupefacientes é realizada de acordo com o Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro 60 (4). A prescrição de hemoderivados é realizada manualmente, pelo médico prescritor, através do preenchimento do Modelo nº 1804 da Imprensa Nacional-Casa da Moeda. O farmacêutico valida esta prescrição, fornece o hemoderivado em questão confirmando o nº de Certificado Oficial Europeu de Libertação de Lote (CAUL) emitido pelo Infarmed. O original deste documento fica arquivado no Serviço Farmacêutico sendo o duplicado enviado juntamente com o hemoderivado para o serviço onde se encontra o doente. Neste duplicado é efetuado o registo de administração do hemoderivado (pela equipa de enfermagem), sendo este documento arquivado no processo do doente. A prescrição de Estupefacientes e psicotrópicos é realizada pelo preenchimento do Modelo Nº 1509 do INCM, obrigando à verificação do Anexo X, identificado no Anexo 1. Na terceira semana, continuei nos circuitos especiais, tive uma breve explicação sobre Processos Administrativos e Comissões Técnicas, e terminei a semana no CRN. No CRN, fiquei a conhecer o funcionamento da farmácia satélite localizada neste centro de reabilitação, que é uma referência na prestação de cuidados de saúde no âmbito da medicina física e reabilitação na região norte, realizei processos de validação de prescrição com supervisão, preparei malas de DDDU, distribuí hemoderivados, benzodiazepinas e estupefacientes. A quarta semana foi toda dedicada à Nutrição Parentérica de adultos e neonatais, à preparação de formulações estéreis e não-estéreis e à reembalagem. No anexo 3 encontra-se um exemplar de uma prescrição médica da nutrição parentérica para recém-nascido. Participei na aditivação de bolsas tricompartimentadas com vitaminas e oligoelementos e de bolsas mais específicas (individualizadas) para o serviço de Neonatologia. A quinta semana foi dedicada à farmácia de ambulatório, onde pude acompanhar a dispensa e a distribuição de medicamentos para o Hospital de Dia, assegurar a monitorização da terapêutica e promover o uso racional do medicamento. A sexta semana foi repartida pelos Ensaios Clínicos e pela Farmácia de Oncologia. Presenciei e acompanhei o dia-a-dia de um farmacêutico nestes setores. A última semana iniciou-se na farmácia de Oncologia, seguida de uma breve explicação pelo serviço de Aquisições e Aprovisionamento, e também pelo serviço de obtenção de uma Autorização de Utilização Excecional. Os dois últimos dias foram dedicados à pesquisa de informação para a elaboração do relatório.

### 3-Exemplo de atividades desenvolvidas

#### Atividade 1 | Sistema de Validação Terapêutica e Revisão da Medicação

**Contextualização:** A validação farmacêutica é o processo pelo qual o farmacêutico confirma a revisão da prescrição médica, estando enquadrada num fluxograma definido pela entidade. Se estiver em conformidade segue para a Distribuição Individual Diária da Dose Unitária onde os Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica geram os mapas de distribuição. Caso não esteja em conformidade, o farmacêutico intervém (comunica com o médico ou consulta o historial clínico do utente pela plataforma SClínico e faz a alteração). Durante a semana em que estive na validação foram várias as situações em que presenciei algumas anormalidades nas prescrições e onde pude intervir.

**Desenvolvimento:** Existem ainda algumas particularidades, que carecem de especial atenção na validação. Alguns medicamentos necessitam de calendarização, como é o caso dos antibióticos, domperidona, metoclopramida, epoetinas e filgastrim. No caso de ser prescrito piperaciclina + tazobactam é necessário inserir *“Água para preparações injetáveis Sol inj Fr 50 ml NEsp”*. Medicamentos em SOS só são enviados para os serviços se não houver stock nessa área. A Dexametasona injetável como é um medicamento de frio existe em quase todos os serviços, não devendo ser enviado na dose unitária. Comprimidos que, de acordo com RCM, não são fracionáveis não devem ser partidos. Existem ainda alguns medicamentos que carecem de autorizações especiais de diversas comissões, nomeadamente, Comissão de feridas, Comissão de Farmácia e Terapêutica, Comissão de Infecção que disponibiliza uma listagem de Antibióticos autorizados pelo Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos, Comissão Ética para a Saúde, Conselho de Administração, entre outras (5,6).

Seguem alguns exemplos das intervenções realizadas nessa semana, nomeadamente, ao nível da falta de calendarização de alguns medicamentos;

- Os antibióticos devem estar calendarizados pela equipa médica, mas caso não se verifique, os farmacêuticos devem calendarizar para um máximo de 7 dias, salvo situações que apresentem uma justificação validada pela Comissão farmácia e terapêutica.

- A metoclopramida (antiemético) deve ser calendarizada e limitada a situações agudas para um máximo de 5 dias. Segundo a circular informativa N.º 183/CD/8.1.7, estes medicamentos não devem ser utilizados como adjuvante em procedimentos cirúrgicos ou radiológicos nem em situações crónicas (7). A metoclopramida é antagonista dos recetores dopaminérgicos e agonista dos recetores serotoninérgicos, portanto, o seu uso continuado tem riscos neurológicos, manifestando-se com sintomas extrapiramidais (7).

- A domperidona (antidopaminérgico, do grupo dos "modificadores da motilidade gastrointestinal") deve ser utilizada no menor período de tempo possível e na dose mínima eficaz, sendo que a calendarização não deve exceder a duração máxima de 1 semana (8). A domperidona não atravessa tão facilmente a barreira hematoencefálica como a metoclopramida, mas os riscos associados, referem-se ao prolongamento do intervalo QT e arritmias cardíacas.

Para além destas pequenas intervenções, outra das atividades a que me propus nesta área foi analisar uma prescrição mais específica e completa, como exemplificado na Tabela 2, no fundo, foi fazer uma Revisão da Medicação (RM) a fim de detetar possíveis incoerências ou interações.

**Tabela 2** – Prescrição Terapêutica dos Medicamentos a Distribuir (Exemplo).

| Medicamento             | Forma Farmacêutica     | Via de Administração | Dose  | Frequência | Q <sup>td</sup> |
|-------------------------|------------------------|----------------------|-------|------------|-----------------|
| Anastrozol 1mg          | Comprimido             | Oral                 | 1mg   | 1id        | 1               |
| Cefazolina 1000 mg      | Solução Injetável      | IV                   | 1g    | 8/8h       | 3               |
| Ceterolac 30mg/1ml      | Solução Injetável      | IV                   | 30mg  | 8/8h       | 3               |
| Metamizol mg 2000mg/5ml | Solução Injetável      | IV                   | 2g    | SOS até 2  | 2               |
| Metoclopramida 10mg/2ml | Solução Injetável      | IV                   | 10mg  | SOS até 3  | 3               |
| Morfina 10 mg/1 ml      | Solução Injetável      | IV SC                | 2mg   | SOS até 8  | 8               |
| Panatoprazol 40 mg      | Pó para Sol. Injetável | IV                   | 40mg  | 1id        | 1               |
| Paracetamol 10mg/ml     | Solução Injetável      | IV                   | 1g    | 8/8h       | 3               |
| Tramadol 100 mg/ 2 ml   | Solução Injetável      | IV                   | 100mg | 2id        | 2               |

Analisando muito rapidamente, esta prescrição, o anastrozol, é um inibidor da aromatase, cefazolina, antibiótico de 1ª geração das cefalosporinas, ceterolac, anti-inflamatório-não-esteróide, metamizol, analgésico e antipirético, pantoprazol, inibidor da bomba de prótons, paracetamol, analgésico e antipirético, tramadol e morfina são opióides, depressores do sistema nervoso central.

Consultei os RCMs dos diferentes medicamentos e utilizei ferramentas de deteção de interações, tais como: Drugs.com e Medscape para verificar possíveis interações (tramadol vs metoclopramida ou tramadol vs morfina). Nesta análise encontrei duas interações graves que exigem especial atenção: Embora pouco frequentes, a combinação de tramadol com metoclopramida ou com a morfina pode levar ao aumento de convulsões, especialmente se se tratar de um idoso, se tiver histórico, ou se tiver alguma condição que afete o sistema nervoso central (9). O uso combinado pode resultar numa sedação excessiva, sonolência e depressão respiratória. Portanto, se for necessário ativar o seu uso de S.O.S, suspender o tramadol.

**Conclusão:** Por definição de ato farmacêutico, durante o Plano Terapêutico devem ser despistados erros e incongruências, deve ser garantido o princípio da necessidade, da efetividade e da segurança (interações medicamentosas e contraindicações) na terapia não farmacológica e farmacológica, aliado à política de gestão do medicamento integrada na instituição (6).

## Atividade 2 | Reação Adversa à terapêutica de substituição de Imunoglobulinas

**Contextualização:** As Imunodeficiências Primárias (IDP) correspondem a um grupo heterogêneo de doenças que têm como traço comum o fato de serem de transmissão genética, ou seja, hereditárias. São causadas por mais de 400 distúrbios intrínsecos do sistema imunológico, levando os indivíduos que as expressam a terem uma maior suscetibilidade a infecções, bem como a uma maior incidência de doenças autoimunes e neoplásicas (10, 11). Um dos grandes avanços terapêuticos no tratamento de pacientes com deficiência em anticorpos foi o desenvolvimento de preparações de Imunoglobulinas Intravenosas líquidas. O desenvolvimento Imunoglobulinas Intravenosas líquidas eficazes e seguras representou um grande avanço terapêutico no tratamento de pacientes com deficiências de anticorpos (12, 13). Deste modo, o *flebogamma* 5% tem sido amplamente utilizado no tratamento das imunodeficiência (12, 13). O preenchimento do documento de notificação de uma Reação Adversa encontra-se identificado no Anexo 2.

**Desenvolvimento:** As IDP afetam o sistema imunitário, afetando um ou mais componentes do sistema imunitário (11). Em 1952, *Bruton*, (14), relatou a primeira IDP (agammaglobulinemia ligada ao cromossoma X ), desde então, muitos outros mutações ou desordens genéticas e síndromes clínicos tem vindo a ser caracterizados. Atualmente aproximadamente mais de uma centena de IDPs já foram descritas, com a identificação de mais de 120 genes envolvidos (11), tendo este número uma inevitável tendência crescente, muito em parte, devido à evolução do conhecimento sobre o funcionamento do sistema imunológico (15).

A primeira etapa para o diagnóstico das IDPs é o reconhecimento, sendo que o espectro clínico é muito heterogêneo e amplo. Portanto, a primeira fase consiste na obtenção do historial clínico detalhado do doente, com especial atenção nas infecções manifestadas, quanto à sua gravidade, frequência, microrganismos responsáveis, órgãos ou sistemas atingidos, resposta ao tratamento, complicações e sequelas (11). Usualmente, as manifestações clínicas iniciam-se na infância embora algumas possam iniciar-se mais tarde, dessa forma as IDPs não são doenças restritas à faixa etária pediátrica (16). A identificação destes doentes e um diagnóstico precoce trazem vantagens para o prognóstico, permitindo um tratamento mais específico e profilático a fim de manter a doença minimamente controlada evitando ou retardando complicações (15).

A distribuição e prevalência das IDPs foram demonstradas em estudos epidemiológicos, havendo uma grande variação racial e geográfica, sendo que vários fatores, como a raça, o sexo, e a consanguinidade, podem alterar as estimativas habitualmente descritas (17). Os fenótipos clínicos derivados de um genótipo podem ser muito variados, portanto, a relação entre eles não é linear, mas sim uma complexa expressão de incorreções moleculares reguladas por fatores endógenos e

exógenos (11). As IDP são classificadas de acordo com o componente do sistema imunitário que está deficiente, ausente ou defeituoso: Imunidade humoral (defeitos nos linfócitos B), Imunidade celular (defeitos nos linfócitos T), Imunidade humoral e celular combinada (defeitos nos linfócitos B e T), Células fagocíticas (comprometem a capacidade fagocitária dos monócitos, macrófagos e granulócitos, como os neutrófilos e os eosinófilos), proteínas do sistema complemento (18). Sendo que o distúrbio mais comum corresponde ao defeito nas células B, nomeadamente, à deficiência seletiva de Imunoglobulina A (16), tratando-se de uma imunodeficiência em anticorpos, com níveis normais das restantes imunoglobulina. O tratamento de eleição e a melhor profilaxia é a terapia de substituição com gamaglobulina, que consiste em administrar ao doente um concentrado da Imunoglobulina de forma a capacitar o sistema imunitário para uma resposta adequada aos agentes infecciosos (11).

A *flebogamma*® DIF 50 mg/ml é uma solução para perfusão, obtida pela purificação do plasma de doadores saudáveis. Ela contém cerca de 50 mg de imunoglobulina humana normal das quais, pelo menos 97% é Imunoglobulina G (IgG) (19). Agamaglobulinemia congénita, hipogamaglobulinémia, Imunodeficiência variável comum, Imunodeficiência combinada grave e Síndrome de Wiskott Aldrich são Síndromes de Imunodeficiência Primária indicadas para esta para terapêutica de substituição (12, 13, 19).

Contudo, podem ocorrer reações adversas com este tratamento, sendo que, segundo *Berger* (13), as mais comuns são dor de cabeça, febre, reações no local da injeção, diarreia e calafrios.

Durante o meu estágio na Unidade Local de Saúde de Gaia e Espinho foram reportados 3 casos de reação adversa à administração de *flebogamma*®. Apesar de os critérios da gravidade dos utentes em questão não serem clinicamente graves, as medidas tomadas foram a suspensão da administração para todos eles.

Esta comunicação é feita no Portal do Infarmed que analisa e determina a gravidade e a relevância. Verifica a relação causal entre o medicamento e a reação. Avalia o seu impacto na saúde publica. Confirma se a reação já conhecida e se está mencionada na bula do medicamento. Partilha os dados da reação adversa com a Rede Europeia de medicamentos, com a Agência Europeia do Medicamento e também faz o registo na Organização Mundial de Saúde (20).

**Conclusão:** Alguns fatores podem predispor a reações sistémicas como a presença de infeções, a fase inicial do tratamento ou o reinício após uma pausa mais prolongada, a substituição de uma “marca” de gamaglobulina por outra, o uso de alta concentração ou uma infusão demasiado rápida ou até mesmo algum problema relacionado com o lote.

### **Atividade 3 | Explicação da administração de adalimumab para o tratamento de Hidradenite supurativa em regime de ambulatório**

**Contextualização:** Na semana em que estive na área de Ambulatório do Serviço Farmacêutico foram vários os medicamentos dispensados para as mais diversas patologias. Contudo, vou destacar uma delas que foi a Hidradenite Supurativa ou acne inversa, por se tratar de uma patologia menos comum, mas igualmente dolorosa, inserida nos regimes excepcionais de comparticipação. Os regimes excepcionais de comparticipação possuem algumas condicionantes específicas quanto à prescrição, como por exemplo, a forma como é feita a prescrição, a especialidade clínica do médico que a prescreve, a patologia ou mesmo o grupo de doentes (21). Os medicamentos para a Hidradenite supurativa, são referidos na Portaria n.º 38/2017, de 26 de janeiro, para dispensa em Farmácia hospitalar, com 100% de comparticipação. No anexo I, a que se refere o artigo 2º da presente portaria, o adalimumab é a terapia autorizada para dispensa.

**Desenvolvimento:** A Hidradenite Supurativa é uma doença inflamatória crónica da pele. É caracterizada por ter algumas recidivas e por apresentar manifestações cutâneas, como abscessos e nódulos inflamatórios na pele, principalmente, nas áreas ricas em glândulas apócrinas (que são glândulas sudoríparas). Estas lesões podem evoluir para fístulas supurativas e úlceras com eliminação de pus e cicatrizes. Maioritariamente localizadas nas virilhas, nas axilas e nas pregas infra mamárias na mulher e nas nádegas e região perianal no caso dos homens. Com as sucessivas crises, associa-se a diversas comorbilidades, tendo um impacto muito significativo na qualidade de vida dos doentes. Muitas vezes esta patologia é sub diagnosticada, pelo que é fundamental adotar uma perspetiva holística e multidisciplinar na gestão destes doentes (22). Esta patologia mostra um viés de género significativo com três vezes mais ocorrência nas mulheres, sendo que os 20 anos é a idade mais comum para o aparecimento dos primeiros sinais (23). A etiologia da Hidradenite Supurativa é multifatorial, abrange, possivelmente, fatores genéticos e ambientais, estilo de vida, estado hormonal e microbioma, não sendo ainda totalmente explícita, mas que perpetua pela ativação das imunidade inata e imunidade adaptativa (24). As células residentes do sistema imunitário inato, como os macrófagos, libertam citocinas pró-inflamatórias, do tipo IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$  e TNF e as células do sistema imunológico adaptativo, como os linfócitos *T helper* do tipo 1 secretam citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas IL-1 e IL-17 e o TNF no sentido de ativar as outras células do sistema imunitário presentes nos tecidos, aumentando ainda mais a infiltração e permeabilização, a resposta inflamatória e a indução da inflamação ao libertar substâncias que promovem a resposta inflamatória. Ao contrário de outros tipos de inflamação, especialmente, as agudas em que o processo inflamatório é uma resposta temporária e autolimitada, que após eliminada a causa tende a resolver-se com reparação completa dos tecidos sem danos

permanentes, a inflamação na Hidradenite Supurativa, crônica e recorrente, eventualmente resulta numa extensa formação de pús, destruição progressivas dos tecidos e desenvolvimento de cicatriz (24). Tal como acontece com a maioria das doenças inflamatórias crônicas, existe uma predisposição genética a fatores externos ou de estilo de vida. Além disso, as famílias com esta condição parecem exibir uma mutação autossômica (herdam apenas 1 cópia) dominante no gene do complexo  $\gamma$ -secretase (23). Além disso, A Hidradenite Supurativa pode associar-se a várias comorbidades, são muito frequentes o excesso de peso/obesidade e historial de tabagismo (22). A escolha terapêutica depende do estadió da patologia, sendo que, por regra, a terapia tópica é preferida para o estádio 1, com tratamentos sistêmicos prescritos com base na extensão das lesões. Os tratamentos médicos disponíveis, incluem antibióticos, anti-inflamatórios, agentes imunossupressores, toxina botulínica, isotretinoína e antiandrogênios. Em casos graves, a cirurgia pode ser necessária para remover as áreas afetadas (20; 21). O adalimumab a cada duas semanas, por via subcutâneo e após esquema de indução, é atualmente a terapêutica biológica de primeira escolha, e a única formalmente aprovada na Hidradenite Supurativa moderada a grave após falência de tratamento convencional (22). O adalimumab, não cura, mas ajuda a reduzir a inflamação, a aliviar a dor e a diminuir a formação de nódulos e abscessos, melhorando a qualidade de vida dos utentes ao reduzir a frequência e a gravidade dos surtos. O adalimumab, é um anticorpo monoclonal recombinante humano produzido nas células do hamster chinês. Vai atuar por ligação específica ao TNF. Esta ligação vai neutralizar a função biológica do TNF, pois vai bloquear a interação do TNF com os respetivos locais de ligação ao recetor, nomeadamente o p55 e o p75 da superfície celular (25). O adalimumab é administrado por injeção subcutânea, geralmente por prega e com auxílio de caneta de injeção. A caneta deve inserir-se na pele com um ângulo de 45 a 90 graus. As áreas comuns são o abdômen (evitar a área de 5 cm à volta do umbigo), as coxas, ou nádegas. Deve haver uma rotação dos locais para evitar irritação ou danos na pele, para minimizar o risco de lipodistrofia. Antes de começar, lavar bem as mãos, reunir o material, certificar-se que a caneta tem a dose correta, escolher o local de administração e desinfetar a área. No final, descartar os materiais para recipiente adequado para materiais cortoperfurantes.

**Conclusão:** Embora a Hidradenite Supurativa seja difícil de tratar e curar, os tratamentos atualmente disponíveis são direcionados para as lesões e sintomas associados. De acordo com *Tchero et al.*, que apresenta uma revisão baseada em evidência das terapêuticas disponíveis, os tratamentos mais recomendados para hidradenite supurativa incluem o adalimumab e a laserterapia. Sendo que a cirurgia é a primeira escolha para doença intratável que se apresenta nos estádios finais. A análise evidenciou ainda que o adalimumab é eficaz quando administrado semanalmente, em vez de a cada duas semanas (23).

## SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

### 1-Contextualização do estágio curricular

O estágio em farmácia comunitária decorreu na Farmácia da Liga das Associações de Socorro Mútuo de Vila Nova de Gaia, no período de 4 de março a 13 de julho do ano de 2024, sob orientação da Dr<sup>a</sup> Marta Diogo. Ao longo do estágio tive a oportunidade de realizar diversas tarefas inerentes ao dia-a-dia de um farmacêutico comunitário tentando contribuir para a melhoria na saúde do utente. Na farmácia da Liga, a equipa mostrou-se sempre disponível para partilhar as suas experiências e ensinamentos sempre que surgisse alguma dúvida. A equipa é constituída por farmacêuticos, técnicos de farmácia e técnicos auxiliares de farmácia, sendo que a diretora técnica, a Dr.<sup>a</sup> Ana Rita Miranda partilha parte do seu trabalho com 3 farmacêuticas adjuntas. Em conjunto todos trabalham para manterem o bom funcionamento da farmácia, tendo as suas tarefas específicas, nomeadamente, ao nível das áreas de gestão de encomendas e aprovisionamento, áreas de apoio ao cliente, áreas de organização e reposição de lineares, organização de armazém e limpeza.

A nível geográfico, a farmácia encontra-se localizada na Rua do Marquês Sá da Bandeira nº344, 4400-217, Vila Nova de Gaia partilhando as suas instalações com a Ótica da Liga, com a Clínica da Liga e com a Clínica de Estética e Medicina Integrativa da Liga, oferecendo à farmácia um público-alvo bastante amplo, com um grande leque de faixas etárias e também de contextos socioeconómicos diversificados. É bastante centralizada, bem no centro de Vila Nova de Gaia, convenientemente localizada próxima a uma excelente rede de transporte público, situando-se perto de zonas de comércio, de residências, de postos de trabalho e de postos de ensino, assim como, do centro de saúde de Mafamude/Soares dos Reis, e de um lar de 3<sup>a</sup> idade, fundamentando a elevada afluência desta.

A farmácia dispõe de serviços farmacêuticos, como medição de glicemia, colesterol e triglicérideos e de pressão arterial em gabinete próprio. Semanalmente, decorrem neste mesmo gabinete, consultas de nutrição realizadas por uma nutricionista. Dispõe ainda de um laboratório reservado à Preparação e manipulação de medicamentos. Tem loja *on-line* e serviço de pick-up e ainda um serviço de *farmadrive*. Está equipada com sistema robotizado de grandes dimensões para responder à elevada afluência de utentes, garantindo um aumento da produtividade e da qualidade dos serviços dispensados. A formação continua dos profissionais que integram a equipa, aliada a esta evolução tecnológica contribui para uma melhoria no foco e cuidado personalizado do utente.

## 2-Cronograma e sua explicação

Na Tabela 3, encontra-se o planeamento das atividades desenvolvidas ao longo do meu estágio em farmácia comunitária.

**Tabela 3** - Cronograma das atividades desenvolvidas durante o período de 4 de março a 13 de julho de 2024.

| Atividades                                                                | Março | Abril | Maio | Junho | Julho |
|---------------------------------------------------------------------------|-------|-------|------|-------|-------|
| Separação de encomendas para o site <i>on-line</i> .                      |       |       |      |       |       |
| Gestão de stock e reposição de lineares                                   |       |       |      |       |       |
| Receção e conferência de encomendas.                                      |       |       |      |       |       |
| Observação de atendimento.                                                |       |       |      |       |       |
| Atendimento com supervisão, dispensa de produtos de saúde e medicamentos. |       |       |      |       |       |
| Atendimento autónomo, dispensa de produtos de saúde e medicamentos.       |       |       |      |       |       |
| Medição de parâmetros bioquímicos.                                        |       |       |      |       |       |
| Devoluções e regularização de notas de crédito.                           |       |       |      |       |       |
| Aconselhamento farmacêutico                                               |       |       |      |       |       |
| Participação em formações                                                 |       |       |      |       |       |
| Formação à equipa de Farmácia                                             |       |       |      |       |       |

O meu estágio na Farmácia da Liga teve a duração de 4 meses e meio, durante o qual fui adquirindo as competências polivalentes para o meu desenvolvimento enquanto profissional de saúde e para a consolidação de matérias enquanto futura farmacêutica.

O início do estágio curricular em farmácia comunitária, iniciou-se no *backoffice*, mais propriamente, pela gestão e separação de produtos do site *online*, e pela organização e reposição de stocks em armazém e lineares. A segunda semana foi destinada também à parte de *backoffice*, mas noutro setor, onde desempenhei algumas atividades, nomeadamente, conferência e receção de encomendas, etiquetagem de produtos e devoluções, aprovisionamento e armazenamento dos produtos e ainda gestão e reserva de stocks. Estas duas semanas foram essenciais para localizar os produtos na farmácia, familiarizar-me com a diversidade dos mesmos, e estar a par das diversas opções terapêuticas em vigor disponíveis no mercado.

O SIFARMA® é o *software* utilizado na farmácia, e é através deste que são realizadas as encomendas aos armazenistas que obedece a um preciso controlo de gestão de *stocks*. No processo de encomenda existem produtos e medicamentos que são encomendados mensalmente, diretamente aos laboratórios, pelo seu elevado volume de vendas. Por outro lado, aqueles produtos e medicamentos, com uma menor afluência, são encomendados diariamente e

diretamente ao balcão no ato de atendimento. Na receção de encomendas, faz-se imediatamente a separação e o armazenamento dos medicamentos psicotrópicos e dos medicamentos de frio. É ainda feita uma verificação para garantir a concordância das faturas e dos artigos recebidos. Determinam-se as margens, e conferem-se os preços de venda ao público e o preço de venda à farmácia. Por último, separam-se as reservas realizadas anteriormente e colocam-se em local apropriado para posterior dispensa ao utente. Mensalmente, através de uma lista gerada informaticamente, são monitorizados os prazos de validade manualmente, de forma a garantir que os produtos com um menor prazo de validade tenham prioridade de escoação de produto.

A observação do atendimento farmacêutico e dispensa clínica de medicamentos e outros produtos, iniciou-se com brevidade, com posterior atendimento com supervisão e por fim de forma autónoma, tal como apresentado no cronograma da Tabela 3. Estas semanas foram essenciais para me familiarizar e para começar a associar as substâncias ativas ao nome comercial, alargar o conhecimento científico sobre Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) e Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), dispositivos médicos, suplementos alimentares, e outros produtos de saúde. Esta foi a fase mais desafiante do meu estágio, gerir o atendimento ao público, aliado às necessidades de cada utente, e consolidar com todas as tarefas no *software* da farmácia. Ao longo dos meses de atendimento ao público, fui melhorando a minha capacidade de comunicação e de aconselhamento, dispensa clínica de receitas manuais, dispensa clínica de estupefacientes e psicotrópicos, partilhações por regimes especiais, ou a aplicação de campanhas promocionais.

Neste período, também realizei a medição de parâmetros bioquímicos, maioritariamente pressão arterial e glicemia, aliado ao apelo para a manutenção de bons hábitos alimentares e de um estilo de vida saudável, com responsabilidade, prudência e uma regular vigilância sobre o estado de saúde.

Algumas das intervenções farmacêuticas estão descritas no próximo ponto. Tive também a oportunidade de assistir a formações teóricas que decorreram no horário do estágio e algumas em horário pós-laboral. Na minha última semana de estágio, assisti à formulação de um manipulado. No anexo 4 é possível encontrar a formulação do manipulado e no Anexo 5, o respetivo rótulo da embalagem de acondicionamento do produto. Adicionalmente, expus à equipa da Farmácia da Liga, um dos temas desenvolvidos ao longo do estágio, que pode ser consultado no Anexo 6.

### 3-Exemplo de atividades desenvolvidas

#### Atividade 1 | Fotossensibilidade às Tetraciclinas

**Contextualização:** A presente atividade decorreu aquando do meu estágio curricular em farmácia comunitária, durante o atendimento ao público de forma autónoma. Enquanto futuro profissional de saúde, o farmacêutico tem o dever de promover o uso responsável do medicamento garantindo que o utente tem acesso à informação necessária para assim o fazer. Tive oportunidade de contactar com uma utente que se deslocou à farmácia com uma prescrição médica na qual lhe foi prescrito “cloridrato de minociclina”, também conhecido como “minociclina”. Sendo um antibiótico do grupo das tetraciclinas, questionei a utente se estava a par dos efeitos adversos adjacentes à toma deste antibiótico. Como a resposta foi negativa alertei a utente sobre as possíveis reações adversas, como por exemplo, o risco de haver fotossensibilização da pele. Durante a toma deste antibiótico, a exposição solar deve ser evitada e deve ser acompanhada do uso de um protetor solar diário, portanto nesse seguimento sugeri um produto com fotoproteção “*Sun Protection Factor*” (SPF)<sup>50+</sup> que possua filtros de largo espectro contra as UVA e UVB.

**Desenvolvimento:** As tetraciclinas, constituem um grupo de antibióticos usados para tratar uma ampla gama de infeções bacterianas diferentes, Gram-positivos e Gram-negativos, e continuam a ser os antibióticos de escolha para algumas patologias como, *brucelose*, *clamídia* e *acne vulgar*. No entanto, devido aos seus efeitos secundários, ao aumento da resistência e aos antibióticos alternativos agora disponíveis, a sua utilidade clínica é limitada (26). Os membros da família das tetraciclinas estão entre os antibióticos mais importantes e de largo espectro, que incluem a doxiciclina, a eravaciclina, a minociclina, a omadaciclina e a tetraciclina. Possuem propriedades bacteriostáticas, impedem a multiplicação bacterianas, mas não as matam diretamente. As tetraciclinas, ligam-se, especificamente, à subunidade 30S do ribossoma, impedindo a ligação do RNA ao local, inibindo assim a síntese proteica e impedindo que as bactérias produzam as proteínas que necessitam para crescer e para se multiplicarem (27). Geralmente, são tomadas por via oral. São bem toleradas e apresentam poucos efeitos colaterais graves, no entanto, uma limitação, é que o uso continuado e generalizado das tetraciclinas leva ao surgimento de flora oral resistente (28). As tetraciclinas não devem ser ingeridas simultaneamente com outros produtos que contenham antiácidos, muitas vitaminas ou suplementos minerais, como é o caso do alumínio, do cálcio, do magnésio ou do ferro. Os minerais presentes podem ligar-se às tetraciclinas e formar quelatos que vão ser insolúveis no intestino, reduzindo assim a absorção do antibiótico (26, 27, 28).

A minociclina, um derivado da tetraciclina de segunda geração, foi patenteada em 1961, e foi introduzida pela primeira vez em 1967 (29), mas só em 1971 entrou em uso comercial (30). Devido à sua maior solubilidade lipídica, apresenta boas características de penetração nos tecidos e nas secreções. Tem atividade de amplo espectro, tem uma absorção gastrointestinal superior, com uma diminuída alteração da flora intestinal e uma semi-vida prolongada. Apesar destas características, a minociclina continua a ser um agente pouco utilizado devido à disponibilidade de medicamentos alternativos e à disfunção vestibular (vertigens, tonturas ou desequilíbrio) associada à sua administração. Quase todas as estirpes de *Streptococcus pyogenes* são resistentes à minociclina, portanto, deve evitar-se esta forma para tratar infeções estreptocócicas (28).

Contudo, tem como efeito adverso o facto de apresentar algumas características fotossensibilizantes. A minociclina, absorve a radiação UVA num comprimento de onda específico, o que fará com que a radiação penetre mais profundamente na derme e conseqüentemente leve à formação e geração de radicais livres que irão provocar danos celulares. A fotossensibilização, é uma resposta exagerada da suscetibilidade da pele à radiação da luz solar e pode ser classificada em fototóxica ou fotoalérgica, consoante o seu mecanismo fisiopatológico, sendo que os medicamentos para uso sistêmico estão mais comumente associados a reações fototóxicas, como é o caso das tetraciclina (31).

Portanto, o utente deve ser sempre alertado da possível ocorrência de queimaduras solares durante o tratamento, devendo evitar a exposição direta à luz natural ou artificial, e caso apresente sinais de desconforto cutâneo, o tratamento deverá ser interrompido (30). Os sintomas manifestam-se maioritariamente por erupções cutâneas, como vermelhidão, edema, e em casos graves, bolhas e descamação, queimaduras solares e hiperpigmentação da pele. A prevenção passa pelo uso da proteção solar de amplo espectro com alto fator de proteção (FPS), mesmo em dias nublados, com reaplicações conforme necessário, uso de roupas de proteção e ainda tentar evitar a exposição solar.

**Conclusão:** A fotossensibilidade induzida pelas tetraciclina, mas também por outros tipos de medicamentos, é um efeito colateral significativo que deve ser tido em conta no momento de dispensa. Como farmacêuticos e profissionais de saúde devemos tomar todas as precauções e alertar o utente para o uso correto e racional do medicamento. Os utentes devem ser orientados a tomar medidas preventivas para evitar a exposição solar e a tratar quaisquer reações cutâneas de maneira apropriada.

## Atividade 2 | Suplementos e a relação com a hipotensão

**Contextualização:** No decorrer do estágio, surgiu uma utente, que procurava um diurético e veio à farmácia para obter alguma sugestão medicamentosa para a sua retenção de líquidos. Foi-lhe sugerido fazer fitoterapia, uma vez que, para a dispensa de medicação teria de ser vista por um médico, tendo em conta que os diuréticos são MSRM utilizados muitas vezes para tratar problemas relacionados com tensão arterial. Para este aconselhamento, a utente foi questionada sobre os seus valores de tensão arterial. Em resposta, a mesma, afirmou ter valores na ordem dos 90 mmHg de máxima/sistólica e de 60 mmHg de mínima/diastólica, portanto, valores um pouco abaixo dos valores de referência (Ref: 120 mmHg-80 mmHg). Embora não exista um valor de hipotensão padrão, pressões iguais ou inferiores a 90/60 são reconhecidas como hipotensoras e só se tornam uma preocupação quando a pressão não é suficiente para bombear o sangue para os órgãos chave (32). Considerando o fator inter-indivíduo, e o facto de cada um ter o seu histórico clínico de valores específicos, o aconselhamento deste tipo de suplementos tem de ser feito com cautela.

**Desenvolvimento:** Os diuréticos são MSRM que interferem no mecanismo de reabsorção e filtração de água pelos rins, ajudando a eliminar o excesso de líquido no organismo, aumentando a quantidade de urina produzida. São utilizados para o tratamento de algumas doenças como a hipertensão e a insuficiência renal ou cardíaca, pois ao contribuírem para a redução da quantidade de líquido circulante na corrente sanguínea, contribuem também para a diminuição da pressão nas artérias (33). Usualmente, o grupo farmacológico desta categoria é constituído por cinco classes: diuréticos tiazídicos, diuréticos da ansa, diuréticos poupadores de potássio, diuréticos osmóticos e os inibidores da anidrase carbônica (33, 34). Algumas classes perderam relevância como agentes diuréticos, como é o caso dos inibidores da anidrase carbônica, por exemplo, que são usados principalmente no tratamento do glaucoma. Os antagonistas do recetor da vasopressina-2 ou os inibidores do Co-Transportador-2-de-Sódio-Glucose (SGLT2), possuem propriedades diuréticas, mas não estão incluídos neste grupo farmacológico (34). Contudo, os diuréticos desta classe devem ser usados com orientação e com respetiva prescrição médica, uma vez que o tipo de diurético deve ser adaptado ao objetivo específico de cada utente e de cada tratamento. Os suplementos também ajudam a eliminar o excesso de líquido do organismo através do aumento de volume de urina produzida. Existem no mercado alternativas disponíveis, e que ao longo dos anos tem sido alvo de uma crescente procura, como é o caso, dos suplementos naturais e fitoterapêuticos. Embora considerados muitas vezes inofensivos pelo utente, os suplementos podem causar alguns efeitos adversos. Podem interagir com outros princípios ativos afetando a ação farmacológica, inibindo ou enaltecendo a sua ação (35), ou com algum constituinte da formulação de suplementação ou

mesmo algum contaminante (36). Entre os suplementos que podemos ter à nossa disposição para este efeito, os constituintes mais usualmente encontrados nesses suplementos são:

- *Garcinia Cambogia* – os frutos desta planta são usados para a perda de peso (37);
- Soja - rica em fosfolipídios, ajuda na emulsificação de gorduras no fígado (38);
- *Cynara scolymus* (alcachofra) - estimula a produção de bÍlis e ajuda na digestão das gorduras, além de ter propriedades diuréticas (39);
- *Foeniculum vulgare* (funcho) – é um agente que promove a diurese (40);
- *Equisetum arvense*, (Cavalinha) - é um agente que promove a diurese (41–43).
- *Orthosiphon stamineus* (chá de java) – possui propriedades diuréticas, além de ter benefícios renais e hepáticos. (41–43).
- *Taraxacum officinale* (Dente-de-leão) - é um agente que promove a diurese (41–43);
- *Camellia sinensis* (chá verde) - é um agente que promove a diurese (44);

As substâncias devem ser utilizadas com cautela, sobretudo porque podem levar a um desequilíbrio eletrolítico, com perda de eletrólitos como o potássio, o sódio e o magnésio, devido ao efeito diurético. Por isso é importante consumir estes chás com moderação. O uso excessivo dos suplementos pode ter como consequência a desidratação ou uma redução na pressão arterial.

**Conclusão:** Um valor de tensão arterial baixa é algo que requer atenção quando estamos a aconselhar um diurético. Portanto, a abordagem adotada foi prudente e centrada na segurança do utente. Questionar sobre a medicação ou a suplementação em uso é essencial, assim como, recomendar uma avaliação médica, antes de qualquer intervenção, foram passos fundamentais para garantir que a utente recebe o tratamento mais adequado e seguro. Desta forma, nós como profissionais de saúde devemos estar atentos aos pequenos detalhes para prestarmos o nosso melhor contributo junto daqueles que nos procuram.

### Atividade 3 | Diagnóstico de *Pitíriase de Gilbert*

**Contextualização:** No decorrer do estágio, surgiu uma utente, que apresentava muitos dos sintomas indicativos de que poderia estar na presença de uma situação de escabiose (sarna), principalmente, erupções cutâneas e prurido intenso. Foi-lhe recomendado acarilbial, que é um antiparasitário de aplicação tópica usado para o tratamento da escabiose (sarna) e MNSRM. No entanto, é necessário utilizar com precaução para obter os devidos resultados. Após uma semana a utente regressou à farmácia alegando que o tratamento não tinha surtido os efeitos desejados e a sintomatologia da paciente mantinha-se. Foi-lhe então recomendado que fosse vista por um médico especialista, pois o diagnóstico inicial poderia não estar concordante com a patologia que a utente padecia. Após alguns dias a nossa utente regressou, para vir levantar a sua nova terapêutica, e informou-nos que tinha sido diagnosticada com *Pitíriase de Gilbert* também conhecida por *Pitíriase Rósea*.

**Desenvolvimento:** A *escabiose*, mais vulgarmente conhecida por sarna, é causada pelo ácaro *Sarcoptes scabiei*, um parasita artrópode, microscópio que se aloja na pele causando prurido intenso. A fêmea de *Sarcoptes scabiei* escava um túnel, e deposita os seus ovos. Os ácaros jovens (larvas) chocam em poucos dias, fazendo sulcos na camada córnea. A infestação provoca um prurido intenso, possivelmente devido a uma reação alérgica aos ácaros. É uma patologia facilmente transmitida de pessoa para pessoa, através do contacto físico, mas também pode ocorrer transmissão por fómite. Os sintomas de escabiose manifestam-se sobretudo durante a noite, com prurido intenso, borbulhas avermelhadas na pele, em localizações distintas. O período de incubação varia entre 3 dias e 6 semanas, dependendo se houve ou não um contacto prévio (45). O diagnóstico por vezes é difícil e pode até haver confusão com outras doenças dermatológicas (46). Para aqueles casos mais duvidosos podem ser recolhidas amostras das lesões e a confirmação pode ser feita através da observação microscópica para observar a presença dos parasitas (45, 46). Devem-se adotar medidas de prevenção de contágio, nomeadamente, não partilhar roupa de cama, toalhas, roupas individuais, objetos pessoais e evitar o contacto físico com outras pessoas (46).

Numa primeira fase, e após análise visual da sintomatologia da paciente, foi recomendado a utilização de acarilbial. O acarilbial é uma solução cutânea que contém 277mg de benzoato de benzilo. O acarilbial pertence ao grupo dos medicamentos antiparasitários usados nas afeções cutâneas e anti-infecciosas da pele (47). Do ponto de vista farmacodinâmico é uma substância simples, que se resume à ação etiotrópica, ou seja, contra a causa da doença, neste caso o ácaro *Sarcoptes scabiei*. O seu mecanismo de ação é exercido pelos efeitos que provoca no sistema

nervoso do parasita, resultando na sua morte (47). Também se poderia ter sugerido a aplicação de permetrina LMP 50 mg/g gel. Este gel também é indicado para o tratamento da infestação de escabiose (48).

No seguimento deste caso, a nossa utente regressou à farmácia, apresentando a mesma sintomatologia, o que indica que o tratamento não estava a surtir o efeito desejado. Nesse sentido aconselhamos a nossa utente a ser vista por um médico.

Posteriormente, a nossa utente regressou à farmácia com o diagnóstico de *Pitíriase de Gilbert*. Em alguns casos, a escabiose pode ser confundida com a *Pitíriase de Gilbert* devido à semelhança nos sintomas iniciais, especialmente no que diz respeito às erupções cutâneas e aos sintomas de prurido intenso. A *Pitíriase de Gilbert* é uma patologia exantemática e autolimitada. Por vezes pode ser difícil de tratar devido às variações de manifestação clínica da doença e do difícil reconhecimento das manchas padrão. A causa exata é desconhecida, mas tudo indica que seja uma patologia provocado por vírus e bactérias (49). O tratamento desta patologia é completamente oposto ao inicialmente sugerido para tratar a sarna. Nesta situação devem ser utilizados antibióticos (macrolídeos) ou antivíricos (aciclovir), corticóides para diminuir o processo inflamatório, assim como, anti-histamínicos. Pode ainda acrescentar-se a aplicação de hidratantes e banhos com sabonetes alternativos, como terapia adjuvante (49).

**Conclusão:** Embora a sarna e a *Pitíriase de Gilbert* possam inicialmente parecer semelhantes devido à presença de erupções cutâneas, as diferenças na apresentação das lesões, distribuição, intensidade da coceira, histórico de contato e exames laboratoriais mais específicos, são elementos fundamentais para a distinção entre as duas patologias. O farmacêutico desempenha um papel essencial na triagem inicial, ajudando e aconselhando a melhor alternativa possível para o momento. Contudo deve identificar os sinais de alerta e orientar o paciente quanto à necessidade de procurar uma avaliação médica. Além disso, o farmacêutico pode fornecer informações sobre os cuidados paliativos, enquanto o diagnóstico preciso e o tratamento adequado devem ser realizados por um médico, garantindo a abordagem terapêutica correta.

## **PARTE 2 – Temas de desenvolvimento**

### **Tema 1 – Síndrome da Secreção Inapropriada da Hormona Antidiurética**

#### **1.1 – Introdução**

O hipotálamo tem um papel central no controlo dos processos fisiológicos e na manutenção da homeostasia. Este conecta-se com a hipófise através de uma vasta rede de conexões vasculares e neuronais, levando à estimulação ou à inibição da secreção hormonal pela glândula pituitária (50). A síntese da Hormona Antidiurética (ADH), também conhecida como Arginina Vasopressina (AVP) ocorre no hipotálamo. É especificamente produzida nos neurónios, nas células neurosecretoras magnocelulares, localizadas no núcleo supraóptico e o núcleo paraventricular (duas áreas do hipotálamo). Posteriormente, através da coordenação do sistema hipotálamo-hipófise, ela é armazenada em vesículas para ser transportada ao longo do axónio no neurónio, sendo libertada na hipófise posterior (51). Quando o hipotálamo recebe estímulos específicos, a hormona é libertada, entra nos capilares sanguíneos e segue para a circulação sistémica para ser distribuída. Estes estímulos podem incluir o aumento da osmolaridade sérica e a redução do volume sanguíneo circulante. Como os neurónios onde a ADH é armazenada expressam osmorreceptores, estes vão detetar estas variações na osmolaridade, e em consequência disso vão aumentar a secreção de ADH (52). A osmolalidade plasmática também pode ser regulada pela sensação de sede, que promove a ingestão de água (53). Existem dois tipos de receptores envolvidos na manutenção e na regulação do equilíbrio hídrico, que são os osmorreceptores expressos nos neurónios, e os barorreceptores localizados nas paredes dos vasos. Os barorreceptores detetam a pressão sanguínea e influenciam o fluxo simpático, a tensão dos vasos e o débito cardíaco (54). Um ambiente com aumento da osmolalidade, vai causar contração celular, desaceleração do potencial de ação e aumento da libertação da hormona ADH na circulação (55). Assim, o principal papel da ADH é a regulação do equilíbrio hídrico, promovido pela reabsorção de água ao nível do rim.

Por definição, a Síndrome da Secreção Inapropriada da Hormona Antidiurética (SIADH) é uma condição fisiológica que resulta na libertação de ADH sem que ocorra um estímulo adequado, levando a uma secreção contínua de ADH, apesar do volume plasmático estar normal ou aumentado (56). É caracterizada por hiponatremia euvolémica, sem desidratação, e por perda de sódio na urina com hiperosmolaridade urinária (57). Como existe uma incapacidade de supressão da secreção da hormona ADH, esta vai estar aumentada e promover continuamente a reabsorção de água, o que leva a uma falha na excreção de água no rim.

A SIADH, foi um termo utilizado pela primeira vez em 1957, quando *Schwartz et al.* (58), descreveram os dois primeiros casos, em dois pacientes com carcinoma pulmonar, que desenvolveram hiponatremia significativa. Os mesmos autores, anos mais tarde, mais propriamente em 1967, desenvolveram os critérios de diagnósticos para SIADH, os clássicos, “*Schwartz e Bartter criteria*” que permanecem atuais até aos dias de hoje (57).

Esta síndrome é apenas uma das várias causas de hiponatremia, e deve ser diferenciada de outras causas de hiponatremia, a fim de implementar estratégias de tratamento específicas e direcionadas para cada causa (59).

A hiponatremia pode ser definida como um distúrbio metabólico causado por um desequilíbrio eletrolítico que ocorre em 15-30% dos pacientes hospitalizados (60). É caracterizada por uma concentração anormalmente baixa de sódio sérico no sangue, mais comumente, um nível de sódio sérico abaixo de 135 mmol/L (61). A ocorrência dos sintomas está fortemente ligada à rapidez com que a hiponatremia se desenvolve e foi sugerido pelas diretrizes europeias uma categorização de três níveis, de acordo com os níveis de sódio sérico, sendo que leve, corresponde a um intervalo de valores entre 130–135 mEq/L, moderada entre 125–129 mEq/L, e profunda a valores <125 mEq/L (61).

Tendo por base que o sódio é o soluto principal do líquido extracelular, a hiponatremia pode ser classificada com base no volume de líquido extracelular. Sendo que consoante o estado volémico, um utente pode ser classificado como hipovolémico, euvolémico ou hipervolémico (62):

- Hiponatremia hipovolémica (volémica baixa) é caracterizada por um estado fisiológico em que a quantidade total de água corporal e a concentração total de sódio são baixos, mas mesmo assim há uma eliminação de sódio desproporcional comparativamente com a eliminação de água. Consequentemente, os níveis de ADH estão aumentados, por haver uma redução do volume extracelular, o que causa um aumento na reabsorção de água (63). É também importante distinguir se a perda de sódio se deve a uma situação renal ou extra-renal. O uso aumentado de diuréticos, ou patologias como, cetonúria, insuficiência renal, pielonefrite crônica, deficiência de aldosterona, nefrocalcinose, nefropatia e acidose tubular renal estão associados a causas renais. Um valor de perda de sódio pela urina na ordem dos 20mmol/l é sugestivo de uma causa extra-renal e pode ter como causas problemas gastrointestinais, queimadura, pancreatite, traumas ou pode ser devido à prática de exercício (60).
- A Hiponatremia hipervolémica (volémica alta) é caracterizada por um estado fisiológico em que a quantidade total de água corporal está muito expandida (espaço extracelular) e a concentração total de sódio está elevada, sendo que há um aumento relativamente maior de água do que do sódio. Patologias como, insuficiência cardíaca congestiva, cirrose e

síndrome nefrótica estão associados a este tipo de hiponatremia, sendo que em todas estas situações há edema secundário ao comprometimento da capacidade do rim excretar água ao máximo (64).

- A hiponatremia euvolêmica (volêmica normal), como já mencionado anteriormente, é a forma pela qual a SIADH se manifesta e é o tipo de hiponatremia mais comum em pacientes hospitalizados.

As causas da SIADH estão relacionadas com duas abordagens diferentes. A primeira é que a SIADH pode ocorrer secundariamente a outros distúrbios ou patologias que interferem no equilíbrio hidro-eletrolítico e/ou na regulação da ADH e contribui para o surgimento da síndrome. Por outro lado, também se pode desenvolver SIADH hereditária, ou seja, podem existir mutações genéticas (localizados no cromossomo X), que codificam alterações no Recetor V2 da Vasopressina (RV2) nos rins, e nesse caso é chamado de SIADH nefrogénica (65, 66). Esta mutação, leva a uma continua estimulação e ativação do recetor, o que faz com que a ADH tenha uma atividade anormal nos recetores renais, que culmina com uma absorção excessiva de água e consequente hiponatremia (49, 50). Nos últimos anos, o interesse e o conhecimento sobre esta condição clínica aumentou consideravelmente, sendo que uma SIADH nefrogénica pode ser apelidada pela terminologia, Síndrome de Antidiurese Inapropriada (SIAD), pelo fato de nem todos os pacientes afetados apresentarem um nível de ADH aumentado, mas sim por terem uma ativação anormal nos RV2 que causam uma antidiurese inadequada com níveis hormonais normais ou não mensuráveis (67), portanto refere-se ao efeito clínico que a síndrome provoca.

Algumas das principais condições associadas à SIADH incluem (49):

- Desordens no Sistema Nervoso Central, tais como, acidente vascular cerebral, hemorragia, infeção, trauma, doença mental e psicose. Qualquer uma destas patologias pode levar ao aumento e à libertação de ADH pela glândula pituitária, levando à SIADH.
- Doenças Pulmonares.
- Tendência para o desenvolvimento de tumores pode levar à produção ectópica de ADH. Significa que há uma circulação anormal de ADH nos tecidos ou nos órgãos que normalmente não a produzem.
- Processos cirúrgicos.
- Medicamentos: antidepressivos, quimioterápicos, drogas recreativas, diuréticos, como inibidores da enzima conversora de angiotensina, sulfonilureia, hormonas, como a desmopressina, entre outros (68).

Como já abordado, o equilíbrio hídrico corporal é regulado pela capacidade de os rins concentrarem ou diluírem a urina, e pela ingestão de fluidos, a fim de manterem a homeostasia da água corporal.

O principal órgão responsável pela filtração do sangue e pela regulação do equilíbrio hídrico é o rim. Os nefrônios são as unidades estruturais e funcionais do rim, que desempenham um papel crucial na filtração e formação de urina. Os nefrônios são divididos em glomérulo de Malpighi, túbulo contornado proximal, ansa de henle, túbulo contornado distal e tubo coletor. No rim, o sangue entra pela artéria renal, que se ramifica diretamente da artéria aorta. A artéria renal por sua vez divide-se em vasos menores, as arteríolas aferentes. E são as arteríolas aferentes que encaminham o sangue para o glomérulo, onde vai ocorrer a filtração glomerular (separação do plasma dos componentes maiores – proteínas e células sanguíneas). A porção filtrada, a que contém o plasma (água, ureia, glicose, eletrólitos, aminoácidos, ácido úrico, creatinina, vitaminas hidrossolúveis - vitamina C e vitaminas do complexo B) é encaminhada para o túbulo contornado proximal, enquanto, que o sangue "limpo" sai do glomérulo pelas arteríolas eferentes e retorna ao sistema circulatório pelas veias renais. O túbulo contornado proximal é constituído por células epiteliais que são revestidas por Aquaporinas do Tipo 1 (AQP1), nas suas membranas apicais e basolaterais. As aquaporinas são canais proteicos responsáveis por aumentarem a permeabilidade da bicamada lipídica da membrana celular à água (68, 69).

As AQP1 são responsáveis por reabsorvem cerca de 90 % da água que é filtrada. Os restantes 10% de água são reabsorvidos no tubo coletor, por ação das Aquaporinas Tipo 2 (AQP2). O tubo coletor é constituído por células principais que possuem na sua superfície, na membrana basolateral, os RV2 (direcionados para o espaço intersticial e para os capilares), onde a AVP, que vem pela corrente sanguínea, se vai ligar. Portanto a AVP vai exercer a sua ação antidiurética, no tubo coletor, quando se liga ao RV2 (70). Quando esta ligação ocorre, vai haver um estímulo intracelular, que vai levar à ativação da proteína G associada a esse recetor. Posteriormente, a adenilato ciclase é ativada (enzima que converte Adenosina Trifosfato (ATP) em Monofosfato Cíclico de Adenosina - cAMP) e os níveis de cAMP aumentam, e vão atuar como um segundo mensageiro. Este cAMP liga-se às unidades reguladoras da Proteína Quinase A (PKA) e ativa-a. A principal função da PKA é fosforilar as vesículas que contêm as AQP2, promovendo a sua fusão com a membrana apical das células principais, e levando ao aumento da expressão das AQP2 à superfície da membrana, e por conseguinte há reabsorção de água do filtrado tubular (71, 72).

A água passa através das AQP2 para dentro das células e posteriormente, passa para a corrente sanguínea através das Aquaporinas do Tipo 3 (AQP3) e Aquaporinas do Tipo 4 (AQP4), localizadas na membrana basolateral das células principais. Portanto, a regulação da expressão de AQP2 na

superfície celular vai ser condicionada pela ligação AVP-R2V, que leva rapidamente à translocação de AQP2 para a membrana (73).

Quando há um aumento de ADH/AVP, há também um aumento na expressão de mais AQP2, à superfície, e, por conseguinte, um aumento da permeabilidade à água, levando ao aumento da reabsorção de água o que resulta numa maior retenção de água, e uma maior concentração de urina, que em consequência vai levar ao aumento do volume sanguíneo e diminuição da osmolaridade sérica (71, 72).

Os sintomas e sinais clínicos de SIADH estão relacionados com o baixo nível de teor de sódio no sangue. Sendo que estes níveis podem ser clinicamente classificados como sendo agudos ou crónicos. Um estado agudo é definido por uma hiponatremia que ocorre em menos de 48 horas. A hiponatremia aguda é uma emergência médica, porque pode causar edema cerebral, edema pulmonar, convulsões e até coma. O que acontece é que, em circulação, na corrente sanguínea, temos água e baixos níveis de sódio, no cérebro temos níveis eletrólitos adequados, incluindo sódio e potássio. Se subitamente, tivermos um baixo nível de sódio na circulação, de acordo com o princípio do gradiente osmótico, a água irá mover-se para a área com mais solutos (cérebro) e assim desenvolverá um edema rapidamente. Por sua vez, a hiponatremia crónica tem sido considerada uma condição benigna e assintomática e muitas vezes é pouco investigada e mal diagnosticada. Não vai existir edema cerebral, por causa da adaptação do organismo, no entanto, existem evidências emergentes do impacto positivo do tratamento da hiponatremia crónica (74, 75).

Uma situação crónica, não é uma emergência, porque com o tempo, os eletrólitos do cérebro são capazes de se distribuir, equalizando a quantidade de eletrólitos presentes na corrente sanguínea e no cérebro, e assim o sódio e o potássio, por exemplo, podem entrar em circulação, permitindo que a água se equalize com mais segurança. A hiponatremia crónica é caracterizada por sinais e sintomas inespecíficos, como dor de cabeça, náuseas, vômitos e convulsões. Os outros sinais e sintomas da SIADH dependerão da causa da SIADH (75–77).

Na SIADH crónica, curiosamente, pode ocorrer um mecanismo compensatório. Pode haver uma redução na expressão da AQP2, através da regulação negativa do RV2, o que pode ajudar a limitar o excesso de água livre (78, 79).

Enquanto, que num processo agudo, o controlo da SIADH passa por tratar rapidamente a parte sintomática, num processo crónico, o controlo da SIADH deve ser tratado lentamente, a fim de prevenir a *Central Pontine Myelinolysis* ou *Osmotic Demyelination Syndrome*. Processos que interrompem a comunicação neuronal pela destruição da mielina, presente no revestimento dos axónios. A correção excessivamente rápida da concentração sérica de sódio pode danificar a bainha protetora de mielina neural como consequência do stress osmótico, que se traduz num declínio da função neurológica. Se aumentarmos rapidamente o sódio sérico, significa que vamos obter muito

sódio em circulação, sendo que a água segue o sódio, rapidamente, toda a água da parte cerebral vai escapar para a circulação, por causa do gradiente osmótico, levando ao encolhimento do parênquima cerebral. Portanto, analisando o benefício versus risco, o aumento lento da concentração de sódio favorece estes pacientes (80–82).

A síndrome de desmielinização osmótica foi descrita pela primeira vez em 1959 por *Adams e Victor* em pacientes alcoólicos (83). Ocorre quando o cérebro excede a capacidade de reverter os mecanismos compensatórios, e falha a recaptura de solutos orgânicos à medida que a concentração de sódio aumenta, o que resulta num gradiente osmótico inverso (84).

A ADH, não se liga exclusivamente aos RV2, ela atua também nos recetores V1. Os recetores V1b, estão localizados na glândula pituitária anterior (adeno-hipófise). Têm como função regularizar a libertação da hormona adrenocorticotrópica (ACTH), que estimula a produção de cortisol pelas glândulas adrenais. Já os recetores V1a estão localizados na musculatura lisa dos vasos sanguíneos e quando ativados pela hormona ADH causam vasoconstrição, reduzindo o diâmetro das artérias e arteríolas o que faz aumentar a resistência e consequentemente a pressão arterial (86). Após algum tempo, e em consequência do aumento do volume sanguíneo, a sobrecarga de pressão e o aumento da tensão na parede do miocárdio, vai levar ao estiramento das paredes musculares do coração nas aurículas e nos ventrículos. Leva à libertação do Péptido Natriurético Auricular das aurículas e à libertação do Péptido Natriurético Tipo B (*brain*) dos ventrículos (87). A consequência desta ação é a diminuição da libertação de renina. A renina é libertada pelas células justa-glomerulares nos rins, quando há uma queda de pressão. Por conseguinte, há também uma diminuição da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A aldosterona tem como função a excreção de potássio e a retenção de sódio nos rins. Assim, vai haver uma menor retenção de sódio e de água, em consequência da diminuição de aldosterona (88, 89).

Como consequência, vai ocorrer natriurese, resultando numa diminuição do volume sanguíneo e também de uma diminuição na osmolaridade sérica. Uma diminuição no volume sanguíneo significa que irá estimular a libertação de ADH e promover novamente a sua atividade que já está presente na SIADH. Perante este *loop*, quando se medirem os valores na urina, pessoas com a sintomatologia de SIADH vão apresentar grandes quantidades de sódio na urina, uma vez que a urina tende a estar mais concentrada em relação aos valores de sódio sérico que tenderão a ser mais baixo, sendo este fato denominado de hiponatremia (90).

O diagnóstico da causa de base é por vezes difícil, devendo mesmo recorrer-se a um endocrinologista. Deve obter-se um historial clínico detalhado do utente, assim como dos seus hábitos alimentares e historial terapêutico. Existem alguns algoritmos de diagnóstico definidos na

prática clínica para auxiliar no processo de exclusão (62, 91). Mas basicamente o que se deve fazer inicialmente passa por:

- Classificar o tipo de hiponatremia presente, que depende, da concentração de sódio sérico, do tempo de início (para verificar se é aguda ou crônica), e catalogar o tipo de sintomas;
  - Avaliar a causa, verificando os valores de osmolalidade sérica (concentração total de solutos) e da concentração de sódio na urina;
  - Excluir outros tipos de patologias relacionadas com o rim ou excluir a toma de diuréticos;
- Como mencionado anteriormente, *Schwartz e Bartter* desenvolveram os critérios de

diagnósticos clínico para a SIADH (57):

- Concentração de sódio sérico inferior a 135mEq/L;
- Uma osmolalidade sérica inferior a 275 mOsm/kg – Baixa osmolalidade sérica;
- Uma concentração de sódio na urina superior a 40 mEq/L;
- Uma osmolalidade urinária superior a 100 mOsm/kg – Concentração urinária inadequada;
- Ausência de patologias que causem uma diminuição de volume (hipo-osmolalidade);
- Ausência de outras patologias que causem hiponatremia - insuficiência adrenal, hipotireoidismo, insuficiência cardíaca, insuficiência hipofisária, doença renal, doença hepática, ou uso de medicamentos que prejudiquem a excreção renal de água.

A abordagem laboratorial inicial deve focar-se na medição da osmolalidade sérica e de sódio sérico, medir a concentração de sódio na urina e a osmolalidade urinária, fazer testes de função renal (nível de ureia nitrogenada (BUN) e creatinina), concentração sérica de potássio, cloro, glicose e ácido úrico, testes de função hepática, níveis de cortisol sérico, proteínas totais, triglicerídeos, albumina, contagem de glóbulos vermelhos e brancos (90).

Como abordado, a incidência da SIADH é mais prevalente em indivíduos hospitalizados e em pós-operatório, condição que se deve à administração de fluidos hipotônicos, medicação ou resposta do organismo ao stress. A SIADH é mais prevalente nos idosos, porque a sintomatologia aumenta com o aumento da idade (92). Contudo, recentemente, foi notada um aumento de incidência nas crianças. Talvez se deva ao fato de os idosos e as crianças serem os grupos etários mais hospitalizada por infecções respiratórias e problemas no sistema nervoso central, como pneumonia ou meningite (65).

## **1.2 – Abordagens Terapêuticas no tratamento da Secreção Inapropriada da Hormona Antidiurética**

Existem uma série de questões-chave que vão condicionar a implementação do tratamento ideal. Mesmo para os especialistas não existe um consenso para definir qual a melhor abordagem ou qual o tratamento que se adeque a todos os casos, cada caso deve ser individualizado.

O tratamento de primeira linha para uma hiponatremia aguda passa pela administração de uma solução salina hipertônica de 1,8-3%. Sendo que o principal objetivo é aumentar a quantidade de sódio sérico, para prevenir o edema cerebral (93).

No caso da hiponatremia crônica, o tratamento deve ser direcionada para a remoção ou para a reversão da causa subjacente. Nestes casos, existe uma probabilidade menor de desenvolver edema, mas existe sempre o risco de desenvolverem desmielinização osmótica. Neste caso, o tratamento deve ser mais lento, com um aumento gradual da concentração plasmática de sódio (60, 94, 95). No paciente com SIADH, o que está estabelecido pelas diretrizes internacionais, é a restrição de líquidos como tratamento de primeira linha. Embora seja um tratamento de primeira linha, nem todos os utentes respondem favoravelmente ao tratamento, e nesses casos necessitam de um tratamento adicional (91). Esta correção de sódio deve ser controlada e gradual. O objetivo inicial geralmente é elevar o sódio plasmático em cerca de 4-6 mEq/L nas primeiras 24 horas, e não exceder 8-10 mEq/L em 24 horas ou 18 mEq/L em 48 horas (93).

Um dos avanços no tratamento da SIADH, foram os antagonistas do RV2, os chamados “vaptans”. O mecanismo de ação destes fármacos passa por se ligarem aos RV2 no tubo coletor. Desta forma, a vasopressina não se consegue ligar e não vai induzir a translocação de mais AQP2 para a membrana. Não vai haver a estimulação necessária para que ocorra a reabsorção de uma maior quantidade de água, e vão promover a excreção de água livre sem perda significativa de eletrólitos, corrigindo assim o excesso de água e aumentando a concentração plasmática de sódio. Os “vaptans” mais utilizados são o tolvaptan e o conivaptan, outros antagonistas do RV2 foram investigados, mas não são amplamente aprovados ou utilizados, entre os quais se incluem o lixivaptan, o satavaptan, e o mozavaptan (96).

O tolvaptan é um antagonista seletivo e competitivo do RV2. De acordo com o RCM (97), deve ser tomado por via oral, preferencialmente de manhã, independentemente de ser ou não à refeição. Como é necessário haver uma monitorização mais controlada, o tratamento tem de ser iniciado no hospital e deve ser iniciado com uma dosagem de 15mg e o aumento deve ser gradual até um máximo de 60 mg uma vez ao dia, conforme tolerância. As principais reações adversas estão relacionadas com a poliúria (perda de água) e desidratação, sede e xerostomia (boca seca) (98, 99). Esta desidratação pode ser muito intensa, portanto o estado de volume tem de ser monitorizado

para que não haja uma disfunção renal (80). O tolvaptan interage com os inibidores da CYP3A4 (podem ser: antibióticos – macrólidos e rifampicina, indutores - diltiazem e barbitúricos ou antifúngicos - cetoconazol), portanto deve ter-se atenção redobrada quando administrados juntos (80). A eficácia do tolvaptan foi avaliada por estudo duplamente cego em que se verificou que a concentração de sódio foi significativamente maior no grupo que tomou tolvaptan comparativamente com o grupo que tomou o placebo (79, 81).

O conivaptano é também um antagonista do RV2 sendo uma alternativa pelo fato de ser por administração Intravenosa (100). Em dezembro de 2005, foi aprovado pela “*Food and Drug Administration*” para o tratamento da hiponatremia eurolémica, mas em Portugal ele ainda não está aprovado (101).

Outra alternativa proposta foi o lítio. O lítio é uma terapêutica comumente prescrita a pacientes com transtorno bipolar. Pensa-se que o seu mecanismo de ação, numa hiponatremia crónica, seja por regulação negativa da AQP2 no tubo coletor. Contudo, devido aos sintomas adversos ao nível do sistema nervoso central, não é clinicamente útil na SIADH, devido à falta de previsibilidade de efeito e pesa sua capacidade de modificar os neurotransmissores. Para além disso também pode induzir nefrotoxicidade, portanto, o seu uso não é recomendado nas diretrizes europeias (102).

Outra abordagem terapêutica indicada foi a demeclociclina. Contudo, faltam evidências clínicas e económicas que apoiem a utilização da demeclociclina no tratamento da SIADH (103). A demeciclina é um antibiótico da classe das tetraciclina, e exerce o seu efeito interferindo na sinalização intracelular mediada pelo RV2. Bloqueia a inserção das AQP2 na membrana apical das células parietais (104–106). A demeclociclina é recomendada como uma terapêutica alternativa nos Estados Unidos da América, mas nas diretrizes europeias é contraindicada devido aos seus efeitos colaterais. Os potenciais efeitos adversos incluem intolerância gastrointestinal, nefrotoxicidade, e fotossensibilidade (103). As evidências nos estudos de coorte descrevem algum efeito, no entanto, as preocupações em relação ao início de ação não confiável e ao fraco perfil de segurança permanecem. Considerando os riscos associados, e dada a disponibilidade de alternativas, a demeclociclina não deve ser recomendada no tratamento da SIADH (107).

A ureia é uma alternativa útil no tratamento da SIADH, especialmente nos casos de hiponatremia crónica. Quando administrada, vai ser encaminhada para os rins, onde sofre o processo de filtração. Ao aumentar a sua concentração no filtrado glomerular, aumenta a osmolaridade urinária, o que promove um aumento na excreção de água livre e ajuda a reduzir o volume de líquido extracelular. Ao diminuir o volume total de água corporal, aumenta a concentração plasmática de sódio, corrigindo assim a hiponatremia por diluição (108). Em *Soupart et al.* (109), foi realizado um estudo prospetivo, onde compararam a eficácia, a tolerabilidade e a segurança do uso

de dois “*vaptans*” comparativamente com o uso da ureia administrada oralmente em pacientes com SIADH e concluíram que a ureia tem uma boa tolerabilidade assim como uma eficácia semelhante aos “*vaptans*” no tratamento da SIADH crônica

Os inibidores de SGLT2 são aprovados para o tratamento da diabetes e da insuficiência cardíaca. Eles promovem uma diurese pelo aumento da excreção urinária de glucose (110). Em Refardt *et al.* (111), foi conduzido um estudo randomizado onde se verificou que a empagliflozina é benéfica no tratamento da SIADH, para os pacientes hospitalizados, e que tenham iniciado a terapia com restrição de líquidos, pois tiveram um aumento significativo dos níveis plasmáticos de sódio, comparativamente com aqueles que receberam o placebo.

Em Flahault *et al.* (112), foram realizadas algumas experiências para tentar verificar a hipótese de o LIT01-196, um análogo da apelina-17, ser benéfico no tratamento da SIADH. O interesse na apelina vem do fato desta molécula ter um efeito oposto ao da ADH. Está envolvida no controle do equilíbrio eletrolítico e atua promovendo a excreção de água pelos rins, inibindo a secreção de ADH, neutralizando o seu efeito antidiurético. O LIT01-196 inibe o efeito antidiurético da ADH, aumentando a produção de urina e reduzindo a osmolalidade urinária.

### 1.3 – Conclusão

A chave para compreender a fisiopatologia, os sinais, os sintomas e o tratamento da SIADH é a consciência de que a hiponatremia resulta de um excesso de água e não de uma deficiência de sódio. É consensual que a hiponatremia que se manifesta de forma aguda deve ser imediatamente corrigida por forma a reverter edema, pois nestas situações as alterações adaptativas ainda não se manifestaram. Embora limitados, os mecanismos compensatórios, como a redução da expressão da aquaporina-2 e a regulação negativa dos RV2, demonstram a capacidade do organismo de tentar regular o excesso de água a fim de manter a homeostasia.

Portanto, a SIADH é complexa e o tratamento continua a ser um desafio clínico que requer um diagnóstico de exclusão e uma investigação cuidadosa.

No futuro, o foco poderá passar pela descoberta de novos alvos moleculares, assim como e tratamentos mais eficazes e seguros. Existe a necessidade de mais pesquisas, incluindo ensaios clínicos randomizados, para fornecer evidências que permitam uma terapêutica complementar.

## Tema 2 – Síndrome da colite ulcerosa e terapêuticas

### 2.1– Introdução

A doença inflamatória intestinal é uma doença crónica que causa inflamação gastrointestinal. É uma designação que engloba duas patologias crónicas, a doença de Crohn e a colite ulcerosa. A doença de Crohn e a colite ulcerosa são doenças inflamatórias idiopáticas e crónicas, acompanhadas de uma resposta exacerbada e invulgar do sistema imunitário, com uma incapacidade de distinguir os antígenos estranhos ao organismo dos auto antígenos no trato gastrointestinal, culminando numa lesão gastrointestinal (113). Embora a patogénese da doença inflamatória intestinal ainda não esteja completamente esclarecida, ambas parecem derivar de uma predisposição genética ou de exposições ambientais, defeitos na microbiota, com modificação das bactérias luminais, e/ou alterações na barreira intestinal com o aumento da permeabilidade intestinal (114). A doença de Crohn e a colite ulcerosa partilham muitas características epidemiológicas, clínicas e até tem algumas terapêuticas sobrepostas. Contudo, diferem em muitas outras coisas, na sintomatologia, na localização, no tipo de abcessos, na patologia e na morfologia.

A colite ulcerosa foi pela primeira vez descrita em 1859, por *Samuel Wilks* (115). Por definição, a colite ulcerosa, é uma condição crónica e vitalícia que envolve a inflamação do reto e/ou de uma extensão variável do cólon, e está associada a um maior risco de desenvolver cancro colorretal (116). Em 2023, a prevalência da colite ulcerosa foi estimada em mais de cinco milhões de casos em todo o mundo, e a tendência é para que continue a aumentar (114). Este aumento foi particularmente maior nos países desenvolvidos, onde a população adotou um estilo de vida mais industrializado. O que comprova que os fatores ambientais possam ser cruciais para o aparecimento e desenvolvimento da patologia (117). A colite ulcerosa parece apresentar um padrão de incidência bimodal, ou seja, apresenta dois picos de incidência. Sendo que um deles se situa no intervalo de faixa etária entre os 15 e 30 anos de idade e o outro entre os 50 e 70 anos de idade, sendo que o primeiro tem uma maior incidência do que o segundo (118).

O intestino é formado por camadas, a serosa, a muscular, a submucosa e a mucosa, sendo que a maior superfície mucosa do corpo é o epitélio intestinal. É formado por uma camada de células devidamente organizadas em vilosidades e criptas, atua como uma barreira física a todos os microrganismos, patógenos e toxinas a que estamos expostos diariamente pela nossa alimentação e evita que a homeostasia seja comprometida pela difusão do conteúdo luminal intestinal. A camada de células da mucosa que funciona como barreira está dividida em células M, células de Paneth, células absortivas e células calciformes (119, 120).

O epitélio intestinal que recobre as Placas de Peyer (tecido linfoide do intestino delgado) possui um tipo de células epiteliais especializado, as células M (*"Microfold cells"*), que têm um papel ativo na participação da resposta imunológica. Por endocitose, captam os antígenos e transportam-nos até aos macrófagos (célula apresentadora de antígenos) e às células dendríticas, para desencadear a resposta imunitária (121).

As células de Paneth, têm também uma função contra bactérias, fungos e vírus. Estas células são ricas em grânulos (contêm hidratos de carbono, proteínas (defensinas, lisozima, Fosfolipase A2) e zinco). Elas mantêm as bactérias e os microrganismos do intestino sob controlo pela secreção destes peptídeos microbianos (122).

As células absorptivas, os enterócitos, como o nome indica tem como função a absorção de nutrientes (123).

As células calciformes, vão estar distribuídas entre as células absorptivas. São responsáveis por produzir mucina, uma glicoproteína ácida, que se mistura com a água e forma o muco intestinal, cuja principal função é hidratar e proteger as superfícies do intestino (124). A mucina, vai fornecer a linha de defesa ao sistema imunológico, provendo uma separação física dos antígenos e das células, devido às suas propriedades antimicrobianas. Na colite ulcerosa, a secreção e a síntese de mucina vai estar comprometida e consequentemente vai levar à lesão do epitélio, aumentando a permeabilidade da mucosa aos agentes agressores. Por conseguinte, há uma maior captação dos antígenos que levará à ativação do sistema imunológico (125, 126).

Como já vimos, a causa do desenvolvimento da colite ulcerosa, poderá advir de problemas ambientais ou genéticos que predis põem o desenvolvimento da inflamação crónica. Os problemas genéticos estão correlacionados com problemas com os peptídeos microbianos, problemas no processo de autofagia, problemas com a manipulação de bactérias, ou ainda com a proliferação e indução de citocinas. Quanto aos problemas ambientais, estes podem resultar de problemas com o microambiente, com a dieta, com infeções, com o stress, com a toma de anti-inflamatórios-não-esteróides, com a toma de antibióticos ou pelo vício de fumar (127).

Numa abordagem genérica, o que acontece é que as células M, secretam os antígenos no lúmen tecidual, ativando a resposta imune inata. Nos tecidos temos os macrófagos e as células dendríticas prontas a receber o antígeno e ativarem a cascata de inflamação. Alternativamente, vamos também ter a função barreira intestinal prejudicada, devido aos fatores genéticos ou aos fatores ambientais. O que resulta numa maior predisposição para a translocação dos produtos microbianos. E claro, isto também vai despoletar a ativação das células do sistema imunitário (128).

Os macrófagos e as células dendríticas possuem na sua superfície membranas os Recetores de Reconhecimento Padrão (PRR) como os TLRs, que são essenciais para a deteção de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), para desencadear a resposta imune inata. O

reconhecimento do PAMP – Lipossacarídeo (LPS) pelo TLR4 leva à ativação da via de sinalização de NF- $\kappa$ B. Após a transcrição do NF- $\kappa$ B, são libertadas citocinas pró-inflamatórias (129).

O macrófago, vai reconhecer o antígeno e vai apresentá-lo às células T, mais especificamente às células T CD4, ativando a resposta imune adaptativa. As células T CD4 vão ativar mais macrófagos na zona circundante. E tanto as células T CD4 como os macrófagos, vão começar a libertar muitas citocinas pró-inflamatórias, incluindo, TNF- $\alpha$ , IL1 e IL6. Este processo, pode despoletar complicações locais e sistémicas, que vão estar associadas com a doença inflamatória intestinal (130). O TNF- $\alpha$  é uma citocina multifuncional e tem um papel importantíssimo na inflamação e nas doenças inflamatórias intestinais. Quando ativado, estimula a angiogénese, a formação de novos vasos sanguíneos, induz necrose celular das células de Paneth, portanto, o organismo deixa de ser capaz de secretar o peptídeo antimicrobianos. Para além disso, estimula a morte celular das células epiteliais intestinais e também prejudica a função barreira. Estimula ainda mais o sistema imunitário, induzindo uma resposta exacerbada do mecanismo pró-inflamatório, causando mais danos (131). As citocinas pró-inflamatórias também vão levar ao recrutamento de leucócitos circulantes, como os neutrófilos, por quimiotaxia e por diapedese, potencializando ainda mais a resposta inflamatória (132). As citocinas também regulam a expressão de moléculas de adesão nos vasos sanguíneos, como a “*Mucosal Vascular Addressin Cell Adhesion Molecule*” (MadCAM-1). As células expressam na sua superfície a integrina  $\alpha 4\beta 7$  que vão interagir com a MadCAM-1, potencializando o extravasamento, e encaminhando a célula para o local da inflamação (133).

Outra importante função destas citocinas pró-inflamatórias é a ativação, transdução e transcrição de sinais, através de proteínas intracelulares, como a Janus quinases (JAK). A ativação destas vias acessórias vai potencializar ainda mais a ativação e a proliferação da cascata imunológica. Estas vias, e as citocinas envolvidas na ativação destas mesmas vias, são os alvos de muitos dos tratamentos atualmente disponíveis para o tratamento da colite ulcerosa moderada a grave, como iremos abordar mais à frente neste relatório (126).

Nos utentes com colite ulcerosa, a quantidade de células ativas na resposta, aumenta com o aumento da capacidade estimuladora, e vai haver um desfasamento entre a indução e a resolução da inflamação, o que sugere um papel importante dessas células, no início e perpetuação da inflamação, que pode resultar com a formação de úlceras (134).

Os sintomas da colite ulcerosa passam por sangramento gastrointestinal, dor abdominal, fadiga e urgência intestinal e tenesmo, sendo que têm um impacto muito significativo na qualidade de vida do utente. A colite ulcerosa é caracterizada por recidivas e por uma diminuição temporária dos sintomas da doença, sendo necessário a utilização de diferentes abordagens terapêuticas para induzir e manter a remissão. Não há cura conhecida para a colite ulcerosa, portanto, os objetivos

do tratamento são a resolução dos sintomas, a melhoria da qualidade de vida e a prevenção do tratamento e complicações (135).

O diagnóstico da colite ulcerosa é baseado numa combinação de fatores. É essencial fazer uma anamnese detalhada e obter o historial de medicação, historial sobre viagens recentes e possíveis infeções, exposição ao tabaco e recentes hospitalizações (136). Fazer apalpação física abdominal para verificar dor ou sensibilidade (no mega-cólon pode haver uma sensibilidade acentuada). Em exames laboratoriais completos, as anormalidades mais frequentes nos pacientes com esta patologia, são deficiência na quantidade de ferro, trombocitose e hipoalbuminemia. Devem-se verificar os sintomas gastrointestinais, procurar por marcadores bioquímicos, realizar exames de endoscopia e colonoscopia e exames histológicos. É ainda importante realizar cultura bacteriana de fezes, para verificar possível infeção secundária a *C. difficile* ou *Citomegalovírus* (137).

A calprotectina fecal tem sido um biomarcador muito utilizado nos testes laboratoriais para ajudar no diagnóstico. Ela é libertada pelos neutrófilos durante o processo de inflamação, na desgranulação. Níveis acima de 100 µg/g (valor normal - 50 µg/g de fezes) são indicativos de inflamação. Valores mais elevados do que este, são sugestivos de uma doença inflamatória intestinal ativa. A vantagem em relação à endoscopia é que se trata de um processo não invasivo. A proteína C reativa também constitui um biomarcador muito utilizado em processos de inflamação. A sua principal função é a ativação do sistema de complemento e opsonização dos patogénios na inflamação. Valores acima de 40 mg/L (valor normal - 10 mg/L), são indicativos de inflamação ativa (138).

Com base nas manifestações clínicas e na avaliação endoscópica é possível estratificar a patologia. A estratificação segue um gradiente de atividade da doença, de: leve, leve a moderada, e de moderada a grave. Esta classificação vai ser determinante para orientar a terapia mais adequada a cada caso/utente (134).

Um dos sistemas de classificação mais comumente utilizados na prática Clínica é o Sistema de Classificação *Mayo Score*, sendo que, *Acute Severe Ulcerative Colitis* (ASUC) é a forma mais grave de manifestação da colite ulcerosa. Os indivíduos que padecem desta forma de colite ulcerosa necessitam de ser hospitalizados. Para a avaliação da gravidade da ASUC utiliza-se o *Truelove* e a classificação de *Witts* (139).

## 2.2 – Abordagens Terapêuticas no tratamento da colite ulcerosa

Caso se apliquem, devem recomendar-se alternativas não farmacológicas concomitantemente com a terapêutica farmacológica, se for o caso. Devem fazer alterações na dieta, incentivar a prática de exercício físico, incentivar a cessação tabágica e na eventualidade de fazer terapia com anti-inflamatórios-não-esteróides tentar alterar ou mesmo evitar (140).

No tratamento farmacológico há que considerar os fatores de prognóstico de evolução da doença, constatar se a terapêutica é eficaz e/ou segura, verificar se o utente que tem maior risco de neoplasia, pode ou não fazer uma terapêutica biológica que, de alguma forma, vai desarmar o sistema imunitário deste doente. A preferência do doente deve ser tida em consideração para aumentar a aderência do tratamento (141).

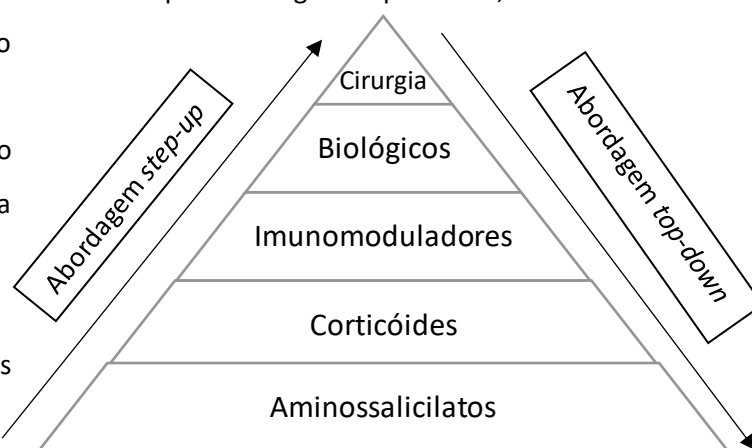
Como esta patologia é muitas vezes reincidente, existem duas formas para abordar a terapêutica, por um lado, induzir a remissão num processo agudo e por outro, um tratamento de manutenção numa fase de remissão (142).

Atualmente, existem quatro grupos de fármacos disponíveis para o tratamento das doenças inflamatórias intestinais. São eles, os aminosalicilatos, os corticóides tópicos e orais, os imunomoduladores e os anticorpos

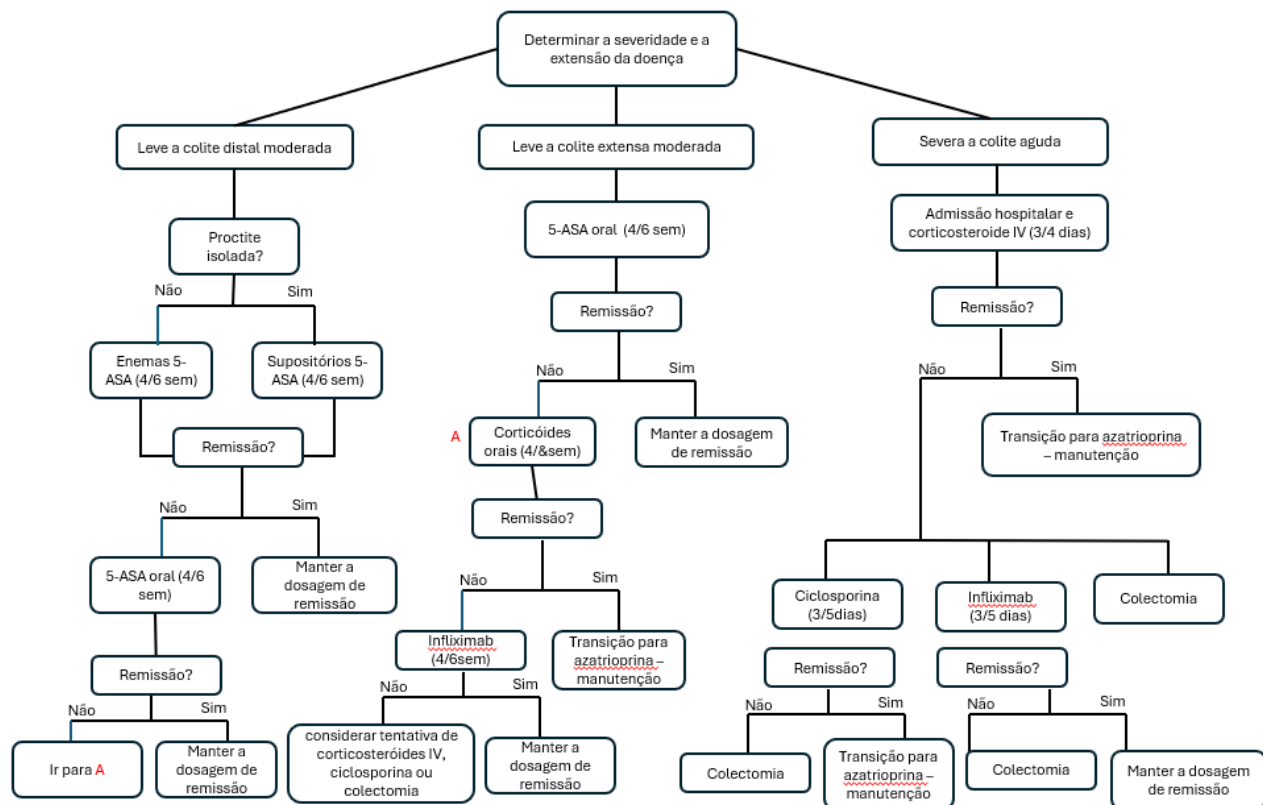
monoclonais (143). Podemos ter dois tipos de abordagem

diferentes, a terapêutica pode começar com fármacos de menor risco, menor custo e de menor “efetividade” – é uma abordagem *step up* (aminossalicilatos, corticóides, imunomoduladores até aos biológicos), ou então pode iniciar-se com fármacos de maior custo, e com mais riscos associados, mas mais eficazes – é uma abordagem *top-down* (Figura-1) (144).

O tratamento deve ser adaptado à extensão da inflamação (proctite, pancolite) e também deve ser tido em conta o grau de atividade da doença (leve, moderada, grave). Existem algoritmos que ajudam a direcionar o tratamento escolhido para a colite ulcerosa, conforme a gravidade da doença, sendo ajustados de acordo com a resposta clínica e a evolução do paciente (Figura 2) (116).

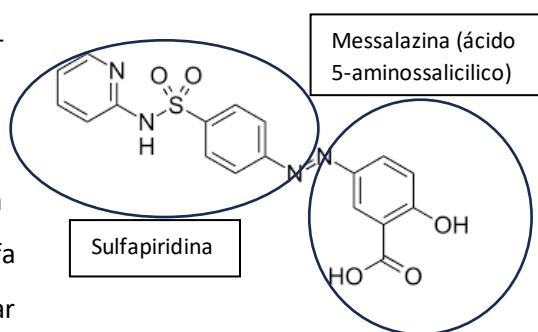


**Figura 1** – Grupos terapêuticos disponíveis para o tratamento da Doença Inflamatória Intestinal (adaptado da ref. (144)).



**Figura 2** - Abordagem do tratamento recomendado para a colite ulcerosa, com base na gravidade e extensão da doença. (5-ASA = ácido 5-aminossalicílico) (Adaptado da ref. 116).

A classe dos aminossalicilatos (messalamina, sulfassalazina, olssalazina, balsalazina) é um dos primeiros grupos de fármacos utilizados no tratamento das formas ligeiras a moderadas da doença. A sulfassalazina contém na sua estrutura um ácido aminossalicílico e uma sulfapiridina, como exemplificado na Figura 3 (145). A sulfapiridina é uma molécula lipofílica, logo tem uma permeabilidade superior e atravessa facilmente a barreira. Por sua vez, a messalamina não tem tanta permeabilidade, mas confere a atividade anti-inflamatória local (146). No fundo, a sulfassalazina vai comportar-se como um pró-fármaco, vai ser metabolizada no cólon do utente, pelas bactérias da sua microbiota. Estas bactérias possuem enzimas alfa redutase, que vão clivar a ligação N=N, e vão libertar o ácido aminossalicílico, que vai ficar livre para atuar. Portanto, vão estar sempre dependentes da



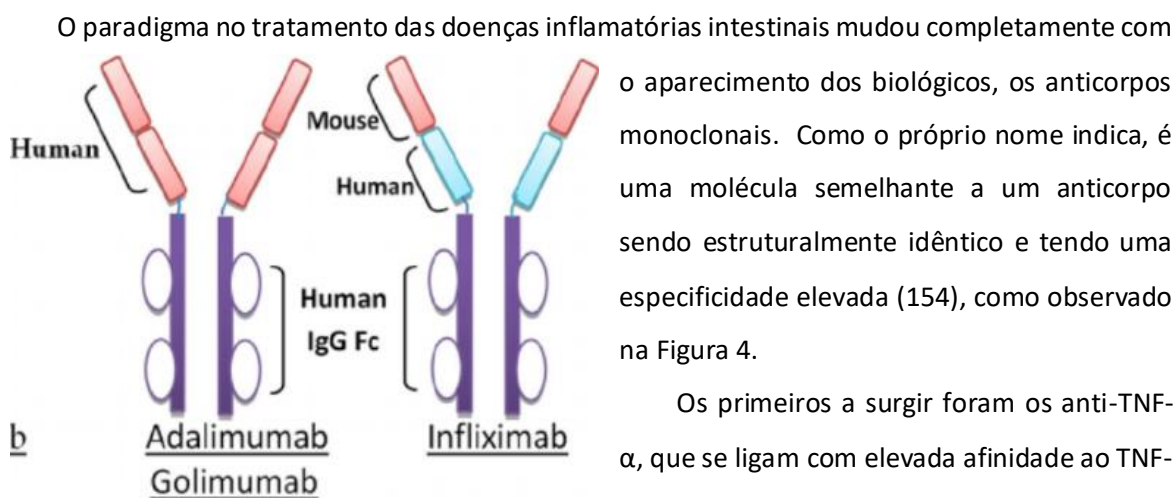
**Figura 3** – Estrutura química da sulfassalazina. (Adaptado da ref. 145).

microbiota do indivíduo. Tem como principal função a diminuição da produção ou inibição da atividade da ciclooxygenase e da lipoxigenase e consequentemente a diminuição da síntese de prostaglandinas, leucotrienos, de citocinas e radicais livres de oxigénio (147). Contudo, a sulfassalazina não é primeira escolha, dentro desta classe devido aos efeitos secundários. A messalamina acaba por ser a 1ª escolha na linha de tratamento da colite ulcerosa, pela sua ação

tópica. Nos casos de proctite, em que a inflamação está localizada no canal anal, no reto e/ou no sigmoide, a forma de supositório é eficaz e com poucos efeitos adversos associados. Para as regiões mais proximais do cólon, ou nas formas de pancolite, pode ser usada em diferentes formulações, nomeadamente, como enema e/ou formulação oral (148, 149).

Dentro do grupo dos corticosteróides, os mais utilizados são a budenosida (tópica) e a prednisolona. Contudo, os corticosteróides, não são usados como uma terapia de manutenção, devido à falta de eficácia a longo prazo, e à série de efeitos adversos, de curto e longo prazo, que possam causar, como hiperglicemia, dislipidemia, hipertensão arterial, ou osteoporose por perda de massa óssea. Vão sobretudo atuar na inflamação ao nível do NF-KB (150, 151).

Dentro da classe dos Imunomoduladores, temos a azatrioprina, a 6-mercaptopurina e os inibidores da calcineurina (tacrolimus, ciclosporina). Têm a particularidade de terem um início de ação lento e por causarem algumas reações adversas graves. Estes fármacos, apesar de serem uma opção no tratamento de manutenção não são, de todo, a primeira opção (152). As “tiopurinas” são análogos sintéticos das purinas, portanto vão ter uma semelhança estrutural com a guanina, e vão interferir na síntese e replicação do material genético. A ciclosporina e o tacrolimus são inibidores da calcineurina, enzima presente na cascata do processo inflamatório (153).



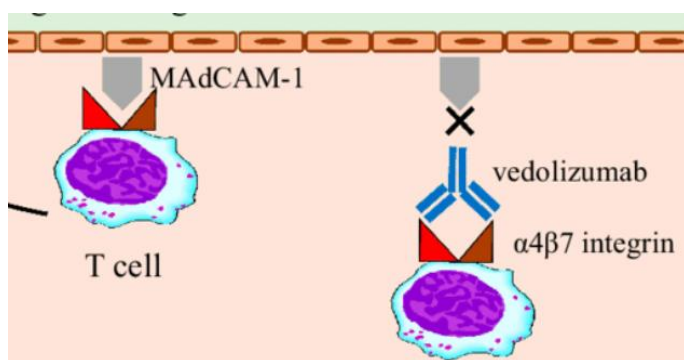
**Figura 4** – Estrutura dos anti-TNF-  $\alpha$ . Retirada da ref. (156).

Os primeiros a surgir foram os anti-TNF- $\alpha$ , que se ligam com elevada afinidade ao TNF- $\alpha$ , impedindo a sua ligação ao recetor. O infliximab foi o primeiro a surgir e é largamente o mais utilizado. Posteriormente, seguiram-se os adalimumab e o golimumab. O infliximab é um anticorpo monoclonal que contém uma região constante humana e uma região variável murina (155). O infliximab pode ser usado tanto na fase de remissão como na fase de manutenção. O Adalimumab e o golimumab possuem sequências de aminoácidos humanos (156). O problema destes fármacos são os seus efeitos adversos, se estamos a interferir com a cascata inflamatória, vamos deixar o organismo mais vulnerável e suscetível ao desenvolvimento de infeções. Portanto, há que ter cautela no seu uso em indivíduos que estejam já comprometidos

com alguma patologia em curso, como por exemplo, infecções cardíacas, neoplasias, insuficiência cardíaca, tuberculose ativa ou latente, doença desmielinizante (157–159).

Outra abordagem do ponto de vista da modulação da resposta inflamatória podem ser os fármacos que inibem a migração dos linfócitos T para a mucosa intestinal.

O vedolizumab, é indicado para o tratamento da colite ulcerosa ativa, moderada a grave, para utentes que deixaram de responder ao tratamento ou que a resposta não é a mais adequada, ou



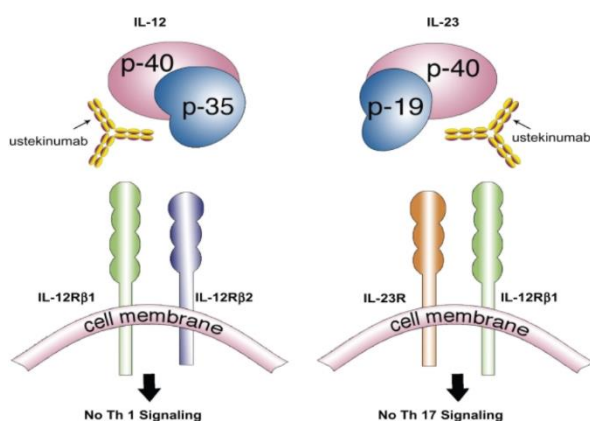
**Figura 5** - Mecanismo de ação do vedolizumab. (Ref. retirada de (160).

então, que demonstraram alguma intolerância à terapêutica convencional ou à terapêutica com um antagonista TNF- $\alpha$  (160). Como demonstrado na Figura 5, trata-se de um anticorpo que se liga à integrina  $\alpha 4\beta 7$  presente na superfície celular

dos linfócitos T. A integrina  $\alpha 4\beta 7$  é reconhecida pelos recetores das

células endoteliais, MADCAM-1, e permite a migração dos linfócitos T para a mucosa intestinal, propagando a resposta inflamatória. Esta ligação vai impedir a adesão dos linfócitos e a migração destes. O vedolizumab pode ser usado como uma terapêutica de 1ª linha na colite ulcerosa, se se optar por uma abordagem *top-down*. Este fármaco está associado a poucas reações adversas, exceto as já mencionadas que são gerais a esta categoria, e é bem tolerado (161).

O ustekinumab liga-se especificamente à subunidade p40 das IL-12 e IL-23, impedindo a sua



**Figura 6** – Mecanismo de ação do ustekinumab. (Retirado da ref. (163).

ligação ao recetor proteico IL-12R $\beta 1$  presente na superfície celular. A IL-12, é uma citocina que vai participar na estimulação das células *natural killer* e na diferenciação das células T CD4 em Th1, por sua vez, a IL-23 é uma citocina que vai participar na diferenciação das células T em Th17 (162). A Figura 6, retirada da referência (163), ilustra o mecanismo de ação do ustekinumab.

Outro anticorpo utilizado de forma equivalente, é o mirikizumab. Este anticorpo é igualmente dirigido a uma subunidade, a p19, da IL-23, e exerce o seu mecanismo de ação pelo bloqueio da ligação ao recetor específico, impedindo qua a IL-23 participe na diferenciação das Th17 (164).

Existem ainda outros fármacos que bloqueiam vias de sinalização intracelular associadas à resposta inflamatória. A via *Janus Kinase - Signal Transducers and Activators of Transcription* (JAK-STAT) tem sido bastante estudada e utilizada como alvo terapêutico. São uma família de tirosina cinases que vão atuar como mediadores na transdução de sinais extracelulares para o interior celular. Cada membro das JAK é recrutado por diferentes recetores de citocinas. As STAT, são proteínas de transdução e transcrição de sinal. Quando as JAK são fosforiladas, migram para o núcleo, e ativam a expressão de genes específicos (165). Os fármacos envolvidos nesta via são usados quando os biológicos já não funcionam, ou quando na avaliação de custo se apresentam mais vantajosos. Os fármacos desta classe têm a particularidade da sua terminologia acabar em “inib” (166).

O tofacitinib foi o 1º fármaco desta classe a surgir, e é caracterizado por ser um inibidor competitivo e reversível das JAK 1 e 3. O grande problema associado a este fármaco, é o elevado risco de provocar tromboembolismo. O filgotinib e o upadacitinib são inibidores seletivos da via JAK 1 e quando metabolizado forma o metabolito ativo (167).

O ozanimod, é um modulador do Recetor de Esfingosina-1-Fosfato (S1P1) (S1P impede a saída das células T e promove a sua retenção nos tecidos periféricos inflamados). É usado como terapia de indução e de manutenção da remissão em adultos com colite ulcerosa ativa moderada a grave (168).

Embora já existam alguns biológicos aprovados para o tratamento da colite ulcerativa, muitos outros estão em fase de estudo e desenvolvimento, oferecendo potencial para novas opções terapêuticas no futuro (169).

Os ensaios clínicos têm demonstrado consistentemente que aproximadamente 30% a 60% dos pacientes respondem à terapia avançada. As terapias avançadas são mais eficazes entre pacientes com colite ulcerosa sem tratamento, e a eficácia diminui com sucessivas terapias. Portanto, a terapia individualizada deve ser considerada em vez de uma abordagem única generalizada (170).

## **2.3 – Conclusão**

A terapêutica com os biológicos representa o futuro no tratamento da colite ulcerativa, oferecendo abordagens mais direcionadas e eficazes.

O futuro tem um horizonte promissor de opções inovadoras que podem ser benéficas. Há uma série de alvos terapêuticos a serem explorados no tratamento da colite ulcerosa e em várias fases de estudo clínico.

À medida que se adquirem mais conhecimentos e há uma melhor compreensão dos mecanismos biológicos que impulsionam a colite ulcerativa, poderá ser possível direcionar com mais precisão a terapêutica para cada indivíduo. Poderá tornar-se possível encontrar o medicamento certo para a pessoa certa, no momento certo, garantindo que conferem ao mesmo tempo um impacto na qualidade de vida do utente.

Embora existam desafios associados aos altos custos e aos potenciais efeitos colaterais, o avanço contínuo na biotecnologia permite o desenvolvimento de novas estratégias e moléculas com menos efeitos adversos e com uma maior efetividade.

## **Conclusão global**

O estágio curricular encerra o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Representa a fase final do meu percurso académico que me permitiu contatar de perto com o que seria o meu futuro num contexto real, aplicando todos os conhecimentos técnico-científicos adquiridos durante os últimos anos.

Ambas as experiências destacaram a importância da ética profissional e da empatia nos cuidados de saúde, com foco no bem-estar e qualidade de vida do utente. Deu-me uma perspetiva e compreensão mais abrangente das áreas de atuação do farmacêutico (Ato farmacêutico – artigo 75, lei nº 131/2015), do modo de funcionamento das instituições de saúde e dos profissionais de saúde que nela operam.

Este estágio ajudou-me a reconhecer o papel multidisciplinar do farmacêutico na sociedade, percebendo que existe uma necessidade de se adaptar à evolução das exigências dos serviços de saúde e dos utentes, e da atualização constante de conhecimentos, mantendo sempre um papel ativo na resolução de problemas profissionais de ordem técnica, científica e ética.

Assim sendo, e ciente do muito que ainda tenho para aprender, ambiciono contribuir para a atividade farmacêutica e para a saúde da população.

## Bibliografia

1. Serviços Farmacêuticos; Unidade Local de Saúde de Gaia e Espinho. Manual de Acolhimento do Estagiário. Em.
2. Diário da República, O Ministro da, Saúde e Assistência, Henrique de Miranda Vasconcelos Martins de Carvalho. Decreto-Lei n.º 44204-1962, de 2 de Fevereiro de 1962 Regulamento geral da Farmácia hospitalar. [Internet]. Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068150/decreto\\_lei\\_44204-1962.pdf](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068150/decreto_lei_44204-1962.pdf)
3. Ordem dos Farmacêuticos - Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar [Internet]. 2018 [citado 27 de maio de 2024]. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpfh\\_capitulo\\_i\\_vfinal\\_17815111995a8eee5ad0c17.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpfh_capitulo_i_vfinal_17815111995a8eee5ad0c17.pdf)
4. Diário da República n.º 18/1993, Série I-A de 1993-01-22, páginas 234 - 252. Decreto-Lei Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro [Internet]. jan 22, 1993. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/15-1993-585178>
5. Serviços Farmacêuticos; Unidade Local de Saúde de Gaia e Espinho. Instrução de Trabalho Casos Especiais de Validação Farmacêutica. Em.
6. Serviços Farmacêuticos; Unidade Local de Saúde de Gaia e Espinho. Manual de Validação, Confirmação da Prescrição Médica. Em.
7. Infarmed. Circular Informativa do Infarmed - Metoclopramida – alteração das recomendações de utilização [Internet]. N.º 183/CD/8.1.7 jul 30, 2013. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1096079/9046263.PDF/49043b26-717b-4149-bb3a-2b0113353c6f?version=1.0>
8. Infarmed. Circular Informativa do Infarmed - Domperidona – alteração das recomendações de utilização [Internet]. N.º 109/CD/8.1.7. abr 28, 2014. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1097681/9870327.PDF/593d75a0-c1ef-4528-94f9-d87b72017bc2?version=1.0>
9. Kehrenberg MCA, Bachmann HS. Drug Interaction Report: metoclopramide, morphine, tramadol. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2022;395((6):):619-627.
10. Padron GT, Hernandez-Trujillo VP. Autoimmunity in Primary Immunodeficiencies (PID). Clin Rev Allergy Immunol. agosto de 2023;65(1):1-18.
11. Teresa Vieira, Ana Leblanc, Natacha Santos, José Torres Costa. Imunodeficiências primárias [Da suspeita clínica ao tratamento] [Da suspeita clínica ao tratamento]. Soc Port Alergol E Imunol Clínica [Internet]. 2012 [citado 28 de maio de 2024]; Disponível em: <file:///C:/Users/andre/Desktop/imunodeficiencias-primarias.pdf>
12. M Ballow. Clinical experience with Flebogamma 5% DIF: a new generation of intravenous immunoglobulins in patients with primary immunodeficiency disease. Clin Exp Immunol. setembro de 2009;157(3):446.

13. Berger M; Flebogamma 5% DIF Investigators. A multicenter, prospective, open label, historically controlled clinical trial to evaluate efficacy and safety in primary immunodeficiency diseases (PID) patients of Flebogamma 5% DIF, the next generation of Flebogamma. *J Clin Immunol.* novembro de 2007;27(6):628–33.
14. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics.* 1952;9((6)):722–8.
15. Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Fischer A, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120((4)):776–94.
16. Shearer WT, Fischer A. The last 80 years in primary immunodeficiency: how far have we come, how far need we go? *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117((4)):748–52.
17. Lee WI, Jaing TH, Hsieh MY, Kuo ML, Lin SJ, Huang JL. Distribution, infections, treatments and molecular analysis in a large cohort of patients with primary immunodeficiency diseases (PIDs) in Taiwan. *J Clin Immunol.* 2006;26((3)):274–83.
18. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Oksenhendler E, Picard C, Puel A, Puck J, Seppänen MRJ, Somech R, Su HC, Sullivan KE, Torgerson TR, Meyts I. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2022;42((7)):1473–507.
19. European Medicines Agency, Flebogamma DIF 50 mg/ml - Resumo das Características do Medicamento. [online] Available: [Internet]. [citado 11 de junho de 2024]. Disponível em: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010121390496/anx\\_90496\\_pt.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010121390496/anx_90496_pt.pdf)
20. Notificar reação [Internet]. [citado 24 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
21. Regimes excecionais de comparticipação [Internet]. [citado 24 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/regimes-excecionais-de-comparticipacao>
22. Cabete J, Aparício Martins I. Guidelines for the Management of Patients with Hidradenitis Suppurativa. *Acta Med Port Internet.* 2023;36(2):133–9.
23. Tchero H, Herlin C, Bekara F, Fluieraru S, Teot L. Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-analysis of Therapeutic Interventions. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2019;85((3)):248–57.
24. Sabat R, Jemec GBE, Matusiak Ł, Kimball AB, Prens E, Wolk K. Hidradenitis suppurativa. *Nat Rev Primer.* 2020;12(6):1:18.
25. Amgevita-epar-product-information\_pt.pdf [Internet]. [citado 25 de junho de 2024]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/amgevita-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/amgevita-epar-product-information_pt.pdf)
26. Pallett AP, Smyth EG. Clinicians' guide to antibiotics. Tetracycline. *Br J Hosp Med.* 1988;40((5)):385–90.

27. Brian J. Werth. Tetraciclina. Man MSD [Internet]. 2022 [citado 11 de junho de 2024]; Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/casa/infec%C3%A7%C3%B5es/antibi%C3%B3ticos/tetraciclina>
28. Weinberg MA, Bral M. Tetracycline and its analogues: a therapeutic paradigm in periodontal diseases. Crit Rev Oral Biol Med. 1998;9((3)):322-32.
29. Jonas M, Cunha BA. Minocycline. Ther Drug Monit. 1982;4((2)):137-45.
30. Tupam Editores SA. Minociclina. Indice.eu [Internet]. 2024 [citado 11 de junho de 2024]; Disponível em: <https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/minociclina/informacao-geral>
31. Lozzi F, Di Raimondo C, Lanna C, Diluvio L, Mazzilli S, Garofalo V, et al. Latest Evidence Regarding the Effects of Photosensitive Drugs on the Skin: Pathogenetic Mechanisms and Clinical Manifestations. Pharmaceutics. 17 de novembro de 2020;12(11):1104.
32. Sharma S, Hashmi MF, Bhattacharya PT. Hypotension. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 25 de setembro de 2024]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499961/>
33. Tua Saúde [Internet]. 2024 [citado 29 de junho de 2024]. 5 remédios diuréticos para desinchar (e como usar). Disponível em: <https://www.tuasaude.com/remedios-diureticos/>
34. Kehrenberg MCA, Bachmann HS. Diuretics: a contemporary pharmacological classification? Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. junho de 2022;395(6):619–27.
35. Katrina Magee, Carla Loiacono: A review of common herbs and potential interactions Int J Dent Hygiene 2, 2004; 111–121 Katrina Magee, Carla Loiacono: A review of common herbs and potential interactions. Int J Dent Hyg. 2004;2:111–21.
36. Cohen PA, Ernst E. Safety of Herbal Supplements: A Guide for Cardiologists. Cardiovasc Ther. 2010;28(4):246–53.
37. Mena-García A, Bellaizac-Riascos AJ, Rada-Mendoza M, Chito-Trujillo DM, Ruiz-Matute AI, Sanz ML. Quality Evaluation of Dietary Supplements for Weight Loss Based on Garcinia cambogia. Nutrients. 27 de julho de 2022;14(15):3077.
38. Sekikawa A, Ihara M, Lopez O, Kakuta C, Lopresti B, Higashiyama A, Aizenstein H, Chang YF, Mathis C, Miyamoto Y, Kuller L, Cui C. Effect of S-equol and Soy Isoflavones on Heart and Brain. Curr Cardiol Rev. 2019;15((2)):114-135.
39. Porro C, Benameur T, Cianciulli A, Vacca M, Chiarini M, De Angelis M, et al. Functional and Therapeutic Potential of Cynara scolymus in Health Benefits. Nutrients. 17 de março de 2024;16(6):872.
40. Badgujar SB, Patel VV, Bandivdekar AH. Foeniculum vulgare Mill: A Review of Its Botany, Phytochemistry, Pharmacology, Contemporary Application, and Toxicology. BioMed Res Int. 2014;2014:842674.
41. Adam Y, Somchit MN, Sulaiman MR, Nasaruddin AA, Zuraini A, Bustamam AA, et al. Diuretic properties of *Orthosiphon stamineus* Benth. J Ethnopharmacol. 6 de julho de 2009;124(1):154–8.

42. Dutta KN, Chetia P, Lahkar S, Das S. Herbal Plants Used as Diuretics: A comprehensive Review.
43. Ribeiro MCG. Comercialização de suplementos alimentares à base de plantas: análise da informação dos produtos para o excesso de peso/obesidade e infeções urinárias.
44. Zhao T, Li C, Wang S, Song X. Green Tea (*Camellia sinensis*): A Review of Its Phytochemistry, Pharmacology, and Toxicology. *Molecules*. 18 de junho de 2022;27(12):3909.
45. Escabiose (sarna) [Internet]. [citado 30 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/escabiose-sarna/#o-que-e-a-escabiose-sarna>
46. Sarna humana | CUF [Internet]. [citado 30 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.cuf.pt/mais-saude/sarna-humana-como-diagnosticar>
47. Infarmed. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - ACARILBIAL. [citado 1 de julho de 2024]; Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
48. Permetrina. Infarmed Circ Inf Infarmed - [Internet]. [citado 25 de setembro de 2024]; Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
49. Litchman G, Nair PA, Syed HA, Le JK. Pityriasis Rosea. *StatPearls* [Internet]. 2024 [citado 1 de julho de 2024]; Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448091/>
50. Lechan RM. Neuroendocrinology of pituitary hormone regulation. *Endocrinol Metab Clin North Am*. setembro de 1987;16(3):475–501.
51. Boone M, Deen PMT. Physiology and pathophysiology of the vasopressin-regulated renal water reabsorption. *Pflugers Arch*. 2008;456(6):1005–24.
52. Cuzzo B, Padala SA, Lappin SL. Physiology, Vasopressin. Em: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 24 de setembro de 2024]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526069/>
53. Dineen R, Thompson CJ, Sherlock M. Hyponatraemia – presentations and management. *Clin Med*. junho de 2017;17(3):263–9.
54. Zieg J. Pathophysiology of Hyponatremia in Children. *Front Pediatr*. 16 de outubro de 2017;5:213.
55. Danziger J, Zeidel ML. Osmotic Homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 7 de maio de 2015;10(5):852–62.
56. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH): Practice Essentials, Background, Pathophysiology. 12 de julho de 2023 [citado 24 de setembro de 2024]; Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/246650-overview?form=fpf>
57. Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med*. 1 de maio de 1967;42(5):790–806.

58. Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med.* outubro de 1957;23(4):529–42.
59. Cuesta M, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 1 de março de 2016;30(2):175–87.
60. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, et al. Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hyponatremia: Expert Panel Recommendations. *Am J Med.* 1 de outubro de 2013;126(10):S1–42.
61. Lindner G, Schwarz C, Haidinger M, Ravioli S. Hyponatremia in the emergency department. *Am J Emerg Med.* 1 de outubro de 2022;60:1–8.
62. Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines. *J Am Soc Nephrol JASN.* maio de 2017;28(5):1340–9.
63. Hato T, Ng R. Diagnostic value of urine sodium concentration in hyponatremia due to syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion versus hypovolemia. *Hawaii Med J.* novembro de 2010;69(11):264–7.
64. Thompson C, Hoorn EJ. Hyponatraemia: an overview of frequency, clinical presentation and complications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* março de 2012;26 Suppl 1:S1-6.
65. Yasir M, Mechanic OJ. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion. Em: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 24 de setembro de 2024]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507777/>
66. Bockenhauer D, Penney MD, Hampton D, van't Hoff W, Gullett A, Sailesh S, et al. A family with hyponatremia and the nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* abril de 2012;59(4):566–8.
67. Mentrasti G, Scortichini L, Torniai M, Giampieri R, Morgese F, Rinaldi S, et al. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH): Optimal Management. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;16:663–72.
68. Shepshelovich D, Schechter A, Calvarysky B, Diker-Cohen T, Rozen-Zvi B, Gafter-Gvili A. Medication-induced SIADH: distribution and characterization according to medication class. *Br J Clin Pharmacol.* agosto de 2017;83(8):1801–7.
69. Fushimi K, Uchida S, Hara Y, Hirata Y, Marumo F, Sasaki S. Cloning and expression of apical membrane water channel of rat kidney collecting tubule. *Nature.* 11 de fevereiro de 1993;361(6412):549–52.
70. Nielsen S, DiGiovanni SR, Christensen EI, Knepper MA, Harris HW. Cellular and subcellular immunolocalization of vasopressin-regulated water channel in rat kidney. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 15 de dezembro de 1993;90(24):11663–7.
71. Mironova E, Chen Y, Pao AC, Roos KP, Kohan DE, Bugaj V, et al. Activation of ENaC by AVP contributes to the urinary concentrating mechanism and dilution of plasma. *Am J Physiol Renal Physiol.* 1 de fevereiro de 2015;308(3):F237-243.

72. Umenishi F, Narikiyo T, Vandewalle A, Schrier RW. cAMP regulates vasopressin-induced AQP2 expression via protein kinase A-independent pathway. *Biochim Biophys Acta BBA - Biomembr.* 1 de agosto de 2006;1758(8):1100–5.
73. ResearchGate [Internet]. [citado 26 de setembro de 2024]. Hormonal regulation of AQP2 in the principal cell. In... Disponível em: [https://www.researchgate.net/figure/Hormonal-regulation-of-AQP2-in-the-principal-cell-In-states-of-hyponatremia-or\\_fig2\\_262734262](https://www.researchgate.net/figure/Hormonal-regulation-of-AQP2-in-the-principal-cell-In-states-of-hyponatremia-or_fig2_262734262)
74. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med.* janeiro de 2006;119(1):71.e1-8.
75. Usala RL, Fernandez SJ, Mete M, Cowen L, Shara NM, Barsony J, et al. Hyponatremia Is Associated With Increased Osteoporosis and Bone Fractures in a Large US Health System Population. *J Clin Endocrinol Metab.* agosto de 2015;100(8):3021–31.
76. Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. *Am J Med.* março de 2013;126(3):256–63.
77. Ball S, Barth J, Levy M, Society for Endocrinology Clinical Committee. SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY ENDOCRINE EMERGENCY GUIDANCE: Emergency management of severe symptomatic hyponatraemia in adult patients. *Endocr Connect.* setembro de 2016;5(5):G4–6.
78. Izumi Y, Nakayama Y, Mori T, Miyazaki H, Inoue H, Kohda Y, et al. Downregulation of vasopressin V2 receptor promoter activity via V1a receptor pathway. *Am J Physiol Renal Physiol.* maio de 2007;292(5):F1418-1426.
79. Bouley R, Lin HY, Raychowdhury MK, Marshansky V, Brown D, Ausiello DA. Downregulation of the vasopressin type 2 receptor after vasopressin-induced internalization: involvement of a lysosomal degradation pathway. *Am J Physiol Cell Physiol.* junho de 2005;288(6):C1390-1401.
80. Ambati R, Kho LK, Prentice D, Thompson A. Osmotic demyelination syndrome: novel risk factors and proposed pathophysiology. *Intern Med J.* julho de 2023;53(7):1154–62.
81. King JD, Rosner MH. Osmotic demyelination syndrome. *Am J Med Sci.* junho de 2010;339(6):561–7.
82. Singh TD, Fugate JE, Rabinstein AA. Central pontine and extrapontine myelinolysis: a systematic review. *Eur J Neurol.* dezembro de 2014;21(12):1443–50.
83. Adams RD, Victor M, Mancall EL. Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients. *AMA Arch Neurol Psychiatry.* fevereiro de 1959;81(2):154–72.
84. Lambeck J, Hieber M, Dreßing A, Niesen WD. Central Pontine Myelinosis and Osmotic Demyelination Syndrome. *Dtsch Arzteblatt Int.* 2 de setembro de 2019;116(35–36):600–6.
85. Chaki S. Vasopressin V1B Receptor Antagonists as Potential Antidepressants. *Int J Neuropsychopharmacol.* 14 de julho de 2021;24(6):450–63.
86. Ślusarz MJ. Vasopressin V1a and V1b receptor modulators: a patent review (2012 - 2014). *Expert Opin Ther Pat.* junho de 2015;25(6):711–22.

87. João Silva Marques. A utilidade diagnóstica e prognóstica dos péptidos natriuréticos em patologia médica - The role of natriuretic peptides in defining diagnosis and prognosis of medical diseases. *Soc Port Med Interna*. 2019;16(2):126–32.
88. Lai KN, Leung JCK, Tang SCW. The renin-angiotensin system. *Contrib Nephrol*. 2011;170:135–44.
89. Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. outubro de 2017;94:317–25.
90. Sahay M, Sahay R. Hyponatremia: A practical approach. *Indian J Endocrinol Metab*. novembro de 2014;18(6):760–71.
91. Verbalis JG, Greenberg A, Burst V, Haymann JP, Johannsson G, Peri A, et al. Diagnosing and Treating the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion. *Am J Med*. maio de 2016;129(5):537.e9-537.e23.
92. Anderson RJ, Chung HM, Kluge R, Schrier RW. Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med*. fevereiro de 1985;102(2):164–8.
93. Koenig MA, Bryan M, Lewin JL, Mirski MA, Geocadin RG, Stevens RD. Reversal of transtentorial herniation with hypertonic saline. *Neurology*. 25 de março de 2008;70(13):1023–9.
94. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol*. março de 2014;170(3):G1-47.
95. Greenberg A, Verbalis JG, Amin AN, Burst VR, Chiodo JA, Chiong JR, et al. Current treatment practice and outcomes. Report of the hyponatremia registry. *Kidney Int*. julho de 2015;88(1):167–77.
96. Bhandari S, Peri A, Cranston I, McCool R, Shaw A, Glanville J, et al. A systematic review of known interventions for the treatment of chronic nonhypovolaemic hypotonic hyponatraemia and a meta-analysis of the vaptans. *Clin Endocrinol (Oxf)*. junho de 2017;86(6):761–71.
97. Rcm-Samsca RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO. *Infarmed*; 2011.
98. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med*. 16 de novembro de 2006;355(20):2099–112.
99. Feldman AM, Hamad E, Tsai EJ, Zhu W, Tilley DG, Alvarez R, et al. Vasopressin antagonists for patients with acute heart failure: interpreting new clinical and translational data. *Clin Pharmacol Ther*. abril de 2014;95(4):373–5.
100. Ali F, Raufi MA, Washington B, Ghali JK. Conivaptan: a dual vasopressin receptor v1a/v2 antagonist [corrected]. *Cardiovasc Drug Rev*. 2007;25(3):261–79.
101. Greenberg A, Verbalis JG. Vasopressin receptor antagonists. *Kidney Int*. 2 de junho de 2006;69(12):2124–30.

102. Hline SS, Pham PTT, Pham PTT, Aung MH, Pham PMT, Pham PCT. Conivaptan: a step forward in the treatment of hyponatremia? *Ther Clin Risk Manag*. abril de 2008;4(2):315–26.
103. Miell J, Dhanjal P, Jamookeeah C. Evidence for the use of demeclocycline in the treatment of hyponatraemia secondary to SIADH: a systematic review. *Int J Clin Pract*. dezembro de 2015;69(12):1396–417.
104. Perks WH, Walters EH, Tams IP, Prowse K. Demeclocycline in the treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Thorax*. junho de 1979;34(3):324–7.
105. Padfield PL, Hodsman GP, Morton JJ. Demeclocycline in the treatment of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone release: with measurement of plasma ADH. *Postgrad Med J*. setembro de 1978;54(635):623–7.
106. Singer I, Rotenberg D. Demeclocycline-induced nephrogenic diabetes insipidus. In-vivo and in-vitro studies. *Ann Intern Med*. novembro de 1973;79(5):679–83.
107. Forrest JN, Cox M, Hong C, Morrison G, Bia M, Singer I. Superiority of demeclocycline over lithium in the treatment of chronic syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N Engl J Med*. 26 de janeiro de 1978;298(4):173–7.
108. Rondon-Berrios H. Urea for Chronic Hyponatremia. *Blood Purif*. 2020;49(1–2):212–8.
109. Soupart A, Coffernils M, Couturier B, Gankam-Kengne F, Decaux G. Efficacy and tolerance of urea compared with vaptans for long-term treatment of patients with SIADH. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. maio de 2012;7(5):742–7.
110. Refardt J, Winzeler B, Meienberg F, Vogt DR, Christ-Crain M. Empagliflozin Increases Short-Term Urinary Volume Output in Artificially Induced Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:7815690.
111. Refardt J, Imber C, Sailer CO, Jeanloz N, Potasso L, Kutz A, et al. A Randomized Trial of Empagliflozin to Increase Plasma Sodium Levels in Patients with the Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *J Am Soc Nephrol JASN*. março de 2020;31(3):615–24.
112. Flahault A, Girault-Sotias PE, Keck M, Alvear-Perez R, De Mota N, Estéouille L, et al. A metabolically stable apelin-17 analog decreases AVP-induced antidiuresis and improves hyponatremia. *Nat Commun*. 12 de janeiro de 2021;12(1):305.
113. Charles Bernstein. Doença inflamatória intestinal. *World Gastroenterol Organ Pract Guidel* [Internet]. 2015 [citado 27 de agosto de 2024]; Disponível em: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/inflammatory-bowel-disease-portuguese-revised.pdf>
114. Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis. *Lancet Lond Engl*. 12 de agosto de 2023;402(10401):571–84.
115. Wilks S. Morbid appearances in the intestine of Miss Bankes. *Lond Med Times Gaz*. 1859;2:264.
116. Adams SM, Bornemann PH. Ulcerative colitis. *Am Fam Physician*. 15 de maio de 2013;87(10):699–705.

117. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet Lond Engl*. 3 de novembro de 2012;380(9853):1606–19.
118. Loftus EV, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 1 de março de 2002;31(1):1–20.
119. Camilleri M, Madsen K, Spiller R, Greenwood-Van Meerveld B, Verne GN. Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease. *Neurogastroenterol Motil*. junho de 2012;24(6):503–12.
120. Chen Y, Cui W, Li X, Yang H. Interaction Between Commensal Bacteria, Immune Response and the Intestinal Barrier in Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol*. 2021;12:761981.
121. Mabbott NA, Donaldson DS, Ohno H, Williams IR, Mahajan A. Microfold (M) cells: important immunosurveillance posts in the intestinal epithelium. *Mucosal Immunol*. julho de 2013;6(4):666–77.
122. Barreto E Barreto L, Rattes IC, da Costa AV, Gama P. Paneth cells and their multiple functions. *Cell Biol Int*. maio de 2022;46(5):701–10.
123. Kurosumi K, Shibuichi I, Tosaka H. Transition between columnar absorptive cells and goblet cells in the rat jejunal epithelium. *Arch Histol Jpn Nihon Soshikigaku Kiroku*. novembro de 1981;44(5):405–27.
124. Raba G, Luis AS. Mucin utilization by gut microbiota: recent advances on characterization of key enzymes. *Essays Biochem*. 18 de abril de 2023;67(3):345–53.
125. Mucin in cancer: a stealth cloak for cancer cells - PubMed [Internet]. [citado 28 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34154702/>
126. L D, C H. Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. dezembro de 2020 [citado 26 de agosto de 2024];49(4). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33121686/>
127. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet Lond Engl*. 29 de abril de 2017;389(10080):1756–70.
128. Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM. The microbiome and inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol*. janeiro de 2020;145(1):16–27.
129. Amarante-Mendes GP, Adjemian S, Branco LM, Zanetti LC, Weinlich R, Bortoluci KR. Pattern Recognition Receptors and the Host Cell Death Molecular Machinery. *Front Immunol*. 2018;9:2379.
130. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 7 de janeiro de 2014;20(1):91–9.
131. Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, Wei SC, Ferrante M, Shen B, et al. Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Primer*. 10 de setembro de 2020;6(1):74.
132. Petri B, Sanz MJ. Neutrophil chemotaxis. *Cell Tissue Res*. março de 2018;371(3):425–36.

133. Reinisch W, Hung K, Hassan-Zahraee M, Cataldi F. Targeting Endothelial Ligands: ICAM-1/alicaforsen, MADCAM-1. *J Crohns Colitis*. 22 de agosto de 2018;12(suppl\_2):S669–77.
134. Dinesen LC, Walsh AJ, Protic MN, Heap G, Cummings F, Warren BF, et al. The pattern and outcome of acute severe colitis. *J Crohns Colitis*. outubro de 2010;4(4):431–7.
135. Segal JP, LeBlanc JF, Hart AL. Ulcerative colitis: an update. *Clin Med Lond Engl*. março de 2021;21(2):135–9.
136. Conrad K, Roggenbuck D, Laass MW. Diagnosis and classification of ulcerative colitis. *Autoimmun Rev*. 1 de abril de 2014;13(4):463–6.
137. Voelker R. What Is Ulcerative Colitis? *JAMA*. 27 de fevereiro de 2024;331(8):716–716.
138. Wangchuk P, Yeshi K, Loukas A. Ulcerative colitis: clinical biomarkers, therapeutic targets, and emerging treatments. *Trends Pharmacol Sci*. 10 de setembro de 2024;S0165-6147(24)00165-2.
139. Validity of Outcome Measures. Em: Clinical Review Report: adalimumab (Humira) [Internet] [Internet]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2016 [citado 28 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539018/>
140. Owczarek D, Rodacki T, Domagała-Rodacka R, Cibor D, Mach T. Diet and nutritional factors in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 21 de janeiro de 2016;22(3):895–905.
141. Fuchssteiner H, Nigl K, Mayer A, Kristensen B, Platzer R, Brunner B, et al. [Nutrition and IBD-Consensus of the Austrian Working Group of IBD (Inflammatory Bowel Diseases) of the ÖGGH]. *Z Gastroenterol*. abril de 2014;52(4):376–86.
142. Burri E, Maillard MH, Schoepfer AM, Seibold F, Van Assche G, Rivière P, et al. Treatment Algorithm for Mild and Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: An Update. *Digestion*. 2020;101 Suppl 1:2–15.
143. Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative Colitis. *Mayo Clin Proc*. julho de 2019;94(7):1357–73.
144. Schnur S, Wahl V, Metz JK, Gillmann J, Hans F, Rotermund K, et al. Inflammatory bowel disease addressed by Caco-2 and monocyte-derived macrophages: an opportunity for an in vitro drug screening assay. *Vitro Models*. 1 de novembro de 2022;1(4):365–83.
145. Costa MAB da, Ricci-Júnior E, Santos EP dos, Mansur CRE, Campos VEB de. Desenvolvimento e validação de método analítico para a determinação de sulfassalazina em suspensão oral: comparação do método espectrofotométrico e de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). *Quím Nova*. 2012;35:808–13.
146. Veloso PM, Machado R, Nobre C. Mesalazine and inflammatory bowel disease - From well-established therapies to progress beyond the state of the art. *Eur J Pharm Biopharm Off J Arbeitsgemeinschaft Pharm Verfahrenstechnik EV*. outubro de 2021;167:89–103.
147. Lodowska J, Gruchlik A, Wolny D, Wawarczyk J, Dzierżewicz Z, Węglarz L. THE EFFECT OF SULFASALAZINE AND 5-AMINOSALICYLIC ACID ON THE SECRETION OF INTERLEUKIN 8 BY HUMAN COLON MYOFIBROBLASTS. *Acta Pol Pharm*. 2015;72(5):917–21.

148. Wei M, Liu D, Sun Y, Xie H, Du L, Jin Y. Mesalazine hollow suppositories based on 3D printing for treatment of ulcerative colitis. *Int J Pharm.* 25 de julho de 2023;642:123196.
149. Le Berre C, Roda G, Nedeljkovic Protic M, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Modern use of 5-aminosalicylic acid compounds for ulcerative colitis. *Expert Opin Biol Ther.* abril de 2020;20(4):363–78.
150. Cross RK. Safety Considerations with the Use of Corticosteroids and Biologic Therapies in Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* outubro de 2017;23(10):1689–701.
151. D’Haens G. Systematic review: second-generation vs. conventional corticosteroids for induction of remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* novembro de 2016;44(10):1018–29.
152. Roda G, Narula N, Pinotti R, Skamnelos A, Katsanos KH, Ungaro R, et al. Systematic review with meta-analysis: proximal disease extension in limited ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* junho de 2017;45(12):1481–92.
153. Chhibba T, Ma C. Is there room for immunomodulators in ulcerative colitis? *Expert Opin Biol Ther.* abril de 2020;20(4):379–90.
154. Posner J, Barrington P, Brier T, Datta-Mannan A. Monoclonal Antibodies: Past, Present and Future. *Handb Exp Pharmacol.* 2019;260:81–141.
155. Hemperly A, Vande Casteele N. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Infliximab in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Pharmacokinet.* agosto de 2018;57(8):929–42.
156. Almoallim H, Al-Ghamdi Y, Almaghrabi H, Alyasi O. Anti-Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Induced Systemic Lupus Erythematosus(). *Open Rheumatol J.* 2012;6:315–9.
157. Patel D, Madani S, Patel S, Guglani L. Review of pulmonary adverse effects of infliximab therapy in Crohn’s disease. *Expert Opin Drug Saf.* junho de 2016;15(6):769–75.
158. Dermawan A, So K, Venugopal K, Picardo S. Infliximab-induced optic neuritis. *BMJ Case Rep.* 22 de dezembro de 2020;13(12):e236041.
159. Scheinfeld N. A comprehensive review and evaluation of the side effects of the tumor necrosis factor alpha blockers etanercept, infliximab and adalimumab. *J Dermatol Treat.* setembro de 2004;15(5):280–94.
160. Infarmed. RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR - vedolizumab [Internet]. Report No.: L04AA Selective immunosuppressants. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Publica%C3%A7%C3%A3o+de+Parecer+net+-+Entyvio+2018/bd656884-d0a3-4941-b978-c7126f6c49f1>
161. Tsui JJ, Huynh HQ. Is top-down therapy a more effective alternative to conventional step-up therapy for Crohn’s disease? *Ann Gastroenterol.* 2018;31(4):413–24.
162. European Comission. Resumo das Características do Medicamento - STELARA [Internet]. Disponível em: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160715135582/anx\\_135582\\_pt.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160715135582/anx_135582_pt.pdf)

163. Koutruba N, Emer J, Lebwohl M. Review of ustekinumab, an interleukin-12 and interleukin-23 inhibitor used for the treatment of plaque psoriasis. *Ther Clin Risk Manag.* 2010;6:123–41.
164. Steere B, Beidler C, Martin A, Bright S, Kikly K, Benschop RJ. Generation and Characterization of Mirikizumab, a Humanized Monoclonal Antibody Targeting the p19 Subunit of IL-23. *J Pharmacol Exp Ther.* 1 de novembro de 2023;387(2):180–7.
165. Garcia-Melendo C, Cubiró X, Puig L. Inhibidores de JAK: usos en dermatología. Parte 1: generalidades, aplicaciones en vitiligo y en alopecia areata. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 1 de junho de 2021;112(6):503–15.
166. Xin P, Xu X, Deng C, Liu S, Wang Y, Zhou X, et al. The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases. *Int Immunopharmacol.* março de 2020;80:106210.
167. Beckman JD, DaSilva A, Aronovich E, Nguyen A, Nguyen J, Hargis G, et al. JAK-STAT inhibition reduces endothelial prothrombotic activation and leukocyte-endothelial proadhesive interactions. *J Thromb Haemost JTH.* maio de 2023;21(5):1366–80.
168. Paik J. Ozanimod: A Review in Ulcerative Colitis. *Drugs.* agosto de 2022;82(12):1303–13.
169. Hirten RP, Sands BE. New Therapeutics for Ulcerative Colitis. *Annu Rev Med.* 27 de janeiro de 2021;72(Volume 72, 2021):199–213.
170. Raine T, Danese S. Breaking Through the Therapeutic Ceiling: What Will It Take? *Gastroenterology.* abril de 2022;162(5):1507–11.

## Anexo 1 – Anexo x

52

## Anexo 2 – Exemplo de Notificação de uma Reação Adversa

| Sistema Nacional de Farmacovigilância - Notificação de Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos                                        |                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <b>REPÚBLICA<br/>PORTUGUESA</b><br><small>SAÚDE</small> |  <b>Infarmed</b><br><small>Autoridade Nacional do Medicamento<br/>e Produtos de Saúde I.P.</small> |
| Nº de Submissão<br><input type="text" value=""/>                                                                                          | Data Submissão<br><input type="text" value=""/>                                                                                                                                       |
| <b>Reações Adversas</b>                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                       |
| <b>Reação 1</b>                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                       |
| Descrição da RAM<br><input type="text" value="Calafrios, tremuras, aumento da tensão arterial"/>                                          |                                                                                                                                                                                       |
| Evolução da Reação<br><input type="text" value="Em Recuperação"/>                                                                         | Critérios de Gravidade<br><input type="text" value="Não grave"/>                                                                                                                      |
| Data de Início<br><input type="text" value=""/>                                                                                           | Data de Fim<br><input type="text" value=""/>                                                                                                                                          |
| Duração da Reação<br><input type="text" value="30 Minutos"/>                                                                              | Causalidade<br><input type="text" value="Provável"/>                                                                                                                                  |
| Descrição do Tratamento<br><input type="text" value=""/>                                                                                  |                                                                                                                                                                                       |

## Medicamentos

### Medicamento 1

Medicamento

Imunoglobulina humana normal; Flebogamma - Grifols

Lote

[REDACTED]

Tipo de Autorização

Não Aplicável

Data de Início

[REDACTED]

Data de Fim

[REDACTED]

Via da Administração

Intravenosa

Dosagem

[REDACTED]

Forma Farmacêutica

[REDACTED]

Medida Tomada

Suspensão

Indicação Terapêutica

Imunodeficiência secundária - Doença Behçet

## Doente

Iniciais

[REDACTED]

Sexo

[REDACTED]

Data de Nascimento

[REDACTED]

Idade à Data da RAM

[REDACTED]

Peso (kg)

72

Altura (cm)

[REDACTED]

## Notificador

Nome Próprio

Apelido(s)

Concelho

Local de Trabalho

Código Postal

Localidade

Qualificação

Email

Telefone/Telemóvel

Nº Carteira/ Cédula Profissional

## Outra Informações

Medicamento Concomitante

Ocorreu Erro de Medicação ?

Outras Informações

### Anexo 3 - Prescrição médica da nutrição parentérica para recém-nascido.

SAMS 05-02-2024

**PrePARE, version 02.02**

Physical Stability Evaluation (see PrePARE manual for stability criteria)

File: RNF Sandra Mendes 0205 mix

|                             | ml    | Date:                 |
|-----------------------------|-------|-----------------------|
| Total Volume                | 56.16 | Patient Name:         |
| Vaminolact®                 | 19.75 | Birth Date:           |
| Water for Injections        | 13.00 | Patient ID:           |
| Glucose 300 mg/ml           | 16.67 | Body Weight (kg):     |
| NaCl 20%                    | 0.00  | Ward:                 |
| KCl 1 mmol/ml               | 1.80  | Clinician:            |
| Calcium gluconate 10%       | 3.77  | Consultant:           |
| MgSO4 7aq 20%               | 0.12  | Pharmacist:           |
| Zinc inj. 1 mg/ml Aguettant | 0.21  | Comment(s):           |
| Glycophos®                  | 0.84  | PT 26sem/ RCIU/Sepsis |
| Soluvit® N                  | 0.06  |                       |

**Conservação: 6 dias a 2-8°C mais 24 horas a 37°C**

|                                       |        |
|---------------------------------------|--------|
| Osmolality, Theoretical, mosm/kg H2O  | 895.52 |
| Osmolality, Theoretical, mosm/l       | 825.82 |
| Non-Protein Energy/g Nitrogen Content | 108.86 |
| Carbohydrate Energy /Fat Energy Ratio | 100/0  |

| Content per 56.16 ml   |       | Target | Regimen | Min  | Max   |
|------------------------|-------|--------|---------|------|-------|
| Total Volume           | ml    | 56.16  | 56.16   |      |       |
| Vaminolact®            | ml    | 19.75  | 19.75   | -    | -     |
| Glucose solution       | ml    |        | 29.67   |      |       |
| Glucose % used         | %     |        | 16.85   |      |       |
| Na                     | mmol  | 1.68   | 1.68    | 0.00 | 5.62  |
| K                      | mmol  | 1.80   | 1.80    | 0.00 | 5.62  |
| Ca                     | mmol  | 0.84   | 0.84    | 0.00 | 0.84  |
| Mg                     | mmol  | 0.10   | 0.10    | 0.00 | 0.28  |
| Zn                     | µmol  | 3.21   | 3.21    | 0    | 3.22  |
| Se                     | µmol  | -      | 0.00    | 0    | 0.02  |
| Cu                     | µmol  | -      | 0.00    | 0    | 0.27  |
| Fe                     | µmol  | -      | 0.00    | 0    | 0.00  |
| Cr                     | µmol  | -      | 0.00    | 0    | -     |
| P (inorganic)          | mmol  | -      | 0.03    |      |       |
| P (total)              | mmol  | 0.84   | 0.84    | 0.00 | 0.84  |
| Cl                     | mmol  | -      | 1.80    | 0    | 12.92 |
| Ac                     | mmol  | -      | 0.00    | 0    | 0.01  |
| SO4                    | mmol  | -      | 0.10    |      |       |
| Trace Element solution | ml    | -      | -       | -    | -     |
| Fat soluble vitamins   | ml    | 0      | 0       | -    | -     |
| Soluvit® N             | vials | 0.06   | 0.06    | 0    | 0.06  |
| Energy content         | kcal  | 24.74  | 24.74   |      |       |
| Nitrogen content       | g     | 0.18   | 0.18    | 0.14 | 0.18  |
| Amino Acid content     | g     | 1.29   | 1.29    |      |       |
| Fat content            | g     | 0      | 0.00    | 0.00 | 0.00  |
| Glucose content        | g     | 5.00   | 5.00    | 4.49 | 13.48 |

This version of PrePARE has passed it's expiry date. Please update your software.

## Anexo 4 – Preparação de Manipulado



### Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados

Página 1 de 3

**Medicamento:** Tretinoína + loox basics creme

Teor em substância(s) activa(s): 100 g (ml ou unidades) contêm: \_\_\_\_\_ g (ml) de:

Forma farmacêutica: Creme

Data de preparação: 09-07-2024

Número do lote: 016/24

Quantidade a preparar: 100mL

| Matéria-prima     | Lote n.º   | Origem     | Farmacopeia | Quantidade para 100 g (ou ml, ou unidades) | Quantidade calculada | Quantidade Pesada | Rubrica do Operador e data | Rubrica do Supervisor e data |
|-------------------|------------|------------|-------------|--------------------------------------------|----------------------|-------------------|----------------------------|------------------------------|
| Tretinoína        | 224223-E-2 | Acofarma   | F.P. VIII   |                                            | 0,05g                | 0,05g             |                            |                              |
| loox Basics creme | V-1        | Promoenvas |             |                                            | 100g                 | 100g              |                            |                              |
|                   |            |            |             |                                            |                      |                   |                            |                              |
|                   |            |            |             |                                            |                      |                   |                            |                              |
|                   |            |            |             |                                            |                      |                   |                            |                              |
|                   |            |            |             |                                            |                      |                   |                            |                              |
|                   |            |            |             |                                            |                      |                   |                            |                              |
|                   |            |            |             |                                            |                      |                   |                            |                              |
|                   |            |            |             |                                            |                      |                   |                            |                              |
|                   |            |            |             |                                            |                      |                   |                            |                              |

**Preparação:**

Rubrica do Operador

|     |                                                                   |  |
|-----|-------------------------------------------------------------------|--|
| 1.  | Verificar o estado de limpeza do material a utilizar              |  |
| 2.  | Pesar* o creme loox Basics para o recipiente do agitador mecânico |  |
| 3.  | Pesar** a Tretinoína e juntar ao creme                            |  |
| 4.  | Agitar no agitador mecânico*** durante 5 min a 1500 rpm           |  |
| 5.  | Acondicionar devidamente                                          |  |
| 6.  | Rotular                                                           |  |
| 7.  | Lavar e secar o material utilizado                                |  |
| 8.  |                                                                   |  |
| 9.  |                                                                   |  |
| 10. |                                                                   |  |

**Embalagem e equipamento**

Tipo de embalagem: Topitec 100

Capacidade do recipiente: 140mL

| Equipamento utilizado |  |  |
|-----------------------|--|--|
| * BL.01               |  |  |
| ** BL.02              |  |  |
| *** AG.01             |  |  |

IMP.10.3

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

*Prazo de utilização e Condições de conservação*

|                                                                                      |                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Condições de conservação:<br>Conservar à temperatura ambiente em frasco bem fechado. | Operador: _____ |
| Prazo de utilização:<br>35 dias                                                      | Operador: _____ |

*Verificação:*

| ENSAIO                            | ESPECIFICAÇÃO  | RESULTADO | Rubrica do Operador |
|-----------------------------------|----------------|-----------|---------------------|
| 1. Características organolepticas |                |           |                     |
| 1.1. Cor                          | pomada amarela |           |                     |
| 1.2. Aspecto                      | homogeneo      |           |                     |
| 2. Quantidade                     | 100g (+5%)     |           |                     |
|                                   |                |           |                     |
|                                   |                |           |                     |
|                                   |                |           |                     |

Aprovado ☐      Rejeitado ☐

Supervisor: \_\_\_\_\_
Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

*Nome, morada e telefone do doente*

*Nome do prescriptor*

*Anotações*

IMP.10.2

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

*Cálculo do preço de venda*

| MATÉRIAS-PRIMAS:  |                                |                            |                                                            |             |                   |                                                |
|-------------------|--------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------|-------------|-------------------|------------------------------------------------|
| Matérias-Primas   | Embalagem existente em armazém |                            | Preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (€/IVA) |             | Quantidade a usar | Valor da matéria-prima utilizada na preparação |
|                   | Quantidade adquirida (g, mL)   | Preço de aquisição (€/IVA) | quantidade unitária                                        | preço       |                   |                                                |
| loox basics creme |                                |                            | 50mL                                                       | 16,240000 € | 100,0000 mL       | = 32,4800 €                                    |
| tretinoína        |                                |                            | 1g                                                         | 9,062000 €  | x 0,0500 g        | x 2,80 = 1,2687 €                              |
|                   |                                |                            |                                                            |             | x                 | =                                              |
|                   |                                |                            |                                                            |             | x                 | =                                              |
|                   |                                |                            |                                                            |             | x                 | =                                              |
|                   |                                |                            |                                                            |             | x                 | =                                              |
|                   |                                |                            |                                                            |             | x                 | = - €                                          |
|                   |                                |                            |                                                            |             | x                 | = - €                                          |
|                   |                                |                            |                                                            |             | x                 | = - €                                          |
| <b>Subtotal A</b> |                                |                            |                                                            |             |                   | = 33,75 €                                      |

HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:

|                                   | Forma Farmacêutica | Quantidade | F(€) | Factor Multiplicativo | Valor      |
|-----------------------------------|--------------------|------------|------|-----------------------|------------|
| Valor referente à quantidade base | pomada             | 100        | 5,75 | x 3                   | = 17,250 € |
| Valor adicional                   |                    |            |      | x                     | =          |
| <b>Subtotal B</b>                 |                    |            |      |                       | = 17,25 €  |

MATERIAL DE EMBALAGEM:

| Materiais de embalagem | Preço de aquisição (€/IVA) | Quantidade | Factor Multiplicativo | Valor     |
|------------------------|----------------------------|------------|-----------------------|-----------|
| Topitec 100            | 2,4730 €                   | 1          | 1,2                   | = 2,968 € |
| helice                 | 0,358 €                    | 1          | 1,2                   | = 0,430 € |
|                        |                            |            |                       | = - €     |
|                        |                            |            |                       | = - €     |
|                        |                            |            |                       | = - €     |
|                        |                            |            |                       | = - €     |
| <b>Subtotal C</b>      |                            |            |                       | = 3,40 €  |

PREÇO DE VENDA AO PÚBLICO DO MEDICAMENTO MANIPULADO:

$$(A + B + C) \times 1,3 = 70,714644$$

$$+ \text{IVA (6\%)} = 4,24287864$$

$$\text{D} = 74,95752264$$

DISPOSITIVOS AUXILIARES DE ADMINISTRAÇÃO:

| Dispositivo | Preço Unitário | Quantidade | Valor |
|-------------|----------------|------------|-------|
|             |                |            | = - € |
|             |                |            | = - € |
| <b>E</b>    |                |            | = - € |

$$\text{Preço final} = 74,96 \text{ €}$$

Operador: \_\_\_\_\_

Supervisor: \_\_\_\_\_

IMP.10.3

Rubrica do Director Técnico

Data

## Anexo 5 – Rótulo da preparação de Manipulado

  
Dir. Téc.: Dra. Ana Rita Sá Pereira R. Marquês Sá da Bandeira, 344  
4400-217 Vila Nova de Gaia Tel. 223771010

Utente: [REDACTED] Médico: [REDACTED]

**Tretinoína 0,05g**  
**Ioxx Basics creme 100mL**

Guardar bem fechado 100g  
**Uso Externo**

Manter fora do alcance das crianças

**Lote:** 016/24 **PVP:** 74,96€  
**Data prep.:** 09-07-2024 **Validade:** 35 dias

**Anexo 6** – Apresentação à equipa da Farmácia da Liga do tema de desenvolvimento “Síndrome da Secreção Inapropriada da Hormona Antidiurética”.



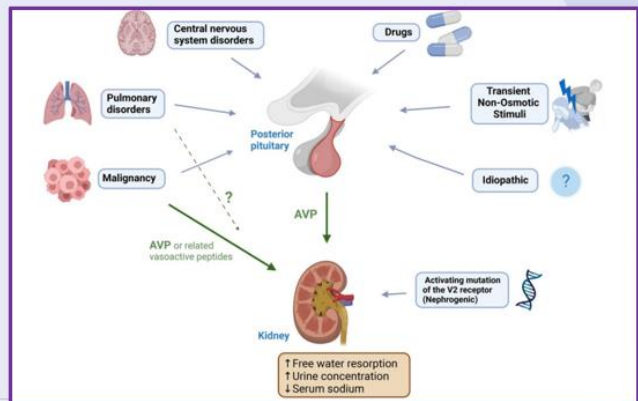
# Síndrome da Secreção Inapropriada da Hormona Antidiurética



Trabalho realizado pela estagiária Andreia Silva

## Causas:

- Desordens do sistema nervoso central
- Neoplasias
- Fármacos
- Causas pulmonares
- Cirurgias





## Hormona Antidiurética (ADH)

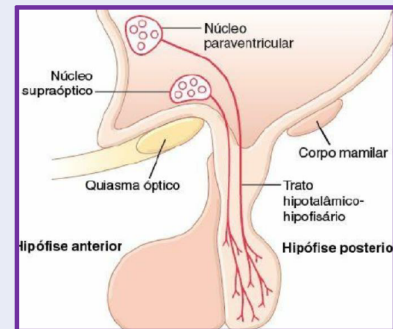
3

### Origem:

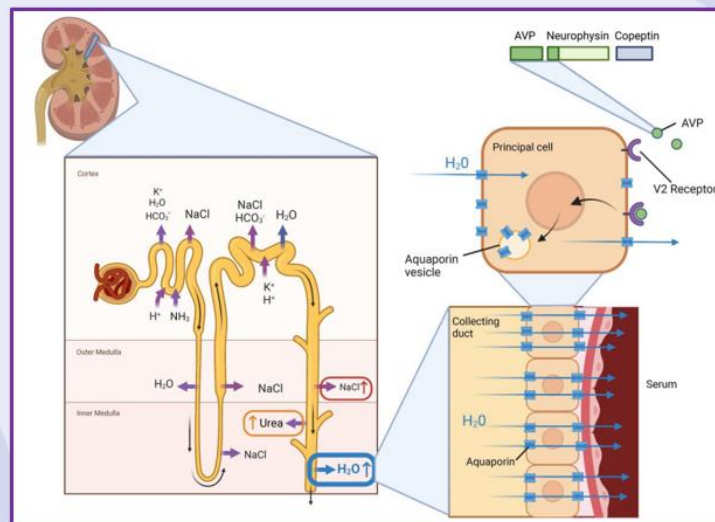
- Sintetizada no hipotálamo:
  - Núcleos supraópticos
  - Núcleos paraventriculares
- Armazenada e secretada pela hipófise posterior



- ❖ Aumento da osmolaridade sérica: detetado pelos osmorreceptores (hipotálamo).
- ❖ Hipovolemia: detetada pelos barorreceptores (aurícula esquerda, artéria carótida, arco aórtico)



## Mecanismo de ação de AVP nos recetores V2<sup>4</sup>





# Hiponatremia<sup>+</sup>

5

Transtorno metabólico causado por um desequilíbrio eletrolítico

## Caraterizado por níveis:

- ❖ leve - corresponde a um intervalo de valores entre 130–135 mEq/L
- ❖ moderada entre 125–129 mEq/L
- ❖ profunda a valores <125 mEq/L

## Caraterizado por estados:

- ❖ Aguda: é definido por uma hiponatremia que ocorre em menos de 48 horas
- ❖ Crônica: é caracterizada por sinais e sintomas inespecíficos.

## Hiponatremia “severa/grave” :



sintomas ou sinais de edema cerebral, com manifestações de convulsões, manifestações cardiorrespiratórias de pressão intracraniana elevada, vômitos, diminuição do estado de consciência ou coma

## Critérios de diagnóstico para SIADH

6

|                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Baixa osmolalidade sérica: $pOsm < 275 \text{ mOsm/kgH}_2\text{O}$ )                                                            |
| Concentração urinária inadequada: osmolalidade urinária $> 100 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$                                     |
| Euolemia clínica (ausência de sinais de hipovolemia ou hipervolemia)                                                            |
| Excreção urinária elevada de sódio $> 30 \text{ mmol/L}$ com ingestão normal de sal e água                                      |
| Ausência de outras causas potenciais de hipo-osmolalidade eurolêmica (insuficiência de glicocorticóides, hipotireoidismo grave) |
| Função renal normal e ausência de uso de diuréticos (particularmente diuréticos tiazídicos)                                     |

## Tratamento

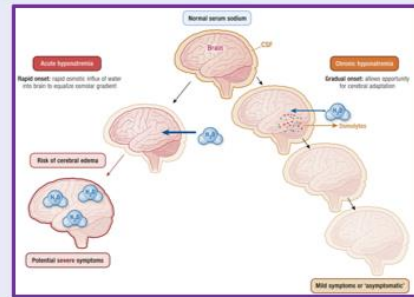
7



Agudo



Cronico



Deve ser tratada lentamente

Aumentarmos rapidamente o sódio sérico com medicamentos, significa que vamos obter muito sódio em circulação, sendo que a água segue o sódio, rapidamente, toda a água da parte cerebral vai escapar para a circulação por causa do gradiente osmótico levando ao encolhimento do parênquima cerebral, com graves e potencialmente consequências fatais.

## Terapêutica

8

❖ Terapia de primeira linha - restrição de fluidos

Tolvaptano

Antagonista oral do recetor, bloqueando a ação da AVP nos rins

Conivaptan

Antagonista oral do recetor, bloqueando a ação da AVP nos rins

- Lixivaptano, o Satavaptano, e o Mozavaptan



❖ Terapia de segunda linha - Ureia

Furosemida

Diurético da Ansa que inibe a reabsorção de sódio e água nos rins

Ir para a página

## Terapêutica

9

Inibidores do Co-transportador 2 da Glicose Sódica

grande ensaio clínico está a ser conduzido em pacientes euvolêmicos crônicos e com hiponatremia hipervolêmica.

NCT04447911

Demeclociclina

terapêutica alternativa nos Estados Unidos da América, nas diretrizes europeias é contraindicada devido aos seus efeitos colaterais.

Apelina-17

classe ainda não foi testada nos humanos

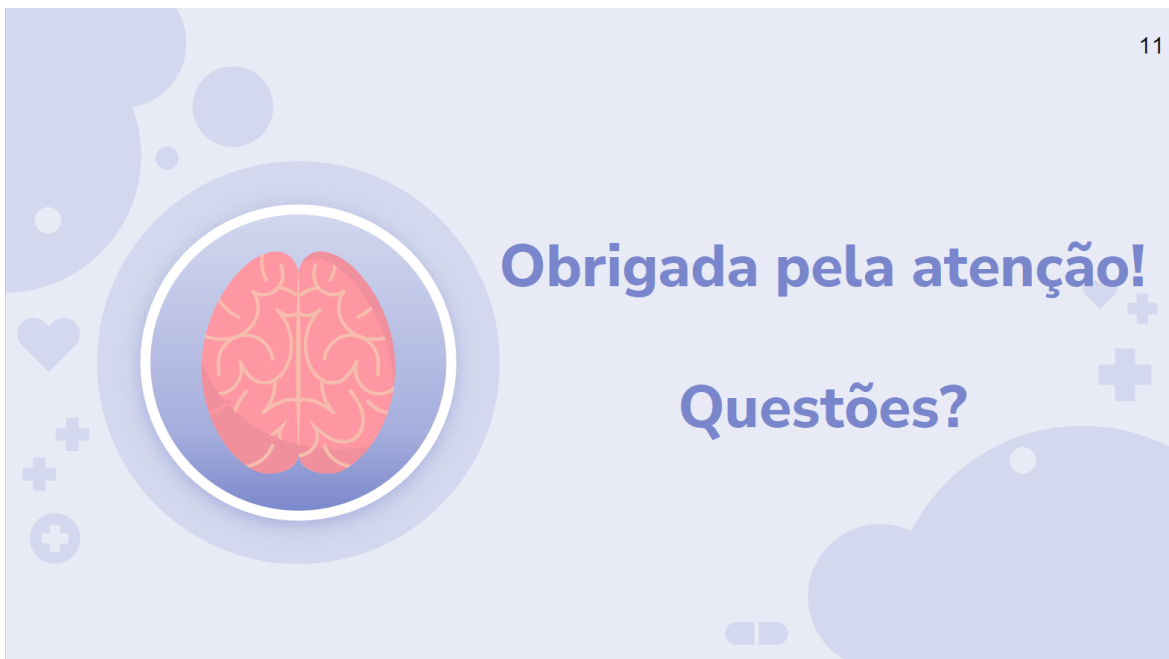


Salve as alterações no armazenamento na nuvem da Adobe (Shift+Ctrl+W)

10

## Conclusão

- ❖ A hiponatremia é um distúrbio eletrolítico comum em hospitais e está associada à morbidade e mortalidade a curto e longo prazo.
- ❖ O diagnóstico de exclusão requer uma investigação cuidadosa.
- ❖ Aproximadamente metade dos pacientes com SIAD não respondem à terapia de primeira linha com restrição de fluidos.
- ❖ O tolvaptano e a Ureia emergiram como as terapias de segunda linha mais eficazes na SIAD se a restrição de fluidos falhar.
- ❖ Existe a necessidade de mais pesquisas, como ensaios clínicos randomizados.





# RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

RUA DE JORGE VITERBO FERREIRA  
N.º 228, 4050-313 PORTO - PORTUGAL  
[www.ff.up.pt](http://www.ff.up.pt)