



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Valentina Leulier da Costa

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Valentina Leulier da Costa

Hospital CUF Porto

4 de março de 2024 a 30 de abril de 2024

Farmácia Faria – Póvoa de Varzim

9 de maio de 2024 a 30 de agosto de 2024

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

Orientador: Professora Doutora Lucília Saraiva

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr. Pedro Miguel Almeida

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Maria Paula Faria

Setembro 2024

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 30 de setembro de 2024

Valentina Leulier da Costa

Resumo

O presente relatório, realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, descreve os conhecimentos adquiridos e apresenta as atividades e temas desenvolvidos no estágio. Dividido em duas partes, o relatório integra na parte 1 as secções A e B, referentes ao estágio em farmácia hospitalar e comunitária, respetivamente. E na parte 2, os temas elaborados nesta unidade curricular.

Na farmácia hospitalar, entre 4 de março e 30 de abril, tive a possibilidade de conhecer o papel de um farmacêutico hospitalar e de desempenhar algumas das suas funções. Nestes dois meses, foram desenvolvidas três atividades: “Interações medicamentosas e alimentares: enzalutamida, apalutamida e abiraterona”, “Inclusão de um material de penso impregnado com óxido de cobre no formulário hospitalar da CUF” e “Uso *off-label* do imipenem/cilastatina como agente embólico”. A atividade 1 resulta da necessidade de resumir as interações medicamentosas e alimentares mais frequentes de três fármacos, usados no tratamento do cancro da próstata. A atividade 2 aborda as vantagens do penso impregnado com óxido de cobre, na sequência de um pedido de introdução no formulário hospitalar. E, por último, a atividade 3 consiste numa pesquisa acerca do uso *off-label* de um antibiótico, cuja aprovação foi solicitada na CUF durante o estágio.

Na farmácia comunitária, entre 9 de maio e 30 de agosto, pude experienciar o dia-a-dia de um farmacêutico comunitário, assim como, conhecer os desafios da profissão. Neste período, desenvolveram-se também três atividades: “Efeito da Cafeína na Hipertensão Arterial”, “Dia Mundial de Combate à Hepatite (realização de um panfleto)” e “Aconselhamento farmacêutico: anti-histamínicos orais na amamentação”. A atividade 1 analisa o possível efeito da cafeína na hipertensão arterial e surgiu na sequência de um atendimento, no qual uma utente hipertensa teve de ser encaminhada para o hospital, após consumir uma quantidade de cafeína superior ao habitual e registar elevada pressão arterial. A atividade 2 consiste num apelo à vacinação e diagnóstico precoce da hepatite, e foi desenvolvida após a notificação de um surto de hepatite A em Portugal. E, por fim, a atividade 3 descreve o atendimento de uma utente congestionada e no período de amamentação, à qual é prestado aconselhamento farmacêutico quanto aos anti-histamínicos orais mais adequados.

Na parte 2, o primeiro tema “Osteoporose Pós-Menopausa: prevenção, diagnóstico e tratamento” foi elaborado com o objetivo de rever a terapêutica disponível e apresentar as novas estratégias farmacológicas à equipa da farmácia. O segundo tema “Monoterapia e Terapia Combinada para a Hiperplasia Benigna da Próstata” foi desenvolvido com o intuito de analisar o tratamento atual e compreender as vantagens da combinação de fármacos, com base em evidência científica.

Agradecimentos

Cheguei ao fim de um curso de cinco anos. Sinceramente, ainda nem acredito. Foi um percurso desafiante, marcado por muitas lágrimas e noites sem dormir, mas que já deixa saudades pelas memórias e momentos passados. Durante esta jornada, nunca estive sozinha. Comigo caminharam amigos e família que me ajudaram a ultrapassar todas as adversidades, e a quem deixo os meus agradecimentos.

Em primeiro lugar, agradeço aos meus pais e irmãos, pelo apoio incondicional e por acreditarem em mim. Se hoje cheguei até aqui foi por esforço vosso também e por isso não podia deixar de agradecer.

À Ana e à Eduarda, agradeço por me aturarem todos estes anos e me acompanharem ao longo desta jornada. Foram muitos os desafios, as aventuras e as histórias que passamos juntas.

Às amigas que aqui construí e com quem partilho muitas memórias. Estou orgulhosa de ter feito parte do vosso percurso, de vos ter visto crescer e se tornarem hoje Mestres em Ciências Farmacêuticas. Nunca vos vou esquecer.

À equipa dos serviços farmacêuticos do Hospital CUF Porto, pelos ensinamentos, boa disposição e pelos divertidos momentos. Com especial agradecimento ao Dr. Pedro Miguel Almeida, pela orientação e disponibilidade, e à Dra. Ana Plácido por me ter permitido estagiar neste estabelecimento e conhecer o papel de um farmacêutico hospitalar.

À equipa da Farmácia Faria, pelo acolhimento, pelos bons momentos passados e sobretudo pelo conhecimento que me transmitiram ao longo dos últimos quatro meses. Graças a esta equipa aprendi muito sobre aconselhamento farmacêutico e como funciona uma farmácia. E um agradecimento especial à Dra. Maria Paula Faria, pelo voto de confiança, pela simpatia com que me recebeu e por ser um exemplo a seguir.

À doutora professora Lucília Saraiva, pela disponibilidade, conselhos e orientação neste último desafio do meu percurso. E por fim, à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, por ter sido uma segunda casa para mim durante os cinco anos do curso.

Com orgulho e de coração cheio, termino esta etapa da minha vida. Espero que as próximas sejam tão felizes e especiais como esta. Vou ter saudades de tudo.

A todos, muito obrigada!

Valentina Costa

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo.....	iv
Agradecimentos	v
Índice de Figuras	viii
Índice de Tabelas.....	viii
Índice de Anexos	viii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	ix
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar	1
1 - Contextualização do estágio curricular	1
2 - Cronograma e sua explicação	2
3 - Exemplo de atividades desenvolvidas.....	4
Atividade 1 Interações medicamentosas e alimentares: enzalutamida, apalutamida e abiraterona	4
Atividade 2 Inclusão de um material de penso impregnado com óxido de cobre no formulário hospitalar da CUF	6
Atividade 3 Uso off-label do imipenem/cilastatina como agente embólico	8
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária	11
1 - Contextualização do estágio curricular	11
2 - Cronograma e sua explicação	12
3 - Exemplo de atividades desenvolvidas.....	14
Atividade 1 Efeito da Cafeína na Hipertensão Arterial	14
Atividade 2 Dia Mundial de Combate à Hepatite (realização de um panfleto)	16
Atividade 3 Aconselhamento farmacêutico: anti-histamínicos orais na amamentação	18
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento	20
Tema 1. Osteoporose pós-menopausa: prevenção, diagnóstico e tratamento	20
1. Contextualização do tema.....	20
2. Conceitos Gerais: Osteoporose e Menopausa	20
3. Fisiopatologia da Osteoporose Pós-Menopausa.....	21
3.1. Ciclo de Remodelação Óssea.....	21
3.2. Papel dos estrogénios na remodelação óssea	23
4. Diagnóstico.....	23
5. Tratamento da Osteoporose Pós-Menopausa	24
5.1. Bifosfonatos: primeira linha de tratamento	24
5.2. Denosumab	25

5.3. Terapia de Reposição Hormonal (TRH)	26
5.4. Modeladores Seletivos do Recetor de Estrogénio (SERMs)	26
5.5. Romosozumab.....	27
5.6. Teriparatida e Abaloparatida: Análogos da PTH e PTHrP	27
5.7. Calcitonina.....	28
5.8. Suplementação de Cálcio e Vitamina D	28
6. Conclusão	29
Tema 2. Monoterapia e Terapia Combinada na Hiperplasia Benigna da Próstata	30
1. Contextualização do tema.....	30
2. Introdução	30
3. Epidemiologia.....	30
4. Fisiopatologia	31
4.1. Papel dos Androgénios e Estrogénios	32
5. Manifestações Clínicas: LUTS	32
6. Diagnóstico e Avaliação.....	32
6.1. História Clínica e IPSS	33
6.2. Exame Físico	33
6.3. Análise de Urina	33
6.4. Exames Complementares.....	33
7. Intervenção não farmacológica.....	34
8. Intervenção farmacológica: Monoterapia e Terapia Combinada	35
8.1. Bloqueadores α -adrenérgicos	35
8.2. Inibidores da 5 α -redutase	36
8.3. Inibidores da fosfodiesterase-5.....	36
8.4. Antagonistas dos recetores muscarínicos.....	37
8.5. Agonistas β -3	37
9. Eficácia da Monoterapia e Terapia Combinada na Hiperplasia Benigna da Próstata	37
10. Conclusão	39
Conclusão global	40
Bibliografia	41
Anexos.....	50

Índice de Figuras

Figura 1. Ciclo da Remodelação Óssea. Retirado de ^[53]	21
Figura 2. Mecanismo de Ação dos Bifosfonatos. Retirado de ^[59]	25
Figura 3. Constituição da Próstata. Retirado de ^[77]	31

Índice de Tabelas

Tabela 1. Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar.	2
Tabela 2. Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária.	12

Índice de Anexos

Anexo 1. Consulta das interações medicamentosas e alimentares: enzalutamida, apalutamida e abiraterona.....	50
Anexo 2. Informação para a CFT - Pensos para feridas MedCu®	51
Anexo 3. Panfleto: Dia Mundial de Combate à Hepatite.....	53
Anexo 4. Publicação nas redes sociais da Farmácia Faria sobre o Dia Mundial de Combate à Hepatite	54
Anexo 5. Formação Interna – “Osteoporose Pós-Menopausa: prevenção, diagnóstico e tratamento”	55

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

AIM: Autorização de Introdução no Mercado

AMPc: monofosfato cíclico de adenosina

ATOX 1: antioxidante 1

ATP: trifosfato de adenosina

BCAR1: *breast cancer anti estrogen resistance protein 1*

BCRP: proteína de resistência do cancro da mama

BMU: unidade multicelular básica

CE: Comissão Europeia

CFT: Comissão de Farmácia e Terapêutica

CPmHS: cancro da próstata metastático hormonossensível

CPmRC: cancro da próstata metastático resistente à castração

CYP: citocromo P

DEXA: absorciometria por raios X com feixe de dupla energia

DHP I: desidropeptidase I

DHT: di-hidrotestosterona

DMO: densidade mineral óssea

DNA: ácido desoxirribonucleico

DP: desvio-padrão

DRE: exame retal digital

EAT: embolização arterial transcateter

Er α : recetor de estrogénio α

FDA: *Food and Drug Administration*

FPPS: farnesil pirofosfato sintetase

FRAX: ferramenta de avaliação de risco de fratura

gp-P: glicoproteína P

HBP: Hiperplasia Benigna da Próstata

HIF-1 α : fator 1- α induzido por hipoxia

HTA: hipertensão arterial

IPSS: Escala Internacional de Sintomas Prostáticos

JCI: *joint commission international*

LOX: lisil oxidase

LRP5/6: recetores de lipoproteínas 5 e 6

LUTS: sintomas do trato urinário inferior

NF- κ B: fator nuclear kappa B

OATs: transportadores de aniões orgânicos

OATP1B1: polipéptido transportador aniônico orgânico 1B1

OMS: Organização Mundial da Saúde

OPG: osteoprotegerina

PNV: Programa Nacional da Vacinação

PTH: hormona da paratiroide

PTHrP: proteína relacionada com a hormona da paratiroide

PVR: *post void residual*

QT: intervalo entre a despolarização e repolarização ventricular

RANK: recetor ativador do fator nuclear NF- κ B

RANKL: ligante do recetor ativador do fator nuclear NK- κ B

RCM: Resumo das Características do Medicamento

SERMs: modeladores seletivos dos recetores de estrogénio

TGF- β : fator de crescimento transformador β

TNF: fator de necrose tumoral

TRAF6: fator 6 associado ao recetor de TNF

TRH: terapia de reposição hormonal

UCIP: Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes

UGT: UDP-glucuronosiltransferases

VEGF: fator de crescimento endotelial vascular

VH: vírus da hepatite

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1 - Contextualização do estágio curricular

Entre 4 de março e 30 de abril, tive a oportunidade de iniciar o meu estágio curricular nos serviços farmacêuticos do Hospital CUF Porto (HCP), com duração de 2 meses e sob a monitorização do Dr. Pedro Miguel Almeida.

Inaugurado em 2010, o HCP é um hospital privado e acreditado pela JCI (*joint commission international*), que se localiza na estrada da circunvalação 14341, no porto. Esta unidade hospitalar está inserida na rede CUF e dispõe de uma ampla variedade de serviços, entre os quais, o atendimento permanente de adultos, que funciona 24h por dia, e da pediatria, aberto das 8h às 23h. O Hospital CUF Porto ainda se destaca pela Maternidade e sua Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais, Oncologia e Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes.

A farmácia hospitalar está situada no piso -1 do HCP e encontra-se em funcionamento de segunda a sexta, das 8h às 20h e, nos sábados, das 9h às 17h. No entanto, é possível aceder a esta, no período fora de horas, com o acompanhamento de um segurança e sendo feito o registo dos medicamentos utilizados. Relativamente ao espaço, o mesmo está organizado por várias áreas. Na entrada da farmácia, encontra-se a zona da receção de encomendas e, na sua proximidade, o escritório da diretora técnica, o gabinete de ensaios clínicos e o local destinado ao armazenamento, em cofre, dos estupefacientes, psicotrópicos, misoprostol e hemoderivados. Na área da oncologia, está presente a câmara de fluxo laminar (isolador), necessária para a preparação dos citotóxicos, e o laboratório para a preparação de manipulados não estéreis. Por fim, próximo à área da farmácia clínica, onde é realizado o acompanhamento farmacológico dos doentes internados no hospital, encontra-se a zona de preparação da dose unitária.

Atualmente, a equipa dos serviços farmacêuticos é coordenada pela Dra. Ana Plácido e constituída por seis auxiliares de ação médica, uma farmacêutica substituta da direção técnica, também responsável pelos ensaios clínicos, e sete farmacêuticos distribuídos por três áreas: oncologia, distribuição clínica e distribuição logística. Ao estagiar nestas 3 áreas, tive a possibilidade de conhecer os programas usados pela farmácia, como a Glintt®, o quadro de enfermagem e um desenvolvido pelo próprio Hospital CUF.

2 - Cronograma e sua explicação

Durante o estágio, foi possível conhecer o papel de um farmacêutico hospitalar em 3 áreas distintas: oncologia, distribuição clínica e distribuição logística. Em cada área, permaneci cerca de 3 semanas e desenvolvi atividades, as quais se encontram referidas na tabela 1.

Tabela 1. Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar.

Atividades desenvolvidas	4 a 22 mar	25 mar a 12 abr	15 a 30 abr
Acompanhamento na validação de prescrições e preparação de citotóxicos	X		
Criação de um perfil para doente oncológico	X		
Separação da medicação oral para doentes oncológicos	X		
Dispensa de estupefacientes, psicotrópicos, hemoderivados e misoprostol		X	
Inventário semanal		X	
Acompanhamento farmacoterapêutico			X
Reuniões UCIP			X
Controlo de prazos de validade nos carros de emergência			X
Preparação de manipulados não estéreis	X	X	X
Receção de encomendas e armazenamento	X		
Reembalagem		X	
Preparação e distribuição da dose unitária		X	
Ensaio Clínicos	X		

Numa fase inicial, comecei a estagiar na área de oncologia. Durante a primeira semana, foi-me apresentada a farmácia, a equipa e o funcionamento do espaço. Em seguida, observei a validação das prescrições médicas e preparei os tabuleiros com a medicação necessária a ser enviada para o isolador. Também foi possível criar o perfil de um doente oncológico e entrar na câmara de fluxo laminar, para desinfeção e observação da preparação de citotóxicos. Semanalmente, ainda efetuei a separação da medicação oral para os doentes oncológicos e o inventário, com verificação dos stocks e prazos de validade.

Posteriormente, seguiu-se a área da distribuição, a qual se subdivide em duas: logística e clínica. Na logística, o estágio centrou-se na dispensa de estupefacientes, psicotrópicos,

misoprostol e hemoderivados. Nesta fase, foi-me explicado o circuito especial desta medicação, assim como, toda a legislação e autorizações necessárias para a sua dispensa. Por apresentar um circuito próprio e mais controlado, realizava-se todos os dias a verificação do stock e, no final da semana, o inventário.

Na fase final, desempenhei tarefas na distribuição clínica. Nesta etapa, realizei diariamente a atualização das fichas dos utentes quanto à presença de alergias, e tive a oportunidade de efetuar o acompanhamento farmacoterapêutico dos doentes da medicina interna. Para além disso, presenciei as reuniões da Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes (UCIP), que se realizavam diariamente com a equipa da unidade. Durante este período, também verifiquei os prazos de validade dos medicamentos do carro de emergência e efetuei a reposição daqueles que se encontravam fora de validade.

No laboratório de manipulados não estéreis, preparei o colutório de nistatina, enquanto estava a estagiar na área da oncologia, e tive a possibilidade de observar a preparação de outros manipulados no restante período de estágio. Acompanhando o farmacêutico, conheci o modo de preparação da solução oral de midazolam 2 mg/ml (2%), da suspensão oral de ondansetron 0,8 mg/ml em veículo de syrspend ph4 e da solução aquosa de ácido tricloroacético a 30%, 50% e 70%.

Na farmácia hospitalar, ainda acompanhei o processo de receção de encomendas, desde a entrada do medicamento até ao seu correto armazenamento. Nesta etapa, contactei pela primeira vez com o sistema de kanbans, usado na gestão do stock. E aprendi a organizar os medicamentos *Look-Alike Sound-Alike*, com base nos sinais de alerta e letras maiúsculas presentes nas etiquetas que realçam as diferenças dos nomes similares. Além disso, foi possível observar a reembalagem, preparar a dose unitária e realizar a distribuição da mesma pelas respetivas unidades do HCP, com o acompanhamento dos auxiliares de ação médica.

Por fim, no gabinete dos ensaios clínicos realizou-se a avaliação da adesão dos participantes à terapêutica através do cálculo da *compliance*.

Ao passar pelas diversas áreas, experienciei o dia-a-dia de um farmacêutico hospitalar e conheci a grande variedade de funções que o mesmo pode desempenhar. Desde a validação de prescrições, preparação de citotóxicos, dispensa de estupefacientes e psicotrópicos, até ao acompanhamento farmacoterapêutico, a realização do estágio demonstrou o papel ativo e o impacto que o farmacêutico hospitalar tem na saúde dos pacientes. Tendo isto em consideração, desenvolvi três atividades, as quais são apresentadas seguidamente no relatório.

3 - Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1 | Interações medicamentosas e alimentares: enzalutamida, apalutamida e abiraterona

Contextualização: No Hospital de Dia Oncológico, o farmacêutico acompanha presencialmente o tratamento do utente e tem a oportunidade de interagir diretamente com o mesmo, o que permite avaliar possíveis interações medicamentosas, fármaco - alimento e fármaco - suplementos alimentares. A comunicação entre o utente e este profissional de saúde revela-se essencial para prevenir futuros efeitos adversos, promover a adesão terapêutica e garantir a eficácia e a segurança do tratamento. Neste contexto, os farmacêuticos do serviço de oncologia do HCP, sugeriram a realização de uma atividade que tivesse como objetivo identificar as interações medicamentosas e alimentares mais frequentes no caso da enzalutamida, apalutamida e abiraterona, utilizadas no tratamento do cancro da próstata.

Desenvolvimento: A abiraterona, em associação com a prednisolona, é um fármaco pertencente à classe dos antiandrogénios, indicado para o tratamento do cancro da próstata metastático resistente à castração (CPmRC) e hormonosensível (CPmHS), quando combinado com a terapêutica de privação androgénica ^[1]. De acordo com o resumo das características do medicamento (RCM), a sua toma deve ser realizada pela via oral com o auxílio de um copo de água e de estômago vazio, dado que a presença de alimentos pode aumentar a concentração máxima do fármaco e a área sob a curva ^[1,2].

Uma pesquisa sobre as interações alimentares da abiraterona, revelou que a mesma tem a capacidade de interagir com a toranja ^[3] e a erva de São João ^[1,2,3], sendo esta última frequentemente utilizada em suplementos alimentares e em infusões para a depressão e a ansiedade. A erva de São João, também conhecida por hipericão (*Hypericum perforatum*), é um forte indutor do CYP3A4 capaz de afetar a exposição à abiraterona pelo que a sua utilização durante o tratamento não é recomendada ^[1]. No que diz respeito às interações medicamentosas, o RCM indicou que o uso de fortes indutores e inibidores do CYP3A4 também não seria recomendado, sendo a carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, claritromicina e eritromicina alguns dos mais usuais ^[1,3]. Sabendo que o fármaco em estudo se trata de um inibidor da enzima CYP2D6, a pesquisa revelou ainda que medicamentos metabolizados ou ativados por esta enzima não deveriam ser usados em combinação com a abiraterona, sobretudo os de índice terapêutico estreito, visto que esta interação pode alterar a exposição a esses medicamentos. Entre os vários existentes, o tramadol, codeína, tamoxifeno e oxicodona são exemplos de medicamentos ativados pelo CYP2D6, enquanto o metoprolol e o dextrometorfano correspondem aos metabolizados pela mesma enzima ^[1]. Outra combinação que deve ser evitada é a utilização concomitante da abiraterona e

espironolactona, visto que este último apresenta a capacidade de se ligar ao recetor do androgénio, aumentando os níveis do antigénio específico da próstata ^[1,3].

Assim como o anterior, a enzalutamida e a apalutamida também são classificados como fármacos antiandrogénios e encontram-se indicados para o tratamento de homens adultos que apresentam CPmHS ^[4,6]. De acordo com o RCM, a enzalutamida é metabolizada pelo CYP2C8 e menos extensamente pelo CYP3A4, pelo que a sua dose não necessita de ser ajustada no caso de inibidores do CYP3A4 e indutores do CYP2C8 e CYP3A4 ^[4,5]. Os fármacos que poderão afetar de forma significativa a exposição à enzalutamida e conduzir a interações mais relevantes tratam-se dos inibidores do CYP2C8, como o gemfibrozil e montelucaste, por reduzirem a eliminação da enzalutamida e, consequentemente, aumentarem os seus níveis e a dos seus metabolitos ^[5]. Por ser um forte indutor enzimático, a enzalutamida pode ainda diminuir o efeito dos medicamentos metabolizados pelo CYP2C9 (ex. varfarina, fenitoína) e CYP2C19 (ex. omeprazol) dado aumentar a sua eliminação ^[5]. A administração concomitante com antidepressivos tricíclicos e antiarrítmicos (ex. amiodarona e dofetilida), capazes de prolongar o intervalo QT, também deve ser evitada devido ao efeito aditivo com a enzalutamida ^[4,5].

No que diz respeito à apalutamida, esta pode interagir com substâncias que inibem ou induzem as enzimas CYP2C8 e CYP3A4. No entanto, não é preciso modificar a dose da mesma nestas situações, visto que a exposição à apalutamida não é afetada ^[6,7]. Por se tratar de um indutor enzimático forte, a apalutamida é capaz de alterar a exposição a outros medicamentos, tais como os metabolizados pelo CYP3A4 (ex. benzodiazepinas, apixabano, rivaroxabano, oxicodona, fentanil), CYP2C9 (ex. varfarina, fenotaina) e CYP2C19 (ex. omeprazol). Além disso, a UDP-glucuronosiltransferases (UGT), glicoproteína P (gp-P), proteína de resistência do cancro da mama (BCRP) e o polipéptido transportador aniónico orgânico 1B1 (OATP1B1) também podem ser induzidos pela apalutamida, pelo que a sua administração concomitante com medicamentos que são substratos da UGT (ex. levotiroxina, irinotecano, tiroxina), gp-P (ex. clopidogrel, loperamida, digoxina), BCRP (ex. prazosina, sulfassalazina) e OATP1B1 (ex. estatinas) pode conduzir a uma menor exposição a esses medicamentos ^[7]. Outra combinação que não é recomendada é a utilização concomitante com antidepressivos tricíclicos e antiarrítmicos (ex. amiodarona e dofetilida), já que estes prologam o intervalo QT e, consequentemente, podem levar a torsades de pointes e paragem cardíaca ^[6,7].

Relativamente às interações alimentares, a enzalutamida e a apalutamida não demonstraram qualquer interação específica com alimentos ^[4,6]. Contudo, em ambos é recomendado evitar a toranja, uma vez que a mesma é constituída por inibidores do CYP3A4 ^[5,7].

Conclusão: A realização desta atividade permitiu-me entender a importância do papel do farmacêutico no acompanhamento do doente oncológico, uma vez que a sua intervenção evita

efeitos adversos e garante a eficácia do tratamento. De forma a concluir esta atividade foi ainda desenvolvida uma tabela-resumo (Anexo 1), para comparar e simplificar a consulta das interações medicamentosas e alimentares referentes à enzalutamida, apalutamida e abiraterona.

Atividade 2 | Inclusão de um material de penso impregnado com óxido de cobre no formulário hospitalar da CUF

Contextualização: A Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) é um órgão multidisciplinar, existente em entidades de natureza hospitalar, que tem como objetivo propor orientações terapêuticas e estratégias para o uso mais eficiente dos medicamentos. Constituída por uma equipa de médicos e farmacêuticos, a CFT é responsável por avaliar novos medicamentos e dispositivos médicos, com base na segurança, eficácia e relação custo-benefício, e posteriormente validar ou não a sua introdução no formulário hospitalar ^[8]. Neste sentido, surgiu a oportunidade de elaborar uma pesquisa científica (Anexo 2) para a introdução de um material de penso impregnado com óxido de cobre no formulário hospitalar da CUF. Para além da informação disponibilizada no anexo, a realização da atividade também teve como finalidade indicar as razões pelas quais o penso se tornou uma mais-valia, assim como, identificar as vantagens da utilização do mesmo em relação à alternativa usada no HCP.

Desenvolvimento: Os pensos impregnados com óxido de cobre foram concebidos para tratar feridas agudas, crónicas e pós-cirúrgicas. Devem ser aplicados diretamente sob a ferida, uma única vez e podem permanecer até sete dias sem mudança. Desta forma, tratam-se de pensos sustentáveis capazes de criar uma barreira antimicrobiana que impede a entrada e proliferação dos microrganismos, favorecendo o processo de cicatrização das feridas ^[9].

Desde a antiguidade, o cobre tem sido usado para o tratamento de feridas devido à sua ação em muitos dos processos relacionados com a cicatrização. Uma pesquisa mais detalhada sobre as suas propriedades, revelou que o mesmo permite estimular a angiogênese, através da regulação positiva do fator 1- α induzido por hipoxia (HIF-1 α), do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e de um fator de transcrição dependente de cobre (ATOX 1). Além disso, este elemento apresenta a capacidade de estimular as integrinas e promover a secreção de elastina, fibrinogénio e colagénio por parte dos fibroblastos dérmicos. Como cofator da lisil oxidase (LOX), também desempenha um papel na remodelação e estabilização das proteínas da matriz extracelular, sendo isto essencial para a cicatrização de feridas e prevenção de complicações ^[10].

Atualmente, os pensos MedCU® são os únicos impregnados com partículas de óxido de cobre que se encontram disponíveis no mercado e com marcação CE. A sua segurança, sustentabilidade e efetividade têm sido demonstradas em vários estudos, pelo que recentemente

adquiriram a aprovação da *Food and Drug Administration* (FDA) ^[10,11]. Para comprovar a eficácia antimicrobiana destes pensos, desenvolveu-se um estudo no qual os mesmos foram expostos a uma grande variedade de microrganismos, entre os quais, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Eschericia Coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans*, *Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina. Ao fim de 3h de incubação a 37°C, verificou-se uma redução acentuada do título microbiano, superior a 10.000 vezes, em comparação com o título inicial. Contudo, esta situação apenas não se constatou para a *Candida albicans*, tendo sido necessário um tempo superior para se atingir os mesmos resultados. De acordo com o estudo, as micropartículas de óxido de cobre funcionam como um reservatório de iões de cobre, cuja libertação lenta e constante confere aos pensos propriedades biocidas estáveis e prolongadas. Assim sendo, também foi comprovada a capacidade de os mesmos atuarem durante 7 dias consecutivos e demonstrada a estabilidade de pensos MedCu® que tinham envelhecido naturalmente ao longo de 3 anos. Em geral, os dados obtidos comprovam a eficácia biocida prolongada dos pensos, assim como o seu amplo espectro de ação e o potencial para o tratamento de feridas infetadas ^[11].

Em 2021, realizou-se o primeiro ensaio clínico (MOH_2019-07-02_007247) para avaliar a capacidade dos pensos MedCu® na estimulação da cicatrização de feridas estagnadas e não infetadas. Este estudo, dividido em três fases (triagem, tratamento, acompanhamento), incluiu apenas pacientes diabéticos que apresentavam feridas crónicas não infetadas de difícil cicatrização e teve como intuito comparar o efeito dos pensos de óxido de cobre com a dos pensos padrão. Após um mês de tratamento, os pensos impregnados com óxido de cobre demonstraram ser vantajosos para a cicatrização, uma vez que conduziram à redução da área média das feridas, aumento do tecido de granulação e redução nas fibrinas ^[12]. Para além destes, foram descritos outros casos de pacientes com diferentes doenças, no qual a presença de cobre levou a uma melhoria significativa da cicatrização das feridas e em algumas situações, foi mesmo capaz de auxiliar na eliminação das infeções ^[10].

No mercado, a maioria dos pensos antimicrobianos disponíveis contém prata. No entanto, a utilidade destes tem sido ultimamente colocada em causa, devido ao relato de casos de toxicidade. Apesar dos pensos impregnados com óxido de cobre possuírem um mecanismo biocida similar, estes não mostraram causar coloração nem risco de desenvolver outras reações adversas na pele, tornando-se, assim, uma opção mais segura ^[9,11]. Em relação à eficácia, um estudo comparou os pensos de prata comercialmente disponíveis com os de óxido de cobre, tendo os resultados indicado que estes últimos apresentam uma eficácia antimicrobiana significativamente melhor do que a maioria dos pensos de prata e que, em uso clínico, não conferem uma inferior proteção antimicrobiana ^[11].

Conclusão: Em resumo, a pesquisa científica comprovou que o penso impregnado com óxido de cobre é seguro, sustentável e eficaz contra uma grande variedade de microrganismos. Além disso, a atividade demonstrou as vantagens em relação aos pensos de prata, atualmente usados no HCP, e permitiu, de certo modo, compreender a importância do papel da CFT na avaliação e aprovação de um medicamento ou dispositivo médico.

Atividade 3 | Uso off-label do imipenem/cilastatina como agente embólico

Contextualização: No decorrer do estágio, na área da Farmácia Clínica, foi desenvolvida uma pesquisa acerca do uso *off-label* do imipenem/cilastatina como agente embólico. Este trabalho surgiu na sequência de uma recente solicitação, por um médico radiologista do hospital CUF, para a aprovação da solução anterior na embolização músculo-esquelética, como tratamento da dor crônica. Assim sendo, a realização da atividade teve como objetivo analisar o uso convencional do imipenem/cilastatina e explorar o potencial uso *off-label* deste como agente embólico.

Desenvolvimento: O imipenem/cilastatina é uma solução injetável usada no tratamento de infecções bacterianas graves, geralmente obtidas em ambiente hospitalar. De acordo com o RCM, esta combinação é indicada em caso de pneumonia nosocomial, infecções intra-abdominais complicadas e infecções graves do trato genito-urinário ^[13]. A sua extensa ação resulta da presença de duas substâncias ativas, nomeadamente o imipenem e a cilastatina.

O imipenem é um antibiótico beta-lactâmico que pertence à subclasse dos carbapenemes ^[14]. É um bactericida de amplo espectro, ativo contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, aeróbias e anaeróbias, incluindo *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli* ^[14,25]. Relativamente ao mecanismo de ação, o imipenem inibe a síntese da parede bacteriana por se ligar às proteínas de ligação à penicilina, localizadas na parede celular ^[14]. Contudo, é rapidamente inativado pela desidropeptidase I (DHP-I), uma enzima presente nas células tubulares proximais dos rins, responsável por metabolizar o imipenem, reduzir a sua ação antibiótica e, conseqüentemente, a sua recuperação na urina. Deste modo, o antibiótico isolado causa nefrotoxicidade e por isso é geralmente combinado com a cilastatina, um inibidor da DHP-I ^[15,16]. Por sua vez, a cilastatina protege o imipenem da degradação, prolonga a sua semi-vida e permite que o mesmo se mantenha ativo, por um período de tempo superior, aumentando a penetração tecidual do antibiótico ^[15]. Além disso, a cilastatina ainda é capaz de inibir os transportadores de aniões orgânicos (OATs), os quais possibilitam a entrada de substratos nas células dos túbulos renais, incluindo o imipenem ^[16]. Assim, ao inibir os OATs também contribui no combate da infecção bacteriana e previne a nefrotoxicidade.

Em resumo, o imipenem/cilastatina é uma combinação de fármacos biocompatível, necessária e segura aquando do combate de infeções hospitalares graves. Quanto à sua administração, esta solução é aplicada pela via intravenosa e, após a entrada na corrente sanguínea, distribui-se pela maioria do corpo podendo mesmo atravessar a placenta ^[17].

Ao consultar as indicações terapêuticas no RCM, não há referência do uso da solução imipenem/cilastatina no alívio da dor músculo-esquelética, nem registo da sua ação como agente embólico, pelo que se pode considerar este um uso *off-label*. Neste sentido, realizou-se uma pesquisa acerca da sua inovadora utilização.

A embolização arterial transcateter (EAT) é uma técnica minimamente invasiva usada em várias patologias, incluindo no tratamento da dor em doenças músculo-esqueléticas inflamatórias ^[18]. Este procedimento consiste no bloqueio do fluxo sanguíneo por meio da administração de um agente embólico, através de um microcateter ^[19]. Assim, o agente embólico obstrói os vasos sanguíneos, reduz a inflamação local e, conseqüentemente, provoca o alívio da dor. A solução imipenem/cilastatina é o agente embólico em estudo e, em geral, é preparado com o contraste iodado para originar partículas de efeito embólico temporário ^[20,21]. Embora o seu mecanismo de ação no alívio da dor não esteja atualmente compreendido ^[21], existem evidências da sua eficácia e segurança no tratamento da dor músculo-esquelética e, em alguns estudos, são apresentados resultados promissores na embolização tumoral e sangramento gastrointestinal ^[19].

O primeiro estudo sobre a embolização músculo-esquelética foi desenvolvido em 2012 e teve como objetivo avaliar a viabilidade e os efeitos embólicos exercidos pelo imipenem/cilastatina no tratamento da dor associada à tendinopatia e entesopatia. Neste estudo, os resultados demonstraram que o uso do agente embólico foi seguro, viável e eficaz, permitindo o alívio da dor durante quatro meses e melhoria de sintomas, escassos minutos após a injeção. Além do mais, não se registou complicações como necrose tecidual, úlceras ou rutura de tendões nos locais embolizados ^[20]. Noutro estudo, comparou-se o imipenem/cilastatina com outro agente embólico, tendo o primeiro sido mais eficaz no tratamento da dor no ombro ^[22]. Algumas revisões sistemáticas também foram recentemente publicadas em relação a este assunto. Em uma delas, foi apresentada as evidências científicas mais atuais sobre o EAT no tratamento da dor, em várias patologias músculo-esqueléticas. Para isso, foram incluídos estudos que utilizaram o agente embólico imipenem/cilastatina, cujos resultados comprovaram a eficácia e segurança deste tratamento não cirúrgico ^[18].

Conclusão: O desenvolvimento desta atividade permitiu conhecer com maior detalhe o mecanismo de ação do imipenem/cilastatina e o motivo pelo qual são usados em combinação. Apesar de serem fármacos biocompatíveis e com evidências científicas de segurança e eficácia, o seu uso como agente embólico ainda é relativamente recente, pelo que os estudos são escassos e

limitados. Ainda assim, a pesquisa realizada demonstrou que o uso da solução injetável teve resultados positivos no tratamento da dor músculo-esquelética. Contudo, são necessários mais estudos de forma a esclarecer o mecanismo subjacente ao alívio da dor.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1 - Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular na farmácia comunitária decorreu entre o dia 9 de maio e o dia 30 de agosto. Realizou-se durante 4 meses na Farmácia Faria, no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, e sob a monitorização da Dra. Maria Paula Faria.

A Farmácia Faria localiza-se no centro da Póvoa de Varzim, especificamente na Praça do Almada nº 37, em frente à câmara municipal. Foi inaugurada no dia 1 de outubro de 1914, completando quase 110 anos de serviço até ao momento. O seu público alvo corresponde à população idosa, reformada e pensionista, tendo o estágio se centrado principalmente no acompanhamento farmacoterapêutico e aconselhamento de suplementos alimentares. Contudo, nos meses de verão, devido ao elevado número de turistas, verificou-se um crescente atendimento focado no aconselhamento dermocosmético.

A Farmácia Faria funciona de segunda a sexta, das 9h às 19h30 e, no sábado, mantém o funcionamento de manhã, das 9h às 13h. A cada 10 dias também realiza um serviço de 24h, de modo a permitir que o utente tenha sempre à sua disponibilidade cuidados farmacêuticos. Relativamente ao espaço, a farmácia é constituída por um armazém, no qual se controla o stock e é sobretudo realizada a receção e validação de encomendas. Para além dos produtos sazonais expostos na zona de atendimento e outros de venda livre, a farmácia possui ainda uma área dedicada à suplementação alimentar, dermocosmética, higiene oral e puericultura.

A equipa da farmácia é composta por cinco farmacêuticos, dois técnicos, um gestor e uma funcionária auxiliar, sendo a Dra. Maria Paula Faria a diretora técnica. Os serviços disponibilizados são variados e correspondem a consultas de podologia e nutrição, administração de vacinas, administração de injetáveis, dispensa de manipulados e medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, como a pressão arterial, frequência cardíaca, glicemia, colesterol total, triglicédeos, peso, altura e índice de massa corporal.

2 - Cronograma e sua explicação

Ao longo do estágio foram desenvolvidas algumas atividades na Farmácia Faria, as quais se encontram referidas na tabela 2.

Tabela 2. Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária.

Atividades desenvolvidas	Período do Estágio			
	Maio	Junho	Julho	Agosto
Receção, conferência e validação de encomendas	X	X	X	X
Etiquetagem e armazenamento dos medicamentos	X	X	X	X
Devoluções e controlo de prazos de validade			X	
Observação do atendimento	X			
Atendimento sob supervisão	X			
Atendimento autônomo e aconselhamento farmacêutico		X	X	X
Medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos		X	X	X
Dispensa de psicotrópicos e estupefacientes		X	X	X
Dispensa de medicamentos hospitalares			X	X
Receituário/Faturação			X	
Distribuição dos panfletos: “Dia Mundial de Combate à Hepatite”			X	
Formação interna sobre a “Osteoporose Pós-Menopausa: Prevenção, diagnóstico e tratamento”				X

No primeiro mês de estágio, desempenhei essencialmente atividades *backoffice* no armazém da farmácia. Nas primeiras semanas, comecei por realizar a etiquetagem e o armazenamento dos medicamentos, tendo me sido explicado a forma correta de o fazer e a

organização do espaço. De seguida, aprendi a rececionar, conferir e validar encomendas através da utilização do sistema Sifarma, e a encomendar com o uso da OCP Gadget. Também tive a oportunidade de aprender a processar devoluções e de observar os atendimentos da equipa. Considero esta primeira fase essencial no meu estágio por me ter permitido conhecer os produtos disponíveis na farmácia, o seu funcionamento e organização.

Nas semanas seguintes, surgiu a possibilidade de participar ativamente nos atendimentos, sob a supervisão dos farmacêuticos. Esta fase foi fundamental para ganhar alguma experiência com o Sifarma e foi o momento em que contactei pela primeira vez com o público. Este contacto permitiu-me conhecer as dúvidas mais frequentes da população e os problemas do dia a dia que o farmacêutico tem que resolver, assim como, adquirir autonomia na resolução dos mesmos.

No segundo mês, comecei a realizar atendimentos de forma autónoma com a autorização da Dra. Maria Paula Faria. Inicialmente, esta etapa focou-se na dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica, tendo sido possível contactar com receitas eletrónicas e manuais. Posteriormente, evoluiu para a dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica, dispensa de psicotrópicos, manipulados e medicamentos hospitalares. Associado ao atendimento, surgiram situações em que foi necessário aconselhamento farmacêutico, seja em termos de posologia, interações medicamentosas, efeitos adversos ou outras questões apresentadas pelos utentes. O aconselhamento também foi realizado aquando da venda de dispositivos médicos, medicamentos veterinários, suplementos alimentares e, sobretudo nos meses de verão, de produtos dermocosméticos.

Entre os vários serviços disponibilizados pela farmácia, o mais recorrente foi a medição de parâmetros bioquímicos, em parte devido à idade dos utentes habituais. Assim sendo, ao longo de todo o estágio, efetuei frequentemente a medição da pressão arterial, da glicemia e do colesterol total. Durante estas medições, ainda foi possível conversar individualmente com os utentes e perceber se os mesmos estavam a aderir ao tratamento e a efetuá-lo corretamente.

Na fase final, realizei o controlo dos prazos de validade dos produtos disponíveis na farmácia e efetuei, em conjunto com a equipa, o receituário do mês de julho.

No decorrer do estágio também foram desenvolvidas três atividades na farmácia comunitária e realizada uma formação interna à equipa cujo tema foi a “Osteoporose Pós-Menopausa: prevenção, diagnóstico e tratamento”.

3 - Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1 | Efeito da Cafeína na Hipertensão Arterial

Contextualização: Durante um atendimento foi presenciada uma situação em que uma senhora chegou à farmácia sentindo-se nauseada e com “peso no peito”. Considerando que se tratava de uma paciente idosa, diagnosticada com hipertensão, foi realizada a medição da pressão arterial. Por ter referido estar ansiosa e tomado café recentemente decidiu-se efetuar várias medições intervaladas, tendo todas indicado valores na ordem dos 189/98 mmHg. Estes valores elevados, alertaram os farmacêuticos, tendo-se por isso questionado a utente acerca da sua medicação. A paciente indicou que tomava o perindopril, para o tratamento da hipertensão arterial, e que também ingeria cerca de 3 comprimidos de Migretil® por dia, conforme a ocorrência de enxaquecas. Consultando a composição do Migretil®, constatou-se que um comprimido deste apresenta 100 mg de cafeína. Neste contexto, surgiu a oportunidade de desenvolver uma atividade na qual se discute um possível efeito da cafeína na hipertensão arterial.

Desenvolvimento: A hipertensão arterial (HTA) é uma doença crônica que se caracteriza por um excesso da pressão sanguínea na parede das artérias, acima dos valores classificados como normais. Em geral, considera-se estar na presença de HTA quando a pressão sistólica é superior ou igual a 140 mmHg, ou a pressão diastólica é superior ou igual a 90 mmHg. De acordo com a pesquisa, existem dois tipos de HTA, a primária e a secundária. A hipertensão arterial primária é a condição na qual a causa não é conhecida e corresponde à situação mais frequente, representando aproximadamente 90 a 95% dos casos ^[23]. Contudo, apesar de não apresentar um motivo aparente, existem vários fatores que podem contribuir para o seu desenvolvimento por facilitarem o aumento da pressão arterial, tais como: a idade, a obesidade, a inatividade física, o stress emocional, uma dieta pouco saudável, o consumo de cafeína, entre outros ^[23,24].

A cafeína é um composto alcaloide do grupo das xantinas, também designada quimicamente por 1,3,7 - trimetilxantina. Trata-se da substância psicoativa mais famosa do mundo, que atua como um estimulante do sistema nervoso central, estando assim envolvido, entre outras funções, no aumento do estado de alerta ^[25,26]. As principais fontes alimentares de cafeína são o café, o chá, o chocolate e as bebidas refrigerantes. O chá e os refrigerantes são as fontes mais predominantes nos adolescentes, enquanto que o café é a forma mais privilegiada para consumo de cafeína pelos adultos. A cafeína também pode ser ingerida a partir da medicação usada para as enxaquecas, cefaleias, resfriados ou alergias. Encontra-se ainda presente na cosmética, como um componente ativo nos tratamentos para a redução da celulite, e em suplementos alimentares, para a melhoria do desempenho dos atletas ^[25].

A cafeína apresenta vários alvos bioquímicos e pode exercer os seus efeitos através de diversos mecanismos de ação. No entanto, o antagonismo dos recetores da adenosina ^[24,25,26], principalmente dos recetores A1 e A2a, tem sido descrito como o mais importante, pelo que esta atividade vai focar-se no mesmo. A cafeína é um componente solúvel em água e gordura, e por isso atravessa facilmente a barreira hematoencefálica ^[26]. Sendo estruturalmente semelhante à adenosina, é capaz de se ligar não seletivamente aos quatro subtipos de recetores (A1, A2a, A2b, A3) e inibi-los competitivamente, funcionando, assim, como um antagonista. Deste modo, o consumo de cafeína é responsável por inibir a ligação da adenosina aos seus recetores, nomeadamente ao A2a, conduzindo ao alívio temporário da sonolência e, consequentemente, ao aumento do estado de alerta ^[25].

Os recetores da adenosina não estão localizados somente no sistema nervoso central, mas amplamente distribuídos por todo o corpo. No músculo cardíaco, o antagonismo direto do recetor A1 pode levar ao aumento da força de contração do coração, também conhecido por efeito inotrópico positivo. Da mesma forma, o antagonismo proporcionado pela cafeína pode conduzir à libertação de catecolaminas, resultando na inotropia e cronotropia cardíaca positiva. Nos vasos sanguíneos, a adenosina promove a vasodilatação. Porém, o bloqueio da sua ação e a libertação das catecolaminas, conduz à vasoconstrição e, por consequência, ao aumento da pressão arterial ^[26].

A ação da cafeína pode ser condicionada por vários fatores, tais como a idade, a genética, o género e o estilo de vida ^[27]. Porém, a frequência de consumo também é um fator a considerar. Em consumidores não habituais, a cafeína pode aumentar a pressão arterial sistólica em 5 a 10 mmHg ^[26]. Por outro lado, nos consumidores regulares, não se verifica alteração dos valores da pressão arterial, possivelmente devido ao desenvolvimento de tolerância ^[24].

Conclusão: O impacto da cafeína na hipertensão arterial tem sido alvo de várias pesquisas nos últimos anos. No entanto, é um tema que ainda gera controvérsia por apresentar resultados contraditórios e estudos bastante limitados. Enquanto alguns investigadores indicam não haver uma associação significativa entre a cafeína e a hipertensão arterial, outros sugerem que a ingestão elevada do alcaloide pode conduzir ao aumento da pressão arterial, a curto prazo ^[27]. Ainda assim, apesar das diferenças nos resultados, não se pode descartar a possibilidade da cafeína ter tido um impacto negativo nesta situação, já que a pesquisa indicou que há variabilidade interindividual. Além do mais, a utente revelou ter tomado cerca de 400 mg de cafeína naquele dia, valor considerado limite no caso de adultos saudáveis ^[25]. Assim sendo, seria aconselhável moderar o consumo de cafeína e simultaneamente monitorizar os valores da pressão arterial. De qualquer modo, no final do atendimento, a paciente foi encaminhada para o hospital para receber os devidos cuidados de saúde.

Atividade 2 | Dia Mundial de Combate à Hepatite (realização de um panfleto)

Contextualização: Entre 1 de janeiro e 1 de julho de 2024, foi registado um surto de hepatite A em Portugal. Segundo a Direção Geral da Saúde, foram notificados 115 casos, a maioria em indivíduos do género masculino, com idades compreendidas entre os 20 e os 49 anos. O contacto sexual foi identificado como a principal forma de transmissão, representando 40.9% dos casos confirmados [28]. Tendo em consideração esta situação, e aproveitando a aproximação do dia 28 de julho, surgiu a ideia de desenvolver um panfleto sobre as hepatites virais, no qual se aborda brevemente a definição de hepatite, os sintomas comuns, as principais vias de transmissão, a prevenção, o diagnóstico e o tratamento. Deste modo, em acordo com a Dra. Paula Faria, decidiu-se distribuir um panfleto intitulado de “Dia Mundial de Combate à Hepatite” (Anexo 3) para sensibilizar os utentes e apelar à vacinação e ao diagnóstico precoce da doença. Além disso, publicou-se no dia 28 de julho um *post* nas redes sociais da farmácia (Anexo 4) para que a informação pudesse atingir um público maior e também mais jovem.

Desenvolvimento: A hepatite é uma inflamação do fígado que pode ser causada por infeções virais, consumo excessivo de substâncias tóxicas (como o álcool) e doenças autoimunes. Conforme a duração da doença, a hepatite pode ser aguda ou crónica. Na fase aguda, a inflamação pode desaparecer espontaneamente, contudo, na fase crónica, a inflamação persiste e pode evoluir para fibrose, cirrose ou carcinoma hepatocelular. De entre as causas referidas, a infeção viral é a mais comum e consoante o tipo de vírus a hepatite (VH) pode-se classificar em A, B, C, D e E. Em relação à sintomatologia, a mesma varia consoante o indivíduo e está relacionada com o tipo de vírus que causou a infeção. Em geral, os sintomas mais frequentes correspondem à febre, náuseas, vómitos, dor abdominal, mal-estar, falta de apetite, fadiga, icterícia, urina escura e fezes claras [29].

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a hepatite viral é uma das doenças transmissíveis cujo número de mortes tem vindo a aumentar. Em 2022, estima-se que os vírus VHB e VHC tenham infetado 2.2 milhões de pessoas e causado 1.3 milhões de mortes. Além disso, estima-se que, no mesmo ano, 254 milhões de pessoas apresentavam hepatite crónica B e 50 milhões a hepatite crónica C, demonstrando, assim, a importância de combater a doença [30].

A vacinação e o diagnóstico precoce são as ferramentas fundamentais para combater a hepatite, além de serem as mais eficazes. Atualmente, em Portugal, existe somente vacina disponível para dois tipos de vírus: VHA e VHB. A vacina contra a hepatite A está classificada como inativada e, portanto, é constituída por agentes patogénicos (vírus, bactérias) inativados ou mortos [31]. Quando esta é administrada, as células apresentadoras de antígenos reconhecem o antígeno da vacina e englobam-no por um processo designado de fagocitose. De seguida, são libertados mediadores inflamatórios, responsáveis por sinalizar e ativar os linfócitos B e T. Estes dois tipos de

linfócitos quando ativados diferenciam-se em outras células, como células B produtoras de anticorpos, células T citotóxicas e células de memória, que conferem imunidade duradoura se houver exposição ao vírus VHA ^[32]. A vacina contra a hepatite A não está incluída no Programa Nacional da Vacinação (PNV), contudo é recomendada para alguns grupos de risco, tais como viajantes que se deslocam para zonas endémicas e homens que têm relações sexuais com outros homens ^[33]. No que diz respeito à posologia, esta deve ser administrada em duas doses, ambas essenciais para garantir proteção prolongada, e num intervalo mínimo de 6 meses ^[32].

A vacina contra a hepatite B é uma vacina recombinante, obtida a partir de técnicas de engenharia genética. Neste tipo de vacinas, são usados outros microrganismos, como as leveduras, para se produzir o antígeno ^[31]. Quando se administra a vacina, o sistema imunológico produz anticorpos que apresentam como alvo a capa proteica externa ou o antígeno de superfície do vírus ^[34,35]. Deste modo, a vacinação é capaz de proteger contra todos os genótipos do vírus e confere assim imunidade prolongada aquando da exposição ^[34]. Considerando que a hepatite B pode ser transmitida da mãe para o filho, durante ou imediatamente após o parto, e que uma idade inferior conduz a uma maior probabilidade de desenvolver infeção crónica ^[35], a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a vacinação a todos os recém-nascidos após o nascimento. Assim sendo, esta vacina está incluída no PNV e a sua administração segue o seguinte esquema vacinal em Portugal: 1ªdose após nascimento, 2ªdose aos 2 meses e 3ªdose aos 6 meses de idade ^[36]. Além destas duas vacinas, ainda se encontra disponível uma vacina combinada, que protege simultaneamente contra infeções causadas pelo vírus VHA e VHB. No entanto, esta apenas pode ser administrada em indivíduos com idade superior a 18 anos e são necessárias 3 doses, as quais são aplicadas ao longo de 6 meses ^[32].

Quanto ao tratamento, este é essencialmente de suporte para a hepatite aguda. Quando a hepatite é crónica, o tratamento disponível centra-se na utilização do interferão alfa e de antivirais de ação direta, tais como entecavir, tenofovir ^[35], daclatasvir ^[37], sofosbuvir/velpatasvir, ledipasvir/sofosbuvir, elbasvir/grazoprevir, entre outros ^[29,37]. Contudo, nem todos os pacientes necessitam de medicação e o tipo de vírus também influencia o tratamento usado pelo que cada caso deve ser avaliado por um médico.

Conclusão: Os panfletos do “Dia Mundial de Combate à Hepatite” foram distribuídos ao longo de uma semana na Farmácia Faria e os utentes mostraram-se interessados e cooperativos, pelo que a adesão foi positiva. Durante a distribuição, foi realizada uma breve explicação do conteúdo do panfleto, com principal foco na prevenção (através da vacinação e medidas não farmacológicas) e na importância dos testes de diagnóstico. Além do mais, a realização da atividade possibilitou ter um contacto mais próximo com o utente e participar ativamente na promoção da sua saúde.

Atividade 3 | Aconselhamento farmacêutico: anti-histamínicos orais na amamentação

Contextualização: Uma utente dirigiu-se à farmácia para o esclarecimento de algumas dúvidas. Durante o atendimento, aparentava estar congestionada e chegou a indicar ter tido dificuldade em adormecer ultimamente devido ao nariz entupido. A primeira questão que colocou foi sobre a segurança da utilização da água do mar para a congestão nasal e a segunda acerca da toma de anti-histamínicos orais, sabendo que estava a amamentar um bebé de 13 meses.

Desenvolvimento: Os anti-histamínicos são uma classe de fármacos indicada para o alívio dos sintomas de alergia. Estes atuam como antagonistas dos recetores H1, bloqueando a ação da histamina, podendo prevenir ou minimizar a sintomatologia durante uma reação alérgica. Os anti-histamínicos podem existir sob diversas formas farmacêuticas, entre as quais, comprimidos, cápsulas, xaropes, pomadas, cremes, sprays nasais, gotas e, em contexto hospitalar, nas formulações injetáveis. Quanto à sua classificação, os anti-histamínicos H1 subdividem-se em dois grupos: os da primeira geração (ou sedativos) e os da segunda geração (ou não sedativos) ^[38].

A amamentação é uma fase muito delicada na vida de uma mulher e na qual é necessário ter algumas precauções. Deste modo, realizou-se uma pesquisa sobre os anti-histamínicos orais mais seguros e adequados durante esta etapa. De acordo com a informação publicada, os fármacos de primeira escolha são os anti-histamínicos não sedativos, preferencialmente a cetirizina e a loratadina ^[39,40], devido ao baixo risco de desenvolverem efeitos adversos no sistema nervoso central do lactente, como a sonolência ou a sedação ^[41].

A cetirizina é um anti-histamínico de segunda geração, extensamente usado pelas mães durante a amamentação ^[39,42]. Este fármaco, que é o metabolito ativo da hidroxizina, apresenta mínimos efeitos sedativos e reduzida toxicidade, mesmo em elevadas concentrações. No leite materno, é excretada em quantidades insignificantes devido ao seu alto volume de distribuição e elevada ligação às proteínas plasmáticas ^[42]. Segundo um estudo, verificou-se que, após uma toma de 10 mg de cetirizina, o seu nível no leite é de, aproximadamente, 1,77% da dose materna ajustada ao peso ^[39,40]. Considerando estes dados e o facto de a cetirizina não ter registado efeitos adversos nos lactentes, a curto ou a longo prazo, o fármaco é referido por algumas sociedades científicas como seguro na amamentação ^[39,40,42].

A loratadina também é classificada como um anti-histamínico de segunda geração e por isso o seu efeito sedativo é reduzido. Este fármaco pode ser metabolizado em desloratadina e, tal como a cetirizina, é amplamente usado nas mães durante a amamentação, sem registo de efeitos adversos nos lactentes ^[43]. No leite materno, é igualmente excretada em quantidades mínimas devido à elevada ligação às proteínas plasmáticas ^[39,43]. Além disso, num estudo verificou-se que, após uma dose de 40 mg de loratadina e desloratadina, o lactente poderia ingerir no máximo,

através do leite, cerca de 1.1% da dose materna ajustada ao peso ^[39,40]. Isto significa que se o lactente apenas se alimentar de leite materno, no máximo ingere 6,8 µg/kg/dia ^[39]. Apesar de neste estudo não se ter registado efeitos adversos, tem havido relatos escassos de sedação em lactentes devido à toma materna de loratadina ^[39,40]. Com base na informação apresentada, algumas sociedades científicas consideram este fármaco compatível com a amamentação ^[39,40,43].

A desloratadina, fexofenadina e levocetirizina são também anti-histamínicos seguros em mulheres que estão a amamentar, contudo apenas deve ser ponderado o seu uso quando os fármacos de primeira escolha não são adequados. Embora o seu impacto não tenha sido estudado diretamente na amamentação, a informação pode ser extrapolada de outros anti-histamínicos já que se tratam dos metabolitos ativos da loratadina, terfenadina e cetirizina, respetivamente. Deste modo, não é expectável estarem presentes em quantidades significativas no leite ^[39,40].

Relativamente à água do mar, esta é utilizada principalmente para limpeza nasal e não apresenta contraindicações durante a amamentação ^[44,45]. O seu uso apenas é desaconselhado em bebés prematuros e em indivíduos com hipersensibilidade às soluções salinas ^[46]. Consoante a concentração de sal, a água do mar pode ser isotónica ou hipertónica. As soluções salinas isotónicas são adequadas para a limpeza e humedecimento da mucosa nasal. Por outro lado, as soluções salinas hipertónicas estão mais indicadas para a descongestão da mucosa nasal, eliminação de antigénio e auxílio na redução da inflamação local, o que permite melhorar a função mucociliar, essencial para o alívio dos sintomas ^[44].

Conclusão: Em suma, na primeira questão, foi indicado à utente que a mesma poderia utilizar a água do mar para descongestionar o nariz, uma vez que a pesquisa não revelou nenhuma contraindicação do seu uso durante a amamentação. Na segunda questão, foi aconselhado a toma da cetirizina ou loratadina, por serem as mais seguras e existirem em produtos de venda livre.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1. Osteoporose pós-menopausa: prevenção, diagnóstico e tratamento

1. Contextualização do tema

No estágio em farmácia comunitária, tive a oportunidade de interagir diretamente com a população, o que me possibilitou identificar as patologias mais comuns dos utentes. Durante os atendimentos, as principais queixas centravam-se em dores nos ossos e nas costas. Estes sintomas/sinais podem ter muitas causas, entre as quais a osteoporose. A osteoporose é uma doença progressiva que enfraquece os ossos e afeta principalmente mulheres pós-menopáusicas, devido às alterações hormonais características desta fase. Deste modo, surgiu o interesse de aprofundar este tema e de perceber os mecanismos de ação das diferentes estratégias terapêuticas usadas para combater a doença, nomeadamente em mulheres no período pós-menopausa. Neste sentido, e em conversa com a equipa da Farmácia Faria, também se realizou uma formação interna sobre o tema (Anexo 5), com o intuito de rever o tratamento atualmente disponível, as formas de prevenção e apresentar as mais recentes opções terapêuticas.

2. Conceitos Gerais: Osteoporose e Menopausa

A osteoporose é uma doença crónica que se desenvolve quando existe um desequilíbrio entre a reabsorção óssea e a formação óssea, resultando numa diminuição da densidade e aumento da fragilidade dos ossos ^[47]. Em 1993, a Organização Mundial da Saúde define esta condição como uma doença esquelética e progressiva, caracterizada pela baixa massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo ^[48]. Como resultado, a doença é responsável por uma elevada suscetibilidade à fratura, sendo esta mais comum no pulso, quadril e coluna ^[49].

A osteoporose pode ser influenciada por diversos fatores, entre os quais se destacam os fatores genéticos, o género, a idade avançada, a etnia, as doenças crónicas, as alterações hormonais, as fraturas anteriores, o défice nos níveis de cálcio e vitamina D, o peso corporal, o sedentarismo, o tabagismo e o consumo excessivo de álcool ^[47,50]. Assim sendo, pode atingir qualquer pessoa, com maior incidência na pós-menopausa, pelo que é fundamental o seu diagnóstico precoce ^[47]. Conforme a causa, a osteoporose pode ser classificada em primária e secundária. A primária resulta do envelhecimento, com consequente perda de massa óssea, e é mais frequente nas mulheres pós-menopáusicas (tipo I) e em indivíduos com idade superior a 70 anos (tipo II). A secundária resulta da exposição prolongada a medicamentos ou a outras doenças crónicas ^[50].

A menopausa é uma fase natural da vida de uma mulher e é diagnosticada se durante pelo menos 12 meses consecutivos não se verificar a ocorrência da menstruação. Esta etapa é caracterizada por uma reduzida produção de estrogénios e aumento do nível da hormona folículo-estimulante, resultante da perda da função dos ovários. Numa fase inicial, os sintomas mais comuns são as ondas de calor, mudanças de humor, perturbações do sono, atrofia e secura vaginal, suores noturnos e dispareunia, isto é, dor intensa durante ou após as relações sexuais ^[49]. Em geral, a osteoporose pós-menopausa atinge as mulheres entre os 50-65 anos, e afeta, principalmente, o osso trabecular ^[51].

3. Fisiopatologia da Osteoporose Pós-Menopausa

A osteoporose pós-menopausa é uma doença crônica com rápida perda de massa óssea e aumento do risco de fratura. Na menopausa, a deficiência de estrogénios promove o desequilíbrio entre a reabsorção e formação óssea, resultando numa taxa de reabsorção superior à da formação ^[48]. Deste modo, a fisiopatologia da doença está associada aos níveis de estrogênio e por esse motivo nos tópicos seguintes são abordados detalhadamente o ciclo de remodelação óssea e o papel dos estrogénios neste.

3.1. Ciclo de Remodelação Óssea

Os ossos não são estruturas imóveis. Ao longo da vida, estes vão se modificando e adaptando às necessidades mecânicas do corpo, num processo designado por remodelação óssea. A remodelação óssea consiste na renovação contínua do osso e envolve principalmente dois mecanismos - reabsorção óssea e formação óssea – os quais são da responsabilidade dos osteoclastos e osteoblastos, respetivamente. Contudo, os osteócitos também desempenham um papel fundamental, sobretudo ao nível da sinalização, no ciclo da remodelação óssea ^[52].

O ciclo da remodelação óssea inicia-se na vida fetal e compreende 5 etapas que ocorrem na BMU, uma unidade multicelular que envolve osteoclastos, osteoblastos e osteócitos ^[52,53].

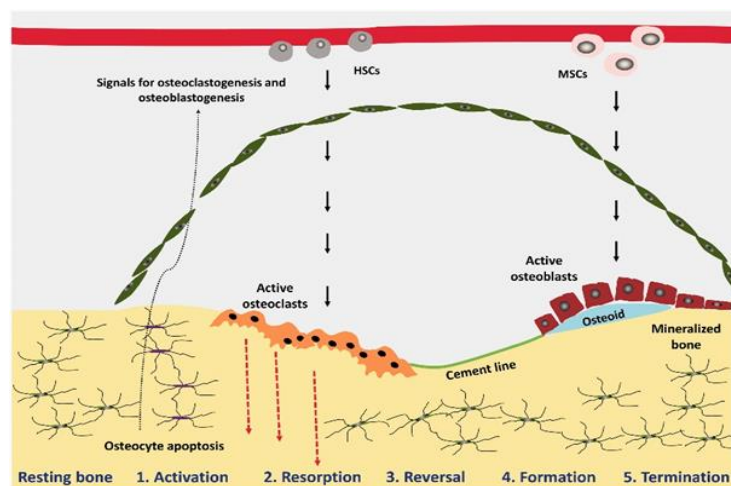


Figura 1. Ciclo da Remodelação Óssea. Retirado de ^[53]

A atividade diária exerce tensão contínua sobre o esqueleto, podendo causar alterações físicas ou danos estruturais nos ossos. Os osteócitos são capazes de detetar essas mudanças e traduzi-las em sinais biológicos, que iniciam o ciclo da remodelação óssea ^[54]. A remodelação óssea pode ser classificada em não direcionada ou direcionada, conforme o estímulo. A não direcionada, inicia-se em resposta a alterações hormonais, como da hormona da paratiroide (PTH), e não envolve nenhuma área em específico. A remodelação direcionada, é estimulada pela apoptose de osteócitos e envolve a remoção específica de uma zona do osso danificado ^[53]. Este último caso está representado na figura 1 e descrito nos parágrafos seguintes.

Na fase de ativação, os danos na matriz óssea iniciam a apoptose de osteócitos, um processo que reduz localmente os níveis de TGF- β e promove a osteoclastogénese ^[54]. Por sua vez, os osteoblastos respondem aos sinais emitidos pelos osteócitos e recrutam as células precursoras de osteoclastos para a superfície óssea onde, de seguida, são ativadas ^[53].

Na fase de reabsorção, ocorre principalmente a diferenciação osteoclástica, fenómeno também regulado pelos osteócitos. Durante esta etapa, os osteoclastos aderem à superfície óssea, por meio do rearranjo do seu citoesqueleto, e formam uma zona de reabsorção. Com recurso às bombas H⁺-ATPase, inicialmente promovem a libertação de H⁺ na zona anterior para dissolução do conteúdo mineral ósseo. E, posteriormente, libertam enzimas proteolíticas, como a catepsina K, que degradam a matriz óssea rica em colagénio ^[53]. Esta fase termina com o desenvolvimento das lacunas de Howship e apoptose osteoclástica, necessária para evitar uma excessiva reabsorção óssea ^[53,54].

Na fase de reversão, decorre um período intermédio entre a reabsorção e a formação óssea, que envolve essencialmente dois processos. Primeiramente, as células da linhagem osteoblástica preparam a superfície, anteriormente reabsorvida, para a formação do novo tecido ósseo. Deste modo, removem a matriz de colagénio não mineralizada, permitindo que seja depositado a *cement line* (ilustrada na figura 1), uma camada de matriz mineralizada sem colagénio, essencial para a aderência dos osteoblastos. Esta “linha” sinaliza a divisão entre o osso antigo e o novo que se forma na etapa seguinte. Em segundo lugar, para garantir que não ocorre perda óssea, é sinalizado o acoplamento da reabsorção à formação óssea pelos osteoclastos, por meio da secreção de citocinas, como a interleucina 6, ou de recetores reguladores presentes na sua superfície ^[53].

Na fase de formação óssea, os osteoblastos ativos sintetizam a matriz osteoide, rica em colagénio I. Após a deposição, iniciam o processo de mineralização, no qual os cristais de hidroxiapatita são depositados entre as fibrilas de colagénio, sendo que o controlo é efetuado com base nas concentrações de cálcio e fósforo. Por fim, na última fase, a mineralização é concluída e os osteoblastos diferenciam-se em osteócitos ou sofrem morte celular programada ^[53].

3.2. Papel dos estrogénios na remodelação óssea

O estrogénio é a principal hormona com função reguladora no metabolismo ósseo. Este desempenha um papel ativo no ciclo da remodelação óssea, por inibir a fase de reabsorção. Durante o ciclo, a hormona exerce os seus efeitos nos osteoclastos, sendo a sua ação centrada na inibição da diferenciação e formação osteoclástica [55].

Para que isto aconteça, os estrogénios atuam na via de sinalização RANK/RANKL/OPG. Nesta via, o esteroide diminui a produção de RANKL por osteoblastos, células B e T, bloqueando a interação deste com o RANK e conduzindo à inibição da diferenciação osteoclástica. Por outro lado, o estrogénio também aumenta a expressão da osteoprotegerina (OPG), uma proteína que funciona como recetor “falso” do RANKL e impede a ligação RANK/RANKL, inibindo indiretamente a ativação dos osteoclastos [53,55].

Além disso, esta hormona pode exercer efeitos diretos sobre os osteoclastos através do bloqueio da via NF-KB. Neste contexto, o estrogénio liga-se ao recetor de estrogénio α (ER α), o qual interage com a proteína BCAR1 e forma o complexo ER α /BCAR1. Por sua vez, o complexo captura o fator 6 associado ao TNF (TRAF6), diminuindo assim a ativação do NF-KB. Como resultado, o estrogénio inibe a osteoclastogénese [55].

Na osteoporose, a deficiência de estrogénio resulta numa taxa de reabsorção superior à da formação, levando a uma rápida perda de massa óssea [48]. Este défice também promove a libertação de citocinas anti-inflamatórias que induzem a reabsorção do osso. Em alguns estudos também foi demonstrado que o estrogénio pode induzir a apoptose dos osteoblastos e aumentar o seu tempo de vida, pelo que na sua ausência decorre uma formação óssea diminuída [55].

4. Diagnóstico

A osteoporose pós-menopausa é uma doença crónica que resulta na diminuição da densidade óssea e afeta principalmente mulheres a partir dos 50 anos. Esta doença silenciosa, nem sempre apresenta sintomatologia associada e por isso pode ser identificada somente com o aparecimento de uma fratura. Neste sentido, a prevenção e o diagnóstico precoce são fundamentais no combate à doença [50].

O diagnóstico da osteoporose primária é realizado por determinação da densidade mineral óssea (DMO), expressa em score T. O score T compara a densidade mineral óssea da doente e o pico de massa óssea esperado num jovem adulto saudável do mesmo género. Outro parâmetro a considerar na interpretação dos resultados é o desvio-padrão (DP), que reflete a diferença entre o score da paciente e o score normal [51]. De acordo com as normas estabelecidas pela OMS: o score T acima de - 1,0 DP indica DMO normal, o score T entre -1,0 DP e -2,5 DP revela osteopenia e o

score T abaixo de -2,5 DP sugere osteoporose ^[47,51]. Estes valores devem ser interpretados considerando que 1 DP representa 10% a 12% de diferença entre as DMO.

Para o diagnóstico da osteoporose, o método mais usado é a absorciometria por raios X com feixe duplo de energia, DEXA. Esta técnica mede a DMO e avalia frequentemente o osso cortical e o osso trabecular, sendo este último particularmente atingido pela osteoporose pós-menopausa. A realização da DEXA apenas deve ser recomendada a um grupo populacional específico que integra: mulheres após a menopausa, com pelo menos um fator de risco de fratura e idade < 65 anos; mulheres pós-menopáusicas de idade > 65 anos, independentemente de risco de fratura e mulheres na pós-menopausa que já tenham desenvolvido fratura ^[51].

5. Tratamento da Osteoporose Pós-Menopausa

O tratamento da osteoporose tem como objetivo principal aumentar a densidade óssea e reduzir o risco de desenvolvimento de fraturas. Contudo, a introdução da terapêutica não pode ser baseada somente nos valores da DMO. A decisão também deve considerar os fatores de riscos que estão incluídos no algoritmo de avaliação do risco de fratura, conhecido por FRAX. A ferramenta FRAX é recomendada nas normas nacionais para o tratamento da osteoporose pós-menopausa e tem em conta fatores como a idade, o índice de massa corporal, a DMO, fraturas anteriores, consumo de álcool e tabaco, uso prolongado de corticoides, entre outros ^[56].

Atualmente, há uma grande variedade de estratégias disponíveis. O relatório aborda as principais intervenções e opções farmacológicas mais recentes, de acordo com as recomendações da *Endocrine Society Guideline* ^[57].

5.1. Bifosfonatos: primeira linha de tratamento

Os bifosfonatos são recomendados como tratamento de primeira linha em mulheres pós-menopáusicas com elevado risco de desenvolvimento de fratura ^[57,58]. A sua principal ação consiste na estimulação da apoptose dos osteoclastos que, consequentemente, resulta na inibição da reabsorção óssea e aumento da DMO ^[47]. Estes fármacos têm uma elevada afinidade aos locais de ligação à hidroxiapatita, nomeadamente na zona de reabsorção óssea. Por isso, são incorporados nos osteoclastos por endocitose à medida que estes reabsorvem o osso ^[59].

Quimicamente, derivam do pirofosfato inorgânico e, conforme a sua estrutura, podem ser classificados em dois tipos: bifosfonatos nitrogenados e bifosfonatos não nitrogenados. Na presença de nitrogénio, os bifosfonatos inibem seletivamente a farnesil pirofosfato sintetase (FPPS), uma enzima essencial na via do mevalonato para a produção de colesterol e outros lípidos. Desta forma, inibem a isoprenilação de proteínas, com funções reguladoras na atividade dos osteoclastos, e causam a apoptose destes ^[59]. Na ausência de nitrogénio, os bifosfonatos são incorporados nos osteoclastos e metabolizados intracelularmente em substratos, cuja função

incide na substituição do pirofosfato terminal do ATP ^[60]. Assim sendo, os metabolitos atuam como análogos do ATP e acumulam-se nos osteoclastos provocando a sua apoptose ^[59]. Estes mecanismos de ação estão representados na figura 2.

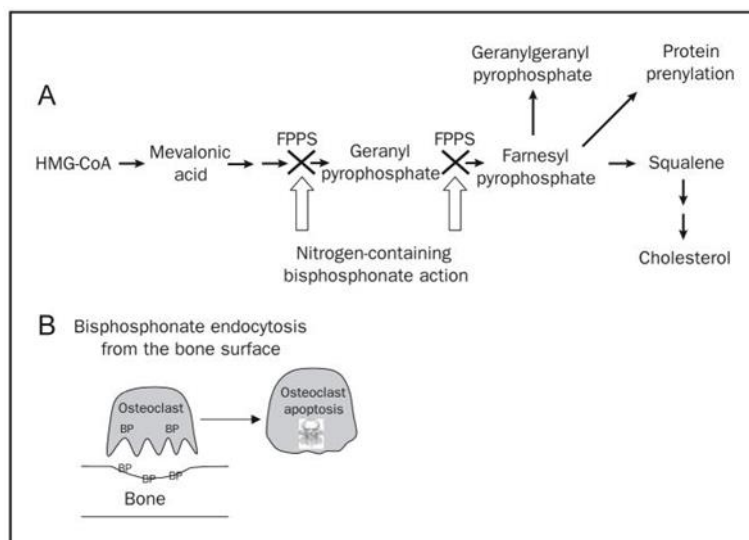


Figura 2. Mecanismo de Ação dos Bifosfonatos. Retirado de ^[59]

O uso prolongado dos bifosfonatos pode desenvolver graves efeitos adversos, como fraturas femorais atípicas e osteonecrose do maxilar ^[58]. Apesar da elevada eficácia, recomenda-se uma reavaliação do risco de fratura 3 a 5 anos após o início da toma em mulheres pós-menopáusicas ^[57,58]. Além disso, é aconselhado a sua descontinuação por um período até 5 anos, se o risco de desenvolver fratura for baixo a moderado ^[57].

Os bifosfonatos podem ser administrados oralmente ou pela via intravenosa. Geralmente, a via intravenosa é mais usada quando os comprimidos orais geram efeitos adversos, como náuseas, dor abdominal, disfagia ou úlceras esofágicas. Na farmácia comunitária, os bifosfonatos nitrogenados típicos são o ácido alendróico, ibandrónico e zoledrónico ^[47].

5.2. Denosumab

O denosumab é um anticorpo monoclonal humano, usado como tratamento inicial alternativo aos bifosfonatos ^[47,57]. O seu mecanismo de ação centra-se na inibição da via de sinalização RANK/RANKL, essencial para a atividade osteoclástica. Especificamente, o denosumab liga-se de forma competitiva ao RANKL, bloqueando a interação deste com o recetor RANK, presente na superfície dos osteoclastos ^[47]. Deste modo, os processos de diferenciação, fusão, ativação e sobrevivência destas células ficam comprometidos e, consequentemente, ocorre a inibição da reabsorção óssea ^[53].

O denosumab é uma solução injetável de administração subcutânea, recomendada para osteoporose em mulheres pós-menopáusicas. O uso prolongado do anticorpo é prejudicial e resulta

em efeitos adversos semelhantes aos dos bifosfonatos. Porém, como inibe a interação RANK/RANKL também afeta a ação de linfócitos, aumentando o risco de infecções ^[47]. Em relação à posologia, aconselha-se a administração de uma dose de 60 mg a cada 6 meses, sem interrupção do cronograma, para evitar a perda de eficácia. Além do mais, nas mulheres que tomam denosumab é sugerido reavaliar o risco de fratura 5 a 10 anos após o início da terapêutica ^[57].

5.3. Terapia de Reposição Hormonal (TRH)

A terapia de reposição hormonal (TRH) está indicada para a prevenção e tratamento da osteoporose pós-menopausa. A sua implementação tem demonstrado ser eficaz na redução do desenvolvimento de fraturas. Em alguns estudos, é mesmo relatado uma diminuição de cerca de 30% nas mulheres com fraturas vertebrais e não vertebrais, independentemente do risco de fratura inicial ^[61].

O estrogénio é uma das hormonas mais usadas nesta intervenção. A sua ação centra-se na inibição da atividade dos osteoclastos e, consequente, reabsorção óssea. Tal como referido anteriormente, o seu efeito resulta no bloqueio da via de sinalização RANK/RANKL e estimulação da osteoprotegerina (OPG) ^[55].

A terapia de reposição hormonal pode ser administrada de diversas formas, entre as quais: comprimido, adesivo transdérmico e implante subcutâneo ^[47]. A sua utilização a longo prazo gera efeitos adversos que levam ao abandono da TRH, pelo que é comum a administração de uma dose mais baixa ^[61]. De acordo com as guidelines, o seu uso é recomendado em indivíduos com baixo risco de trombose venosa, com idade inferior a 60 anos ou que tenham entrado na menopausa há menos de 10 anos. Além do mais, esta opção é considerada se o tratamento com bifosfonatos ou denosumab for inadequado ^[57].

5.4. Modeladores Seletivos do Recetor de Estrogénio (SERMs)

Os SERMs são uma classe de fármacos que interage com os recetores do estrogénio, podendo estimular ou inibir a atividade do esteroide. Desta forma, funcionam como agonistas ou antagonistas, dependendo do tecido em que atuam. Inicialmente, foram desenvolvidos para a prevenção e tratamento do cancro da mama. Contudo, atualmente são também usados na osteoporose para manutenção da massa óssea ^[61].

Na osteoporose pós-menopausa, os SERMs atuam como agonistas e desempenham funções similares às do estrogénio. Sendo assim, são responsáveis pela inibição da reabsorção óssea e aumento da DMO. Os mais comuns são o raloxifeno, tamoxifeno e bazedoxifeno ^[47,61].

Devido aos efeitos adversos do uso prolongado de estrogénios, começaram a ser usados os SERMs ^[47]. Porém, estes são recomendados quando a terapêutica com bifosfonatos ou denosumab

é inadequada, em indivíduos com risco diminuído de trombose venosa ou elevado risco de cancro da mama ^[57].

5.5. Romosozumab

O romosozumab é um anticorpo monoclonal humano, aprovado em 2019 pela FDA. Este está indicado para o tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas, com alto risco de fratura ^[62,63]. O seu mecanismo de ação baseia-se na inibição da esclerostina, uma proteína sintetizada pelos osteócitos que bloqueia a via de sinalização Wnt/ β -catenina ^[64].

A via de sinalização Wnt/ β -catenina é essencial para a diferenciação dos osteoblastos e, consequente, formação do tecido ósseo. Na presença da esclerostina, o ligante Wnt é incapaz de se ligar aos recetores da lipoproteína (LRP5/6) e aos recetores frizzled. Por esse motivo, não se forma o complexo wnt-frizzled-LRP e a via é inativada. Sem a ativação, ocorre a ubiquitinação e a degradação da β -catenina, que é impedida de se ligar ao DNA no núcleo e de induzir a atividade dos osteoblastos ^[63,64]. Além disso, a esclerostina ainda ativa o RANKL e inibe a OPG, conduzindo a uma estimulação da atividade dos osteoclastos e aumento da reabsorção óssea ^[63].

Em relação à posologia, o romosozumab é uma solução injetável subcutânea de uso hospitalar, que se administra mensalmente num período de 12 meses. Os seus efeitos adversos mais comuns correspondem a artralgia e dor de cabeça ^[63].

Em caso de osteoporose grave, o tratamento recomendado pode durar até 1 ano e tem como objetivo reduzir fraturas vertebrais, não vertebrais e da anca ^[57]. Atualmente, ainda não se encontra comercializado em Portugal, contudo já apresenta AIM ^[65].

5.6. Teriparatida e Abaloparatida: Análogos da PTH e PTHrP

A PTH é uma hormona de 84 aminoácidos, secretada pelas glândulas paratiroides. A sua ação baseia-se na manutenção do metabolismo do cálcio por meio da ativação dos recetores PTH1, presentes nos rins e ossos ^[66]. Em excesso na corrente sanguínea, a hormona pode levar a hiperparatireoidismo primário e estimulação da reabsorção óssea. Deste modo, a exposição à mesma deve ser intermitente, para que a hormona e os seus análogos promovam mais a formação óssea do que a reabsorção ^[67].

A teriparatida define-se como um peptídeo sintético recombinante que inclui os primeiros 34 aminoácidos da hormona PTH ^[66,67]. Este análogo está indicado para o tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas, numa baixa dosagem permitindo a exposição intermitente. O seu mecanismo de ação inicia-se pela ligação ao recetor PTH1, localizado nos osteoblastos, osteócitos e em células que revestem os túbulos renais. Após a ativação do recetor, a teriparatida estimula a adenilciclase, uma enzima que gera o monofosfato de adenosina cíclico. Por sua vez, o AMPc ativa a proteína quinase A, cuja via de sinalização é usada devido ao seu efeito

anabólico e catabólico nos ossos ^[67]. Resumidamente, a exposição ao fármaco resulta na diferenciação das células-tronco em osteoblastos, com aumento da atividade destes, e consequente estimulação da formação óssea. Para além disso, a PTH tem a capacidade de reduzir a expressão da esclerostina, uma proteína produzida pelos osteócitos que inibe a formação óssea ^[66].

A abaloparatida exerce um mecanismo de ação similar ao da teriparatida. A principal diferença consiste na seletividade, uma vez que o primeiro é um agonista seletivo do PTH1 ^[68]. Em 2017, o fármaco foi aprovado pela FDA para osteoporose em mulheres na pós-menopausa. Em Portugal, apesar de não estar em comercialização, já apresenta a Autorização de Introdução no Mercado (AIM) ^[69]. No que diz respeito à posologia, a abaloparatida deve ser administrada na dose de 80 mg pela via subcutânea. Os seus efeitos adversos são leves e baseiam-se em náuseas, dores de cabeça, palpitações, tonturas e hipercalcúria ^[68].

Em comparação com a teriparatida, a abaloparatida demonstrou apresentar uma eficácia superior no aumento da DMO ^[68]. No entanto, em ambas, é recomendado o tratamento antirreabsortivo após concluído o seu uso na terapêutica ^[57].

5.7. Calcitonina

A calcitonina é uma hormona de 32 aminoácidos, sintetizada nas células C da glândula da tireoide ^[47]. A sua principal ação consiste na inibição da reabsorção óssea com consequente aumento do armazenamento de cálcio nos ossos ^[47,70]. Na osteoporose, a calcitonina liga-se ao seu recetor nos osteoclastos e é responsável por várias funções. Esta hormona promove a contração das células anteriores e inibe a anidrase carbónica II, perturbando o microambiente ácido essencial para a reabsorção. Para além disso, complica o processo de diferenciação e maturação das células precursoras dos osteoclastos ^[70].

A calcitonina pode ser administrada como comprimidos orais, solução injetável ou por spray nasal. Na terapêutica, existem dois tipos de calcitonina - a calcitonina humana e a calcitonina do salmão – sendo a última a mais frequentemente utilizada ^[47]. Nas mulheres pós-menopáusicas com alto risco de fratura, as guidelines sugerem o uso do spray nasal se a terapia com bifosfonatos, denosumab, raloxifeno, estrogénios, abaloparatida, teriparatida ou tibolona não for adequada ^[57].

5.8. Suplementação de Cálcio e Vitamina D

O cálcio e a vitamina D desempenham um papel fundamental na prevenção da osteoporose pós-menopausa e na redução do risco de fraturas. A suplementação combinada é frequentemente usada, devido às suas propriedades complementares na manutenção óssea ^[71].

O cálcio é um nutriente essencial para a mineralização e fortalecimento dos ossos. Na sua ausência, a hormona da paratiroide é estimulada e, como resultado, o organismo remove o cálcio

presente no osso para o meio extracelular. Assim sendo, é habitual a associação de vitamina D, para aumentar a absorção do mineral e evitar a fragilidade óssea ^[71].

Num adulto, a dose diária de cálcio recomendada é de 1000 a 1200 mg. Em relação à vitamina D, aconselha-se a ingestão diária de 800 unidades internacionais (20µg) ^[71].

De um modo geral, a suplementação de cálcio e vitamina D é recomendada como terapia adjuvante ao tratamento anterior, se a ingestão destes for insuficiente ^[57].

6. Conclusão

A osteoporose é uma doença progressiva e silenciosa que afeta principalmente mulheres após a menopausa. A nível mundial, estima-se que uma em cada três mulheres com mais de 50 anos pode vir a desenvolver uma fratura osteoporótica ^[72]. Embora haja uma grande variedade de opções terapêuticas, a prevenção é sempre a melhor forma de tratamento e por isso deve-se apelar à população para se proteger e realizar o diagnóstico precoce.

O farmacêutico é um profissional de saúde que mantém uma relação de proximidade com o utente, pelo que o seu contributo é essencial no combate à doença. Neste sentido, o seu papel centra-se principalmente em educar e promover a adesão à terapêutica, garantindo a correta posologia e identificação de interações medicamentosas. Tendo em conta a patologia anterior, a sua ação também inclui o aconselhamento de suplementos à base de cálcio e vitamina D, a adoção de uma dieta rica nestes nutrientes, incentivo à prática de exercício físico e mudança de hábitos, como o tabagismo e consumo de álcool em excesso.

Tema 2. Monoterapia e Terapia Combinada na Hiperplasia Benigna da Próstata

1. Contextualização do tema

A hiperplasia benigna da próstata (HBP) é uma doença comum nos homens a partir dos 50 anos, com maior incidência à medida que estes envelhecem. O seu desenvolvimento conduz ao aparecimento de sintomas do trato urinário inferior (LUTS), cujo impacto afeta significativamente a vida quotidiana destes indivíduos ^[73]. Embora se trate de uma condição benigna, a HBP apresenta uma variedade de estratégias terapêuticas, sendo comum o uso combinado de fármacos. Durante o estágio em farmácia comunitária, foi recorrente a dispensa desta medicação, bem como as questões acerca dos seus efeitos adversos. Neste sentido, surgiu o interesse de desenvolver um tema com o objetivo de analisar a terapêutica disponível, comparando a eficácia entre a monoterapia e a terapia combinada na HBP.

2. Introdução

De acordo com a Associação Urológica Americana, a HBP é definida como um diagnóstico histológico que resulta na proliferação do tecido epitelial glandular, do tecido conjuntivo e das células musculares lisas no interior da zona de transição prostática ^[74]. Por sua vez, a zona de transição prostática consiste na região que circunda a uretra proximal e representa aproximadamente 5% da próstata. Esta é uma zona de contínuo crescimento ao longo da vida do homem que pode desencadear a manifestação de LUTS na presença de HBP ^[75]. De um modo geral, o desenvolvimento exacerbado da zona anterior leva à compressão da uretra e, consequente, obstrução do fluxo urinário. Desta forma, pode causar retenção urinária, infeções na bexiga por esvaziamento incompleto e complicações mais graves, como a retenção crónica e mudanças permanentes do músculo detrusor da bexiga, caso a patologia não seja tratada ^[76].

A próstata é uma glândula do aparelho reprodutor masculino, localizada na base da bexiga. A sua ação centra-se na produção de secreções necessárias para o volume de esperma e que contribuem para a manutenção da vitalidade e mobilidade dos espermatozoides ^[77]. Em 1550, esta estrutura foi descrita inicialmente pelo anatomista Nicolo Massa de Pádua, porém apenas em 1649 Herr estabelece uma relação causal entre o aumento da próstata e o desenvolvimento de retenção urinária ^[75].

3. Epidemiologia

A HPB é uma doença comum nos homens que afeta essencialmente a população idosa ^[78]. Globalmente, a sua prevalência está diretamente relacionada com a idade, sendo que o número de casos aumenta com o envelhecimento ^[78]. De acordo com os dados epidemiológicos, estima-se que

até 50% dos homens acima de 50 anos manifestam LUTS, assim como aproximadamente 80% dos indivíduos com mais de 80 anos ^[75].

A prevalência da hiperplasia benigna da próstata também pode ser influenciada por outros fatores, nomeadamente a genética e o estilo de vida. Em relação ao estilo de vida, existem inúmeros estudos que demonstram a redução significativa do risco de HBP e LUTS com a prática de exercício físico, consumo de álcool moderado e a ingestão de uma dieta rica em vegetais, frutas e ácidos gordos polinsaturados ^[78].

Da mesma forma, a obesidade masculina desempenha um papel ativo na prevalência da HBP. A presença deste fator de risco metabólico contribui para o aumento de efeitos sistêmicos, como os processos inflamatórios e as pressões intra-abdominais, que podem elevar a gravidade dos sintomas clínicos da patologia em estudo ^[75].

4. Fisiopatologia

A próstata é uma glândula sexual masculina constituída por 4 zonas: zona central, zona periférica, zona de transição e estroma fibromuscular anterior ^[79] (ilustradas na figura 3). A zona de transição é uma área de crescimento contínuo que pode promover o aumento não cancerígeno do tecido prostático. Esta zona localiza-se em redor da uretra proximal e a proliferação anormal das suas células epiteliais e estromais resulta no aumento do volume da próstata e consequente HBP ^[76]. Por outro lado, a hiperplasia do músculo liso forma os nódulos hiperplásicos que comprimem a uretra e desenvolvem a obstrução do fluxo urinário ^[73]. Estes efeitos podem evoluir para infeções graves na bexiga ^[76] e têm um impacto social significativo na vida do homem.

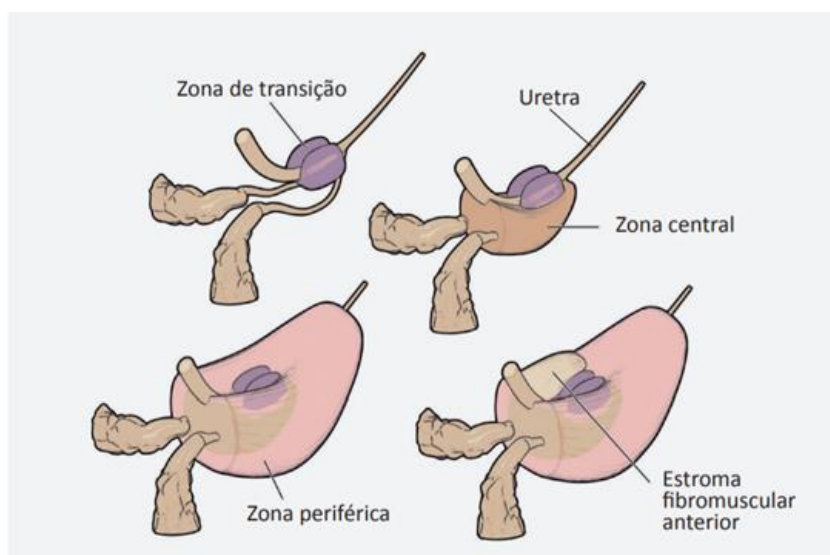


Figura 3. Constituição da Próstata. Retirado de ^[77]

Atualmente, a fisiopatologia desta doença não está completamente compreendida. No entanto, acredita-se que a mesma se relaciona com as alterações hormonais ^[80].

4.1. Papel dos Androgénios e Estrogénios

As hormonas sexuais desempenham um papel fundamental no desenvolvimento da hiperplasia benigna da próstata. Devido às suas propriedades complementares, os androgénios e estrogénios promovem um desequilíbrio entre a proliferação celular e a apoptose, o que resulta no aumento da próstata e, conseqüente, progressão da doença ^[76].

Neste processo, estão envolvidos essencialmente dois androgénios: a testosterona e a di-hidrotestosterona (DHT). A testosterona é o principal androgénio produzido nos testículos (95%) e na glândula adrenal (5%), que estimula o crescimento da próstata. Nas células estromais prostáticas, a hormona é convertida em DHT pela 5-alfa redutase, uma enzima que atua como alvo terapêutico no tratamento da HBP ^[80].

Por sua vez, a DHT é o androgénio de maior potência e afinidade para os recetores androgénicos ^[73]. Deste modo, interage diretamente com o epitélio e o estroma, estimulando o crescimento tecidual e a proliferação celular na zona de transição ^[76].

Embora os níveis de testosterona e DHT diminuam com o envelhecimento, o estrogénio também desempenha um papel importante. De acordo com a evidência científica, este aumenta o número de recetores androgénicos na glândula prostática, promovendo o crescimento da próstata, mesmo quando há redução dos níveis de androgénio. Além do mais, foi descoberto que o estradiol é responsável pela transição epitelial-mesenquimal, o que resulta na acumulação de células prostáticas similares às mesenquimais e, conseqüentemente, causa a HBP ^[75].

5. Manifestações Clínicas: LUTS

A hiperplasia benigna da próstata é uma doença que promove alterações ao nível da próstata e no sistema urinário, podendo desenvolver sintomas no trato urinário inferior. Além da HBP, os LUTS podem apresentar outras causas e dividem-se em três categorias: sintomas de armazenamento, esvaziamento e pós-miccionais. No armazenamento, os sintomas incluem a urgência em urinar, aumento da frequência de micções, incontinência de urgência, noctúria ^[77] e dor na região abaixo do umbigo ^[81]. No esvaziamento, a sintomatologia mais comum corresponde ao esforço miccional, intermitência do jato, jato urinário fraco ^[77] e ardor ao urinar ^[81]. No período pós-miccional, é frequente o gotejamento e a sensação de esvaziamento incompleto da bexiga ^[77].

6. Diagnóstico e Avaliação

A hiperplasia benigna da próstata é uma doença progressiva que pode impactar o quotidiano do homem. Para melhorar a qualidade de vida, o doente deve realizar o diagnóstico precoce, bem como uma avaliação complementar conforme o histórico médico e os sintomas do trato urinário inferior (LUTS). Atualmente, há uma grande variedade de exames que pode ser efetuado para orientar o diagnóstico e descartar outras causas de LUTS. O relatório aborda os

principais métodos de avaliação de acordo com as recomendações da *American Urological Association Guideline* ^[74].

6.1. História Clínica e IPSS

O histórico médico é essencial para o correto diagnóstico da doença. Numa fase inicial, o médico avalia o tipo e a gravidade dos sintomas urinários, assim como distingue os LUTS característicos da HBP e os de outras patologias ^[73]. Para tal, a guideline recomenda o uso da Escala Internacional de Sintomas Prostáticos (IPSS) ^[74]. O IPSS é um questionário autoaplicável que avalia a frequência e o impacto da sintomatologia na qualidade de vida do homem. Conforme a resposta do doente, é gerada uma pontuação que classifica os sintomas em leves, moderados e graves ^[77]. Além disso, o histórico médico permite avaliar a medicação do paciente e averiguar se esta agrava os sintomas urinários, como é o caso dos diuréticos ^[73].

6.2. Exame Físico

O exame físico é recomendado como avaliação inicial de pacientes com LUTS e suspeita de HBP ^[74]. Este exame deve incluir: o exame retal digital (DRE) e o exame neurológico. O DRE avalia o tamanho, a simetria, a consistência, a nodularidade e a forma da próstata ^[76]. Com base nos resultados, o exame estima o volume prostático, sugerindo a presença ou ausência de HBP. Em geral, uma próstata simétrica, lisa e aumentada indica hiperplasia benigna da próstata. Por outro lado, o exame neurológico avalia a sensação, a força e o reflexo dos membros inferiores. Este é usado para verificar se os LUTS descritos pelo doente podem apresentar causas neurogénicas ^[73].

6.3. Análise de Urina

A análise de urina é recomendada numa etapa inicial ^[74] para diferenciar a HBP de outras patologias que causam LUTS, como os diabetes. Normalmente, o exame avalia a hematúria, piúria e glicosúria ^[73].

6.4. Exames Complementares

Após uma avaliação inicial, pode ser necessária uma avaliação complementar para auxiliar o diagnóstico de HBP. Segundo a guideline, a realização dos seguintes exames também é recomendada antes de uma intervenção cirúrgica ^[74].

6.4.1. PVR (*post-void residual*)

O resíduo pós-miccional mede a quantidade de urina que permanece na bexiga após micção. Este exame é realizado para avaliar a retenção urinária, sendo que um PVR normal é inferior a 100 -150 ml e um PVR patológico é superior a 200 ml ^[76].

6.4.2. Urofluxometria

A urofluxometria é uma técnica que mede a taxa de pico do fluxo urinário para detetar evidências de obstrução urinária. Geralmente, uma taxa diminuída não relacionada ao volume inadequado indica obstrução da bexiga ou hipotonia do detrusor ^[76].

6.4.3. Estudo de Pressão/Fluxo

O estudo de pressão/fluxo é um método que avalia a contração do músculo detrusor da bexiga e, conseqüentemente, deteta a obstrução do fluxo urinário ^[76].

6.4.4. Ultrassonografia Transretal

A ultrassonografia transretal é um exame que fornece uma determinação exata do volume da próstata, sendo um método mais preciso do que o DRE ^[73].

6.4.5. Citoscopia

A citoscopia é um exame urológico que avalia a bexiga e a uretra. Esta permite detetar estenoses uretrais, avaliar o grau de obstrução da uretra prostática e visualizar danos na bexiga. Além disso, é um exame que indica uma boa estimativa do tamanho e forma da próstata ^[76].

7. Intervenção não farmacológica

Nos homens com sintomas leves a moderados, pode não existir uma perda significativa de qualidade de vida ^[82]. Neste contexto, apenas se recomenda uma vigilância ativa e medidas comportamentais, sem intervenção farmacológica ou cirúrgica ^[77]. Deste modo, para aliviar os sintomas, o doente pode adotar as seguintes abordagens não farmacológicas ^[82]:

- Reduzir a ingestão de líquidos antes de dormir ou viajar
- Evitar o consumo de álcool e cafeína
- Restringir o consumo de alimentos com efeito irritante vesical
- Urinar sempre que tiver vontade e não reter a urina
- Garantir o esvaziamento completo da bexiga
- Praticar exercício físico (ex. caminhadas)
- Manter controlado o peso corporal
- Usar métodos de distração, como técnicas mentais, pressão perineal e exercícios respiratórios para desviar o pensamento da bexiga e da casa de banho, e assim melhorar o controlo dos sintomas de armazenamento
- Evitar a obstipação
- Evitar o uso de anti-histamínicos e descongestionantes

8. Intervenção farmacológica: Monoterapia e Terapia Combinada

Nos homens com sintomas moderados a graves e sem melhoria após a adoção de medidas comportamentais, recomenda-se uma intervenção farmacológica ^[82]. Na hiperplasia benigna da próstata, o tratamento tem como principal objetivo aliviar os sintomas, prevenir complicações e evitar a evolução da doença. De acordo com a *American Urological Association Guideline*, as classes farmacológicas recomendadas para monoterapia e terapia combinada incluem os bloqueadores α -adrenérgicos, os inibidores da 5α -redutase, os inibidores da fosfodiesterase-5 e os antagonistas dos recetores muscarínicos. Além disso, a classe dos agonistas beta-3 também pode ser considerada quando combinada com um bloqueador α -adrenérgico ^[74].

8.1. Bloqueadores α -adrenérgicos

Os bloqueadores α -adrenérgicos são o tratamento de primeira linha para a maioria dos homens com sintomas moderados a graves de HBP. A sua principal ação consiste no bloqueio dos recetores $\alpha 1$ -adrenérgicos presentes no músculo liso da próstata e no colo da bexiga ^[82]. Deste modo, funcionam como antagonistas e promovem o relaxamento das áreas anteriores, com consequente aumento do fluxo urinário e melhoria de sintomas ^[83]. Como o colo da bexiga tem maior quantidade de recetores $\alpha 1$, em comparação com o corpo vesical, esta classe farmacológica atua essencialmente na primeira região, diminuindo a resistência ao fluxo urinário sem complicar o esvaziamento da bexiga ^[84].

Atualmente, os recetores $\alpha 1$ -adrenérgicos podem-se classificar em 3 subtipos: 1A, 1B e 1D ^[77]. Os recetores α -1A localizam-se principalmente no trato urinário inferior, enquanto os restantes distribuem-se pelo sistema nervoso central, vasos sanguíneos e passagens nasais. Devido a isto, o risco de efeitos adversos é inferior nos bloqueadores α seletivos para α -1A (tansulosina e silodosina), comparativamente aos agentes não seletivos. A alfuzosina, doxazosina, prazosina e terazosina são classificados como bloqueadores α não seletivos ^[73] e por isso antagonizam os três subtipos de recetores (1A,1B e 1D) com semelhante afinidade ^[77]. Para minimizar os seus efeitos colaterais, é recomendada uma titulação da dose ^[73].

Em geral, os bloqueadores α apresentam um início de ação rápido e caracterizam-se pelos seguintes efeitos adversos: hipotensão ortostática, tonturas, cefaleias, astenia, congestão nasal, mudanças na ejaculação e disfunção erétil ^[82]. De acordo com a guideline, a mudança de um bloqueador α por outro não é recomendada quando se pretende aumentar a resposta terapêutica, uma vez que a eficácia e eficiência são similares. Contudo, a troca deve ser realizada para evitar ou reduzir determinados efeitos adversos ^[74].

8.2. Inibidores da 5 α -redutase

Os inibidores 5 α -redutase são uma classe farmacológica aprovada para o tratamento da hiperplasia benigna da próstata. A sua ação baseia-se no bloqueio da 5 α -redutase, uma enzima responsável pela conversão da testosterona em DHT ^[85]. Quando os níveis de DHT estão diminuídos a proliferação celular na zona de transição é afetada e, como resultado, verifica-se uma redução do tamanho da próstata e melhoria da componente obstrutiva ^[82]. Além do mais, o uso destes fármacos tem demonstrado diminuir o risco de retenção urinária aguda, melhorar a taxa de fluxo urinário e reduzir a necessidade de intervenção cirúrgica nos indivíduos com LUTS e próstata aumentada ^[73].

A finasterida e a dutasterida são inibidores da 5 α -redutase com capacidade para diminuir a produção de DHT. Estes fármacos apresentam um início de ação lento, em comparação com os bloqueadores α -adrenérgicos, podendo demorar aproximadamente 3 meses para melhoraria de sintomas e cerca de 6 meses para manifestar o seu efeito total na diminuição do volume prostático. Enquanto a finasterida inibe seletivamente a isoenzima do tipo 2, a dutasterida é um inibidor não seletivo da isoenzima do tipo 1 e 2. Porém, o seu efeito clínico é o mesmo, uma vez que a isoenzima do tipo 2 localiza-se principalmente no tecido prostático ^[83].

Geralmente, a redução dos níveis de DHT está associada a efeitos adversos sexuais. Assim sendo, o uso dos inibidores da 5 α -redutase pode promover a diminuição do volume de ejaculação, redução da libido, disfunção sexual e ginecomastia ^[85]. Existem alguns estudos que referem a depressão como um possível efeito, contudo ainda não se conhece o mecanismo que leva ao seu desenvolvimento ^[83].

8.3. Inibidores da fosfodiesterase-5

Os inibidores da fosfodiesterase-5 estão indicados para o tratamento da disfunção erétil. Contudo, também podem ser usados no tratamento de LUTS desenvolvidos pelo HBP ^[82]. Esta classe de fármacos inibe a fosfodiesterase do tipo 5, presente na musculatura lisa da bexiga, próstata e uretra ^[86]. Ao inibir esta enzima, o monofosfato de guanosina cíclico não se degrada e ativa a proteína quinase G, conduzindo ao relaxamento do músculo liso vascular. Assim sendo, os inibidores da fosfodiesterase-5 estimulam a via anterior e promovem a vasodilatação nos tecidos penianos, facilitando a ereção. Além disso, o relaxamento da próstata e do músculo detrusor da bexiga permite a melhoria dos sintomas urinários ^[87].

O tadalafil é o único inibidor da fosfodiesterase-5 aprovado para o tratamento da hiperplasia benigna da próstata. Este fármaco é recomendado em indivíduos com sintomas moderados a graves de HBP, independentemente da presença de disfunção erétil. Geralmente, os

efeitos adversos associados à sua utilização incluem tonturas, cefaleias, congestão nasal, rubor facial, dor nas costas e dispepsia ^[82].

8.4. Antagonistas dos recetores muscarínicos

Os antagonistas dos recetores muscarínicos são uma classe farmacológica usada para bexiga hiperativa e no alívio dos sintomas de armazenamento, que podem ser desenvolvidos por HBP ^[82]. A sua ação consiste no bloqueio competitivo da ligação entre a acetilcolina e os recetores muscarínicos ^[88].

De acordo com a sua função e localização, os recetores anteriores podem se classificar em cinco tipos: M1, M2, M3, M4 e M5. Os recetores M3 estão presentes no músculo liso do trato urinário e a sua ativação é responsável pela contração da bexiga. Assim, o antagonista ao impedir a ligação entre a acetilcolina e os recetores M3 promove o relaxamento do músculo liso da bexiga e, consequentemente, reduz os sintomas urinários ^[88].

A oxibutinina, a solifenacina e o cloreto de tróspio são exemplos de fármacos pertencentes a esta classe, que atuam no alívio dos sintomas de armazenamento. A sua utilização pode manifestar os seguintes efeitos colaterais: tonturas, boca seca, dispepsia, obstipação e dificuldade na micção ^[82].

8.5. Agonistas β -3

Assim como o anterior, os agonistas β -3 estão indicados para o tratamento da bexiga hiperativa e alívio de LUTS associados à hiperplasia benigna da próstata. Contudo, esta classe é mais vantajosa por desenvolver menos efeitos adversos, entre os quais a retenção urinária ^[84].

Os agonistas β -3 estimulam os recetores β 3-adrenérgicos presentes no músculo detrusor ^[82], durante a fase de armazenamento ^[84]. Deste modo, promovem o relaxamento da bexiga e aumentam a sua capacidade, sem comprometer a contratilidade da mesma ^[82]. Para alívio dos sintomas urinários, a pesquisa científica sugere vários mecanismos de ação, porém estes não estão totalmente compreendidos. Em geral, o mecanismo mais aceite para o relaxamento do músculo detrusor consiste na ativação do adenilato ciclase com consequente formação de AMPc ^[89].

Atualmente, o mirabegrom é o único agonista β -3 disponível em Portugal ^[82]. Este fármaco tem demonstrado melhorar os sintomas de bexiga hiperativa, como a frequência, a urgência e a incontinência. Apesar de ser bem tolerado, os seus efeitos adversos mais frequentes nos estudos tem sido as infeções do trato urinário, a hipertensão, as cefaleias e a nasofaringite ^[77].

9. Eficácia da Monoterapia e Terapia Combinada na Hiperplasia Benigna da Próstata

Atualmente, o tratamento disponível pode combinar um bloqueador α -adrenérgico com um inibidor da 5 α -redutase ou um antagonista dos recetores muscarínicos. Em Portugal,

geralmente usa-se a combinação tansulosina + dutasterida ou tansulosina + solifenacina ^[82]. Por esse motivo, o relatório compara a eficácia entre a monoterapia e a terapia combinada, com base em estudos científicos que estudam os fármacos anteriores.

Um dos maiores estudos realizados com esta temática foi o “Combination of Avodart® and Tansulosin”. Este ensaio clínico (NCT00090103) teve como objetivo avaliar a eficácia da terapia combinada em relação à monoterapia, considerando o risco relativo de retenção urinária aguda, necessidade de intervenção cirúrgica e evolução clínica da patologia. Durante 4 anos, o estudo avaliou 4.844 homens a partir dos 50 anos, com diagnóstico clínico de HBP e volume prostático ≥ 30 cm. Além desses critérios, a população em estudo apresentava antigénio prostático específico entre 1,5 e 10 ng/ml, IPSS ≥ 12 e uma taxa máxima de fluxo urinário > 5 e ≤ 15 ml/s, sendo necessário um volume mínimo de urina eliminada ≥ 125 ml. Neste estudo randomizado, foi administrado aos indivíduos uma vez por dia um dos seguintes tratamentos: tansulosina oral 0,4 mg; dutasterida oral 0,5 mg ou a combinação ^[90].

De acordo com o ensaio, a terapia combinada diminuiu o risco relativo de retenção urinária aguda em 67,6% e a necessidade de intervenção cirúrgica à HBP em 70,6%, quando comparada com a tansulosina. Em comparação com a dutasterida, a combinação não demonstrou resultados tão significativos, tendo se verificado uma redução de 18,3% e 31,1%, respetivamente. Em relação à evolução clínica da patologia, o uso combinado dos fármacos reduziu o risco relativo em 44,1%, face à monoterapia com a tansulosina, e 31,2% perante a dutasterida. Deste modo, o estudo comprovou que a terapia combinada é mais eficaz, principalmente a longo prazo nos indivíduos que apresentam sintomas moderados a graves de HBP e próstatas aumentadas ^[90].

Posteriormente ao ensaio, desenvolveram-se outros estudos analisando os mesmos fármacos. No estudo CONDUCT, os resultados demonstraram maior eficácia e segurança no uso de uma dose fixa (tansulosina 0,4 mg + dutasterida 0,5 mg) em caso de terapêutica combinada ^[91].

No que diz respeito à combinação de tansulosina e solifenacina, foi recentemente publicado um estudo prospetivo randomizado. A realização deste teve como objetivo avaliar o efeito da terapia combinada em relação à tansulosina, com base na pontuação do questionário sobre a qualidade de vida e a sintomatologia da bexiga hiperativa. O estudo incluiu 107 homens a partir dos 45 anos, com início do tratamento de sintomas irritativos causados pela HBP. Aleatoriamente, os pacientes foram distribuídos por dois grupos, sendo que no primeiro apenas se administrou tansulosina e no segundo a combinação. Os resultados demonstraram maior pontuação nos questionários do primeiro grupo em comparação com os do segundo grupo. Considerando que um baixo valor indica menor impacto na qualidade de vida do indivíduo, a eficácia da terapia combinada foi superior na melhoria dos sintomas ^[92].

10. Conclusão

A hiperplasia benigna da próstata é uma doença comum nos homens, que afeta principalmente a população acima dos 50 anos. A sua prevalência está diretamente relacionada com a idade e pode ser influenciada pelo estilo de vida. Deste modo, a adoção de medidas comportamentais é essencial para reduzir o impacto da patologia na qualidade de vida do homem. Neste sentido, o papel do farmacêutico centra-se principalmente em educar o utente sobre os riscos da HBP e aconselhar medidas para alívio de sintomas ^[82], como o esvaziamento completo da bexiga, a prática de exercício físico e a diminuição do consumo de álcool e cafeína. Durante o atendimento, este profissional de saúde também deve alertar o utente em caso da toma de fármacos que possam agravar a sua condição, como os agentes diuréticos.

Atualmente, existem muitas opções terapêuticas para o controlo e alívio dos sintomas associados à HBP. Os estudos referidos no relatório demonstram que a terapia combinada é mais eficaz do que monoterapia na redução da sintomatologia, necessidade de intervenção cirúrgica e evolução da doença. Além do mais, é recomendado o uso de uma dose fixa na combinação de tansulosina e dutasterida.

Conclusão global

O estágio curricular foi uma experiência enriquecedora que me permitiu adquirir novas competências e contactar com a realidade profissional de um farmacêutico. Durante esta etapa, tive a oportunidade de colocar em prática o conhecimento teórico adquirido e conhecer os desafios da profissão em contexto hospitalar e comunitário.

Na farmácia hospitalar, pude acompanhar o dia-a-dia do farmacêutico e desempenhar funções na área da oncologia, distribuição logística e distribuição clínica. A passagem por cada área, possibilitou compreender a importância e a responsabilidade do farmacêutico na promoção da saúde do doente. Desde a validação de prescrições, preparação de citotóxicos, dispensa de medicamentos até ao acompanhamento farmacoterapêutico, o farmacêutico demonstrou ter um papel ativo no bom funcionamento da unidade hospitalar.

Na farmácia comunitária, houve uma maior proximidade com a população. Durante esta fase, o atendimento foi sem dúvida um momento desafiante, porém permitiu aprender muito sobre aconselhamento e acompanhamento farmacêutico. Além disso, a realização de atividades *backoffice* foi essencial para conhecer a organização e o funcionamento da farmácia comunitária.

Em suma, o estágio contribuiu para o desenvolvimento das minhas capacidades e conhecimento enquanto futura farmacêutica.

Bibliografia

- [1] Bluepharma Genéricos - Comércio de Medicamentos S.A. Abiraterona Bluepharma 250 mg comprimidos: resumo das características dos medicamentos (aprovado em 27-07-2021 pelo INFARMED). Coimbra: Bluepharma Genéricos - Comércio de Medicamentos S.A.; 2021.
- [2] Abiraterone [Internet]. DrugBank. [cited 2024 Mar 24]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB05812>
- [3] 1.1417-Prostate metastatic castration-resistant abiraterone and prednisolone | eviQ [Internet]. www.eviq.org.au. [cited 2024 Mar 24]. Available from: <https://www.eviq.org.au/medical-oncology/urogenital/prostate/1417-prostate-metastatic-castration-resistant-abir#interactions>
- [4] European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: Xtandi: enzalutamide [Internet]. London: EMA; 2023 [cited 2024 Mar 24]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_pt.pdf
- [5] 1.4305-Prostate enzalutamide | eviQ [Internet]. www.eviq.org.au. [cited 2024 Mar 24]. Available from: <https://www.eviq.org.au/medical-oncology/urogenital/prostate/4305-prostate-enzalutamide#interactions>
- [6] European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: Erleada: apalutamide [Internet]. London: EMA; 2024 [cited 2024 Mar 24]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/erleada-epar-product-information_pt.pdf
- [7] 1.4040-Prostate locally advanced or metastatic apalutamide | eviQ [Internet]. www.eviq.org.au. [cited 2024 Mar 4]. Available from: <https://www.eviq.org.au/medical-oncology/urogenital/prostate/4040-prostate-locally-advanced-or-metastatic-apalu#interactions>
- [8] Despacho n.º 2325/2017, de 17 de março, Regulamento das Comissões de Farmácia e Terapêutica (CFT) das unidades hospitalares, Diário da República, 2.ª série, n.º 55, 2017, 4913.
- [9] MedCu - Copper wound dressings [Internet]. MedcuSales. [cited 2024 Apr 19]. Available from: <https://medcusales.com>
- [10] Melamed E, Kiambi P, Okoth D, Honigber I, Tamir E, Borkow G. Healing of Chronic Wounds by Copper Oxide-Impregnated Wound Dressings—Case Series. Medicina [Internet]. 2021 Mar 22 [cited 2024 Apr 19];57(3):296. Available from: <https://doi.org/10.3390/medicina57030296>
- [11] Borkow G, Roth T, Kalinkovich A. Wide Spectrum Potent Antimicrobial Efficacy of Wound Dressings Impregnated with Cuprous Oxide Microparticles. Microbiology Research [Internet]. 2022 Jun 24 [cited 2024 Apr 19];13(3):366–76. Available from: <https://doi.org/10.3390/microbiolres13030029>

- [12] Melamed E, Rovitsky A, Roth T, Assa L, Borkow G. Stimulation of Healing of Non-Infected Stagnated Diabetic Wounds by Copper Oxide-Impregnated Wound Dressings. *Medicina* [Internet]. 2021 Oct 19 [cited 2024 Apr 19];57(10):1129. Available from: <https://doi.org/10.3390/medicina57101129>
- [13] Eugia Pharma (Malta) Limited. Imipenem + Cilastatina Aurovitas 500 mg + 500 mg pó para solução para perfusão: resumo das características do medicamento (aprovado em 18 -07-2015 pelo INFARMED). Malta: Eugia Pharma (Malta) Limited; 2015.
- [14] Imipenem [Internet]. DrugBank. [cited 2024 Apr 23]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01598>
- [15] Imipenem-Cilastatin [Updated 2017 Jan 17]. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [cited 2024 Apr 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548708/>
- [16] Huo X, Meng Q, Wang C, Zhu Y, Liu Z, Ma X, et al. Cilastatin protects against imipenem-induced nephrotoxicity via inhibition of renal organic anion transporters (OATs). *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2019;9(5):986–96.
- [17] Primaxin [Internet]. Pdr.net. 2024 [cited 2024 Apr 23]. Available from: <https://www.pdr.net/drug-summary/?drugLabelId=Primaxin-I-M--cilastatin-imipenem-374#pharmacokinetics>
- [18] Hindsø L, Riis RGC, Hölmich P, Petersen MM, Nielsen MB, Lönn L, et al. Current Status of Trans-Arterial Embolization in Pain Management of Musculoskeletal Inflammatory Conditions — An Evidence-Based Review. *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2021;44(11):1699–708.
- [19] Woodhams R, Hiroshi Nishimaki, Ogasawara G, Fujii K, Yamane T, Ishida K, et al. Imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) as an embolic agent for transcatheter arterial embolisation: a preliminary clinical study of gastrointestinal bleeding from neoplasms. *SpringerPlus*. 2013;2(1).
- [20] Okuno Y, Matsumura N, Oguro S. Transcatheter Arterial Embolization Using Imipenem/Cilastatin Sodium for Tendinopathy and Enthesopathy Refractory to Nonsurgical Management. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* [Internet]. 2013;24(6):787–92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2013.02.033>
- [21] Nakamura H, Yamamoto A, Fukunaga T, Watanabe H, Ito K, Higaki A, et al. In vitro study of the embolic characteristics of imipenem/cilastatin particles. *CVIR Endovascular*. 2024;7(1).
- [22] Mathieu Finas, Julien Frandon, Emeric Gremen, Clément Horteur, Michaël Benassayag, Lateur G, et al. A Retrospective Comparison of the Efficacy of Embolization with Imipenem/Cilastatin and Microspheres in the Management of Chronic Shoulder Pain. *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2023;46(6):748–57.

- [23] SNS 24. Hipertensão arterial [Internet]. SNS24. 2023 [cited 2024 Jul 17]. Available from: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-do-coracao/hipertensao-arterial/>
- [24] Islam R, Ahmed M, Ullah W, Tahir YB, Gul S, Hussain N, et al. Effect of Caffeine in Hypertension. *Current Problems in Cardiology*. 2023 Nov 1;48(11):101892.
- [25] Reddy VS, Shiva S, Manikantan S, Ramakrishna S. Pharmacology of Caffeine and Its Effects on the Human Body. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*. 2024 Feb 27 [cited 2024 Jul 17]; 10:100138. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmcr.2024.100138>
- [26] Evans J, Battisti AS, Richards JR. Caffeine [Updated 2024 May 29]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2024 Jul 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519490/>
- [27] De Giuseppe R, Di Napoli I, Granata F, Mottotese A, Cena H. Caffeine and blood pressure: a critical review perspective. *Nutrition Research Reviews*. 2019 Apr 5 [cited 2024 Jul 17];32(2):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1017/S0954422419000015>
- [28] Hepatite A [Internet]. www.dgs.pt. [cited 2024 Jul 26]. Available from: <https://www.dgs.pt/saude-publica1/hepatite-a.aspx>
- [29] Mehta P, Reddivari AKR. Viral Hepatitis [Updated 2024 Mar 10]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2024 Jul 26]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554549/>
- [30] Hepatitis [Internet]. www.who.int. [cited 2024 Aug 28]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/chronic-viral-hepatitis>
- [31] Vacinação – Conheça a sua importância, os mitos e os factos [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos. [cited 2024 Jul 26]. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/vacinacao-conheca-a-sua-importancia-os-mitos-e-os-factos/>
- [32] Bhandari P, Brett C, Batool A, Sapra A. Hepatitis A Vaccine [Updated 2023 Jun 21]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cited 2024 Jul 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554604/>
- [33] Gomes A, Outeirinho C, Valente C, Bettencourt J, Nunes J, Madaleno J, et al. Relatório Do Programa Nacional Para as Hepatites Virais [Internet]. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2023 [cited 2024 Jul 26]. Available from: <https://www.dgs.pt/ficheiros-de-upload-2013/relatorio-de-2023-do-programa-nacional-para-as-hepatites-virais-da-dgs-pdf.aspx>
- [34] Hodgens A, Marathi R. Hepatitis B Vaccine [Updated 2023 Mar 24]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2024 Aug 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554400/>

- [35] Pattyn J, Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P. Hepatitis B Vaccines. The Journal of Infectious Diseases. 2021 Sep 30;224(Supplement_4):S343–51.
- [36] Despacho nº 12434/2019, de 30 de dezembro, Saúde.
- [37] Antivirais de ação direta (hepatite C) - recomendações [Internet]. Infarmed. 2023 [cited 2024 Aug 28]. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/-/journal_content/56/15786/1657103
- [38] Alergias e uso de anti-histamínicos [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos. [cited 2024 Aug 30]. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/alergias-e-uso-de-anti-histaminicos/>
- [39] Quais os anti-histamínicos orais mais adequados durante a amamentação? [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos. 2022 [cited 2024 Aug 30]. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/quais-os-anti-histaminicos-orais-mais-adequados-durante-a-amamentacao/>
- [40] Using antihistamines during breastfeeding [Internet]. SPS - Specialist Pharmacy Service. 2022 [cited 2024 Aug 30]. Available from: <https://www.sps.nhs.uk/articles/using-antihistamines-during-breastfeeding/>
- [41] So M, Bozzo P, Inoue M, Einarson A. Safety of antihistamines during pregnancy and lactation. Canadian Family Physician. 2010 May 1 [cited 2024 Aug 30];56(5):427–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2868610/>
- [42] APILAM. Cetirizine: Level of risk for breastfeeding according to e-lactancia.org [Internet]. e-lactancia.org. [cited 2024 Aug 30]. Available from: <https://e-lactancia.org/breastfeeding/cetirizine/synonym/>
- [43] APILAM. Loratadina: Nivel de riesgo para la lactancia según e-lactancia.org [Internet]. e-lactancia.org. 2022 [cited 2024 Aug 30]. Available from: <https://e-lactancia.org/breastfeeding/loratadine/product/>
- [44] Bergmann C, Müller K, Thieme U, Zeman F, Huppertz G, Koller M, et al. Real-World Data on the Use of Hypertonic Saline Nasal Spray in ENT Practice. SN Comprehensive Clinical Medicine. 2019 Feb 9;1(5):354–61.
- [45] Cough & Cold Medications while Breastfeeding | InfantRisk Center [Internet]. www.infanrisk.com. [cited 2024 Aug 30]. Available from: <https://www.infanrisk.com/content/cough-cold-medications-while-breastfeeding>
- [46] Blocked Nose - Cold - Marimer [Internet]. Marimer.com. 2018 [cited 2024 Aug 30]. Available from: <https://www.marimer.com/blocked-nose-cold>

- [47] Kim B, Cho Y, Lim W. Osteoporosis therapies and their mechanisms of action (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2021 [cited 2024 Sep 1];22(6). Available from: <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10815>
- [48] Noh JY, Yang Y, Jung H. Molecular Mechanisms and Emerging Therapeutics for Osteoporosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 [cited 2024 Sep 1];21(20):7623. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms21207623>
- [49] Ji MX, Yu Q. Primary Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Chronic Diseases and Translational Medicine*. 2015 [cited 2024 Sep 1];1(1):9–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2015.02.006>
- [50] Osteoporose [Internet]. SNS24. 2023 [cited 2024 Sep 1]. Available from: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-dos-ossos-e-articulacoes/osteoporose/#existem-diferentes-tipos-de-osteoporose>
- [51] Marques L. Osteoporose na mulher pós-menopáusia. *Revista Portuguesa de Medicina Geral E Familiar*. 2003;19(4):361–7.
- [52] Rowe P, Koller A, Sharma S. Physiology, Bone Remodeling [Updated 2023 Mar 17]. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2024 Sep 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499863/>
- [53] Kenkre J, Bassett J. The bone remodelling cycle. *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*. 2018 [cited 2024 Sep 2];55(3):308–27. Available from: <https://doi.org/10.1177/0004563218759371>
- [54] Raggatt LJ, Partridge NC. Cellular and Molecular Mechanisms of Bone Remodeling. *Journal of Biological Chemistry*. 2010 [cited 2024 Sep 2];285(33):25103–8. Available from: <https://doi.org/10.1074/jbc.R109.041087>
- [55] Faienza MF, Ventura A, Marzano F, Cavallo L. Postmenopausal Osteoporosis: The Role of Immune System Cells. *Clinical and Developmental Immunology*. 2013 [cited 2024 Sep 2]; 2013:1–6. Available from: <https://doi.org/10.1155/2013/575936>
- [56] Norma nº 27/2011, de 29 de setembro, Direção Geral da Saúde. Available from: <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/tratamento-farmacologico-da-osteoporose-pos-menopausica.pdf>
- [57] Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020 [cited 2024 Sep 3];105(3):587–94. Available from: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa048>
- [58] Qual deve ser a duração do tratamento com bifosfonatos na osteoporose pós-menopáusia? [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos. [cited 2024 Sep 3]. Available from:

<https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/qual-deve-ser-a-duracao-do-tratamento-com-bifosfonatos-na-osteoporose-pos-menopausica/>

[59] Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic. 2008 Sep 1 [cited 2024 Sep 4];83(9):1032–45. Available from: <https://doi.org/10.4065/83.9.1032>

[60] Ganesan K, Bansal P, Goyal A, Roane D. Bisphosphonate [Updated 2023 Jul 3]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2024 Sep 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470248/>

[61] Gambacciani M, Levancini M. Hormone replacement therapy and the prevention of postmenopausal osteoporosis. Menopausal Review. 2014 [cited 2024 Sep 5];13(4):213–20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4520366/>

[62] Office of the Commissioner. FDA approves new treatment for osteoporosis in postmenopausal women at high risk of fracture [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2019 [cited 2024 Sep 5]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-osteoporosis-postmenopausal-women-high-risk-fracture>

[63] Krupa K, Parmar M, Delo LF. Romosozumab [Updated 2024 Jul 19]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2024 Sep 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585139/>

[64] Wang D, Li L, Wen Z, Wang G. Romosozumab in osteoporosis: yesterday, today and tomorrow. Journal of Translational Medicine. 2023 [cited 2024 Sep 6];21(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04563-z>

[65] European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: Evenity: romosozumab [Internet]. London: EMA; 2024 [cited 2024 Sep 6]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/evenity-epar-product-information_pt.pdf

[66] Kosuke Ebina, Etani Y, Noguchi T, Nakata K, Okada S. Clinical effects of teriparatide, abaloparatide, and romosozumab in postmenopausal osteoporosis. Journal of Bone and Mineral Metabolism. 2024 [cited 2024 Sep 6]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00774-024-01536-0>

[67] Vall H, Parmar M. Teriparatide [Updated 2024 Feb 29]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2024 Sep 7]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559248/>

[68] Akel M, Parmar M. Abaloparatide [Updated 2024 Jan 29]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2024 Sep 7]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK587447/>

- [69] European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: Eladynos: abaloparatide [Internet]. London: EMA; 2024 [cited 2024 Sep 7]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/eladynos-epar-product-information_pt.pdf
- [70] McLaughlin MB, Ishwarlal Jialal. Calcitonin [Updated 2023 Aug 17]. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2019 [cited 2024 Sep 8]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537269/>
- [71] Valenzuela-Martínez S, María Jesús Ramírez-Expósito, Pilar del, José Manuel Martínez-Martos. Physiopathology of Osteoporosis: Nursing Involvement and Management. Biomedicines. 2023 [cited 2024 Sep 8];11(4):1220–0. Available from: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11041220>
- [72] Epidemiology | International Osteoporosis Foundation [Internet]. www.osteoporosis.foundation. [cited 2024 Sep 9]. Available from: <https://www.osteoporosis.foundation/health-professionals/about-osteoporosis/epidemiology>
- [73] Kim E, Larson J, Andriole G. Management of Benign Prostatic Hyperplasia. Annual Review of Medicine [Internet]. 2016 [cited 2024 Sep 23]; 67:137–51. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-063014-123902>
- [74] Sandhu J, Bixler B, Dahm P. Management of lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia (BPH): AUA Guideline amendment 2023. American Urological Association [Internet]. 2023 [cited 2024 Sep 23]; Available from: [https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-\(bph\)-guideline](https://www.auanet.org/guidelines-and-quality/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-(bph)-guideline)
- [75] Lokeshwar SD, Harper BT, Webb E, Jordan A, Dykes TA, Neal Jr DE, et al. Epidemiology and treatment modalities for the management of benign prostatic hyperplasia. Translational Andrology and Urology. 2019;8(5):529–39.
- [76] Ng M, Baradhi KM. Benign prostatic hyperplasia [Updated 2024 Jan 11]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Sep 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558920/>
- [77] Figueiredo A, Pereira M, Príncipe P, Nogueira R, Lopes T, Maricoto T. Protocolos clínicos: Sintomas do Trato Urinário Inferior (LUTS) no Homem. Springer Healthcare Ibérica SL [Internet]. 2017 [cited 2024 Sep 23]; Available from: <https://apurologia.pt/wp-content/uploads/2019/04/Protocolos2.0.pdf>
- [78] Lim KB. Epidemiology of clinical benign prostatic hyperplasia. Asian Journal of Urology. 2017 [cited 2024 Sep 23]; 4(3):148–51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5717991/>

- [79] Oh WK, Hurwitz M, D'Amico AV, Richie JP, Kantoff PW. Biology of Prostate Cancer. Holland-Frei Cancer Medicine 6th edition. 2003 [cited 2024 Sep 24]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK13217/>
- [80] Madersbacher S, Sampson N, Culig Z. Pathophysiology of Benign Prostatic Hyperplasia and Benign Prostatic Enlargement: A Mini-Review. Gerontology. 2019;65(5):458–64.
- [81] Hiperplasia Benigna da Próstata [Internet]. www.institutodaprostata.com. [cited 2024 Sep 24]. Available from: <https://www.institutodaprostata.com/pt/problemas/hiperplasia-benigna-da-prostata>
- [82] Cabeças T. Hiperplasia Benigna da Próstata [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos. 2023 [cited 2024 Sep 25]. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2023/www/e_pub/cim_e_publicacoes_hiperplasia_benigna_da_prostata.pdf
- [83] Haile ES, Sotimehin AE, Gill BC. Medical management of benign prostatic hyperplasia. Cleveland Clinic journal of medicine. 2024 [cited 2024 Sep 25];91(3):163–70. Available from: <https://doi.org/10.3949/ccjm.91a.23027>
- [84] Newer Medications for Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) Associated with Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) | Effective Health Care Program [Internet]. effectivehealthcare.ahrq.gov. [cited 2024 Sep 25]. Available from: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/prostatic-hyperplasia-medications/research-protocol>
- [85] Salisbury BH, Tadi P. 5 Alpha Reductase Inhibitors [Updated 2024 Jun 8]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cited 2024 Sep 26]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555930/>
- [86] O'Quin C, White KL, Campbell JR, Myers SH, Patil S, Chandler D, et al. Pharmacological Approaches in Managing Symptomatic Relief of Benign Prostatic Hyperplasia: A Comprehensive Review. Cureus. 2023 [cited 2024 Sep 26]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10823302/>
- [87] Dhaliwal A, Gupta M. PDE5 Inhibitor [Updated 2023 Apr 10]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2024 Sep 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549843/>
- [88] Naji A, Gatling JW. Muscarinic Antagonists [Updated 2023 May 8]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2024 Sep 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557541/>
- [89] Andersson KE. On the Site and Mechanism of Action of β 3-Adrenoceptor Agonists in the Bladder. International Neurourology Journal. 2017 [cited 2024 Sep 27];21(1):6–11. Available from: <https://doi.org/10.5213/inj.1734850.425>

- [90] Roehrborn C, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, et al. The Effects of Combination Therapy with Dutasteride and Tamsulosin on Clinical Outcomes in Men with Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia: 4-Year Results from the CombAT Study. *European Urology*. 2010 Jan 1;57(1):123–31.
- [91] Dimitropoulos K, Gravas S. Fixed-dose combination therapy with dutasteride and tamsulosin in the management of benign prostatic hyperplasia. *Therapeutic Advances in Urology* [Internet]. 2016 [cited 2024 Sep 28];8(1):19–28. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4707422/>
- [92] Elbadry M, Ali AI, Saleh E, Kamal A, Gabr AH. The impact of adding solifenacin to tamsulosin therapy for treatment of storage lower urinary tract symptoms owing to benign prostatic hyperplasia. *African Journal of Urology*. 2020 Dec;26(1).

Anexos

Anexo 1. Consulta das interações medicamentosas e alimentares: enzalutamida, apalutamida e abiraterona.

		Abiraterona	Enzalutamida	Apalutamida
Interações medicamentosas	Inibidores do CYP3A4	ex. claritromicina e eritromicina [c]	A interação pode ocorrer. Contudo não é necessário ajuste de dose	A interação pode ocorrer. Contudo não é necessário ajuste de dose [b]
	Indutores do CYP3A4	ex. carbamazepina, fenitoína, fenobarbital		A interação pode ocorrer. Contudo não é necessário ajuste de dose
	Medicamentos ativados pelo CYP2D6	ex. tramadol, codeína, tamoxifeno e oxicodona	-----	-----
	Medicamentos metabolizados pelo CYP2D6	ex. metoprolol e o dextrometorfano [a, c]	-----	-----
	Diuréticos poupadores de potássio	ex. espironolactona	-----	-----
	Inibidores do CYP2C8	-----	ex. gemfibrozil e montelucaste [b]	A interação pode ocorrer. Contudo não é necessário ajuste de dose [b]
	Medicamentos metabolizados pelo CYP3A4	-----	-----	ex. benzodiazepinas, apixabano, rivaroxabano, oxicodona, fentanil
	Medicamentos metabolizados pelo CYP2C9	-----	ex. varfarina, fenitoína	ex. varfarina, fenotaina
	Medicamentos metabolizados pelo CYP2C19	-----	ex. omeprazol	ex. omeprazol
	Medicamentos que prolongam o intervalo QT	-----	antidepressivos tricíclicos e antiarrítmicos, como a amiodarona e dofetilida [d]	antidepressivos tricíclicos e antiarrítmicos como a amiodarona e dofetilida [d]
	Substrato do UGT	-----	-----	ex. levotiroxina, irinotecano, tiroxina
	Substrato do P-gp	-----	-----	ex. clopidogrel, loperamida, digoxina
	Substrato do BCPR	-----	-----	ex. prazosina, sulfassalazina
	Substrato do OATP1B1	-----	-----	ex. estatinas
Interações alimentares		Erva de São João e Toranja	Toranja* *Apesar de não ser necessário o ajuste de dose, é recomendado evitar a utilização da toranja	

Informação adicional (legenda): [a] Considerar a redução da dose dos medicamentos; [b] Considerar a redução da dose do antiandrogénio em estudo; [c] Monitorizar o aumento da toxicidade; [d] Monitorizar o ECG, com base nos sinais de arritmia cardíaca.

Anexo 2. Informação para a CFT - Pensos para feridas MedCu®.

Informação para a CFT		IMP.FAR.105.00
		Pág. 1 / 3
Medicamento/Assunto		Proposto por/Serviço
MEDCu_Penso para feridas impregnado com óxido de cobre		
FHNM	-	
Form. JMS	-	
Classificação INFARMED	Dispositivo médico de classe IIa	
Princípio activo	Óxido de cobre	
Indicações	Os pensos impregnados com óxido de cobre são aplicados topicamente e encontram-se em contacto directo com a ferida. Sendo capazes de proporcionar uma barreira antimicrobiana, estão indicados para o tratamento de vários tipos de feridas. Indicações de uso não sujeito a prescrição médica: tratamento local de feridas superficiais; pequenas queimaduras; abrasões e lacerações (cortes). Indicações de uso sujeito a prescrição médica: feridas profundas com espessura parcial e total; úlceras de pressão (grau I-IV); úlceras diabéticas; úlceras de estase venosa; úlceras arteriais; queimaduras de 1º e 2º grau; feridas cirúrgicas; acesso vascular ou IV periféricos; fixação externa ortopédica com pinos e feridas agudas como lacerações, abrasões e cortes na pele.	
Posologia	Os pensos MedCu podem permanecer na ferida durante 7 dias consecutivos, sem necessidade de mudança.	
Precauções	Precauções e Advertências Os pensos MedCu devem ser usados uma única vez e aplicados externamente sob a ferida. Não são reesterilizáveis e devem ser armazenados à temperatura ambiente. Em relação à esterilidade, a mesma é mantida quando a bolsa estéril não é aberta ou danificada, pelo que a utilização dos pensos é individual. O uso sem receita médica dos mesmos somente é permitido no caso de feridas superficiais; pequenas queimaduras, abrasões e lacerações (cortes), para outros tipos de ferida é obrigatória a receita médica. Deve-se evitar o uso destes pensos no caso de doentes que apresentem hipersensibilidade ao cobre.	
Reações adversas frequentes	Apesar do baixo risco de desenvolver reações adversas aquando da utilização dos pensos impregnados com óxido de cobre, o uso dos mesmos deve ser evitado em doentes com hipersensibilidade ao cobre.	
Alternativa terapêutica	Pensos impregnados com prata.	
Custo alternativa (€)		
Fornecedor	Biotorax	
Custo (€)		

Informação para a CFT		IMP.FAR.105.00
		Pág. 2 / 3
Previsão de tratamentos anuais	-	
Mais-valia terapêutica	Recentemente foi realizado um estudo para avaliar a capacidade dos pensos de óxido de cobre em estimular a cicatrização de feridas estagnadas e não infetadas de pacientes diabéticos, previamente tratados com curativos padrão. Este primeiro ensaio clínico, dividido em três fases (triagem, tratamento, acompanhamento), incluiu somente pacientes diabéticos que apresentavam feridas crônicas não infetadas de difícil cicatrização e comparou os resultados obtidos após aplicação dos pensos de óxido de cobre com a dos curativos padrão. Os resultados do estudo demonstraram que, depois de um mês de tratamento, os pensos impregnados com óxido de cobre obtiveram um efeito positivo na melhoria da cicatrização, uma vez que se verificou uma diminuição da área média das feridas, aumento do tecido de granulação e redução nas fibrinas. Para além disso, o estudo não identificou quaisquer reações adversas (dor, irritação, odor, desconforto, disfunções renais ou hepáticas) relacionadas com o uso destes pensos, demonstrando assim a sua segurança. Noutro estudo foram apresentados 10 casos de pacientes com doenças distintas (ex. diabetes mellitus, doença falciforme, insuficiência renal e fascite necrosante) e feridas infetadas/ não infetadas, nos quais foi aplicado os pensos impregnados com óxido de cobre. Os casos descritos demonstram que os pensos conferiram proteção à ferida contra a contaminação microbiana, e em algumas situações, foram capazes de auxiliar na eliminação das infeções. Além disso, o estudo ainda revelou que o penso tem a capacidade de regenerar e cicatrizar a pele devido à constante libertação de iões de cobre na ferida, que estimulam a angiogénese e a formação de intenso tecido de granulação. De modo a comprovar a potente eficácia antimicrobiana dos pensos impregnados com óxido cuproso, foi desenvolvido um estudo no qual os mesmos foram expostos a uma grande variedade de microrganismos. Esta exposição resultou numa redução abrupta do título microbiano, isto é, numa redução superior a 10.000 vezes após 3h de incubação a 37°C (p < 0,001), em comparação com o título inicial, exceto no caso da <i>Candida Albicans</i>. Este último demonstrou uma redução de 10.000 vezes após 18h de incubação. Contrariamente, o título de todos os microrganismos inoculados a 37°C nos pensos correspondentes ao controlo negativo não foi afetado ou até aumentou ao longo do tempo. Para o caso de curativos que envelheceram naturalmente durante 3 anos, foram verificadas reduções semelhantes, o que comprova a estabilidade da eficácia biocida. O estudo também teve como objetivo avaliar a capacidade de os pensos de óxido de cobre atuarem durante 7 dias consecutivos, sendo expostos diariamente a um elevado título microbiano. Os resultados obtidos demonstraram que as amostras de penso expostas (neste caso à <i>Staphylococcus aureus</i>) não apresentaram nenhuma UFC e que se verificou uma redução superior a 10.000 vezes do título bacteriano viável. De forma geral, os dados referidos comprovaram a eficácia biocida prolongada dos pensos, assim como o seu amplo espectro de ação e o potencial para o tratamento de feridas infetadas. Comparação entre os pensos impregnados com óxido de cobre e os de prata Devido às suas propriedades antimicrobianas, os curativos de prata são atualmente muito usados clinicamente. No entanto, já foram relatados casos de toxicidade e inibição da cicatrização de feridas, por parte da sua utilização. No estudo referido anteriormente, realizou-se uma comparação entre os pensos impregnados com óxido cuproso e os de prata comercialmente disponíveis. Os resultados obtidos indicaram que os pensos de óxido cuproso apresentam uma eficácia antimicrobiana significativamente melhor e que, em uso clínico, não conferem uma inferior proteção antimicrobiana. Além disso, estes pensos apresentam um baixo risco de desenvolver reações adversas na pele, enquanto que os curativos de prata podem causar argiria ou coloração da pele.	
Conclusões	Em conclusão, os estudos realizados pela MedCu comprovaram a eficácia biocida dos pensos impregnados com óxido de cobre, assim como, demonstraram a sua capacidade de cicatrização de feridas e regeneração da pele. A comparação com os pensos de prata disponíveis no mercado, permitiu perceber que os novos pensos apresentam uma eficácia superior e um risco mais baixo de desenvolver reações adversas, sendo por isso mais seguros. Por se tratar de um penso efetivo contra um largo espectro de microrganismos (incluindo bactérias resistentes a antibióticos), sustentável (pode ser usado até 7 dias consecutivos) e seguro, os pensos impregnados com óxido de cobre podem ser considerados uma mais-valia terapêutica.	

MedCu - Copper wound dressings [Internet]. MedcuSales. [cited 2024 Apr 19]. Available from: <https://medcusales.com>

Borkow G, Roth T, Kalinkovich A. Wide Spectrum Potent Antimicrobial Efficacy of Wound Dressings Impregnated with Cuprous Oxide Microparticles. Microbiology Research [Internet]. 2022 Jun 24 [cited 2024 Apr 19];13(3):366–76. Available from: <https://doi.org/10.3390/microbiolres13030029>

Melamed E, Rovitsky A, Roth T, Assa L, Borkow G. Stimulation of Healing of Non-Infected Stagnated Diabetic Wounds by Copper Oxide-Impregnated Wound Dressings. Medicina [Internet]. 2021 Oct 19 [cited 2024 Apr 19];57(10):1129. Available from: <https://doi.org/10.3390/medicina57101129>

Melamed E, Kiambi P, Okoth D, Honigler I, Tamir E, Borkow G. Healing of Chronic Wounds by Copper Oxide-Impregnated Wound Dressings-Case Series. Medicina [Internet]. 2021 Mar 22 [cited 2024 Apr 19];57(3):296. Available from: <https://doi.org/10.3390/medicina57030296>

Anexo 3. Panfleto: Dia Mundial de Combate à Hepatite.

Diagnóstico & Tratamento

[1,2,3]

Como é feito o diagnóstico?

Através de exames ao sangue, nos quais se pesquisa os anticorpos e antígenos que permitem detetar os diferentes tipos de vírus.

Onde pode realizar os testes em Portugal?

Nos centros de saúde, hospitais, organizações não governamentais, laboratórios de análises clínicas e farmácias.

Qual é o tratamento?

O tratamento varia consoante o indivíduo. Em geral, na fase aguda, o tratamento centra-se no repouso, ingestão de líquidos e medicação para alívio de sintomas. Na fase crónica, é frequentemente recomendado o tratamento antiviral.

Durante o tratamento é desaconselhado o consumo de álcool!



O DIAGNÓSTICO PRECOCE E A PREVENÇÃO SÃO FUNDAMENTAIS PARA COMBATER A HEPATITE



Para mais informações, visite:

 www.sns.gov.pt

www.who.int

Em caso de dúvida, consulte um médico ou farmacêutico

[1]Muneta P, Orant EM, Reddyvar AKR. Viral Hepatitis [Updated 2024 Mar 10]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. [cited 2024 Jul 26]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554548/>.

[2]García-Rill E, Alberti F, Russo C, Curcio C, Seifert H, Mangoni M, et al. Treatment Options for Hepatitis A and E: A Non-Systematic Review. Viruses [Internet]. 2023 May 1 [cited 2024 Jul 26];16(5):1080. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1025939/>.

[3]Dommes A, Quinteiro C, Valente C, Bettencourt J, Nunes J, Madaleno A, et al. Relatório Do Programa Nacional Para as Hepatites Virais [Internet]. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2023 [cited 2024 Jul 26]. Available from: <https://www.dgs.gov.pt/Arquivos/PDF/Relatorio-de-2023-sob-diagnostico-nacional-para-as-hepatites-virais-do-dgs.pdf>.

Dia Mundial de Combate à Hepatite

28 de julho

NÃO ESPERE!
Faça o teste e vacine-se!



O que é a Hepatite?

[1]

A hepatite é uma inflamação do fígado que pode ser causada por infeções virais, consumo excessivo de substâncias tóxicas, como o álcool e certos medicamentos, e doenças autoimunes.

Conforme a duração da doença, a hepatite pode ser aguda ou crónica. Na hepatite crónica, a inflamação persiste, sem sintomas específicos, e pode evoluir para fibrose hepática, cirrose ou cancro do fígado.

As hepatites de causa viral são as mais comuns e podem se classificar em: **A, B, C, D e E**.

Sintomas Comuns

[1]



Febre



Fadiga



Mal-estar geral



Náuseas
Vômitos



Dor Abdominal



Urina escura
Fezes claras



Falta de apetite



Icterícia

Características das Hepatites Virais

[1,2]

Hepatite A

- Infeção aguda causada pelo vírus VHA.
- Principal via de transmissão: **via fecal-oral** através da ingestão de água ou alimentos contaminados.
- O vírus também pode ser transmitido através do contacto sexual com indivíduos infetados.

Hepatite B

- Infeção causada pelo vírus VHB.
- Principal via de transmissão: **via parentérica**, com partilha de seringas/agulhas infetadas.
- O vírus também pode ser transmitido através do contacto sexual, e da mãe para o filho durante ou imediatamente após o parto.

Hepatite C

- Infeção causada pelo vírus VHC.
- Principal via de transmissão: **via parentérica**, na qual existe contacto com sangue infetado, geralmente presente em objetos cortantes e perfurantes, como seringas e agulhas.

Hepatite D

- Infeção causada pelo vírus VHD.
- Principal via de transmissão: **via parentérica**
- Apenas infeta indivíduos com hepatite B

Hepatite E

- Infeção causada pelo vírus VHE.
- Principal via de transmissão: **via fecal-oral**
- O vírus ainda pode ser transmitido através do consumo de alimentos mal cozidos (ex. carne de porco)

Como prevenir?

[3]

Para combater a hepatite, existem atualmente vacinas disponíveis em Portugal. A vacina da hepatite A, recomendada para viajantes que se deslocam para zonas endémicas. E a vacina da hepatite B, que está incluída no Programa Nacional de Vacinação, é gratuita e protege contra duas formas de hepatite: B e D.



Outras medidas que deve adotar!

Medidas não farmacológicas

[1,3]

- Lavar e desinfetar as mãos com frequência
- Beber água potável ou engarrafada
- Antes de consumir, lavar e cozinhar bem os alimentos (ex. legumes, carne)
- Não partilhar objetos de uso pessoal, como seringas, agulhas, escovas de dentes, lâminas de barbear e outros que possam ter contacto com sangue
- Desinfetar e proteger todas as feridas
- Usar preservativo nas relações sexuais

53

Anexo 4. Publicação nas redes sociais da Farmácia Faria sobre o Dia Mundial de Combate à Hepatite.



Como é transmitida?

Hepatite A e E - ingestão de água e alimentos contaminados.

Hepatite B - contacto sexual, partilha de seringas/agulhas infetadas e da mãe para o filho durante ou logo após o parto.

Hepatite C e D - contacto com sangue infetado.

Como se pode prevenir?

Vacina da Hepatite A: recomendada para viajantes que se deslocam para regiões endémicas, com pobres condições sanitárias. Não está incluída no Programa Nacional de Vacinação.

Vacina da Hepatite B: protege contra dois tipos de hepatite (B e D). Está incluída no Programa Nacional de Vacinação.



O que é a Hepatite?

A hepatite é uma inflamação do fígado que pode ser causada por infeções virais, consumo excessivo de substâncias tóxicas (como o álcool e certos medicamentos) e doenças autoimunes.

Tipos de Hepatite: A, B, C, D e E

Quais são os sintomas comuns?

- Febre
- Náuseas
- Vômitos
- Fadiga
- Dor abdominal
- Mal-estar geral
- Falta de apetite
- Urina escura
- Fezes claras
- Icterícia (pele e olhos amarelos)



Como se pode prevenir?

Medidas não farmacológicas

- Lavar e desinfetar as mãos com frequência
- Beber água potável ou engarrafada
- Antes de consumir, lavar e cozinhar bem os alimentos
- Não partilhar objetos de uso pessoal, como seringas, agulhas, escovas de dentes, lâminas de barbear e outros que possam ter contacto com sangue
- Desinfetar e proteger todas as feridas ou cortes
- Usar preservativo durante as relações sexuais



Como é feito o diagnóstico?

O diagnóstico é realizado através de exames ao sangue, nos quais se pesquisa os anticorpos e antígenos que permitem detetar os diferentes tipos de vírus.

Qual é o tratamento?

Na hepatite aguda, o tratamento centra-se no repouso, ingestão de líquidos e medicação para alívio de sintomas.

Na hepatite crónica, é frequentemente recomendado o tratamento antiviral.



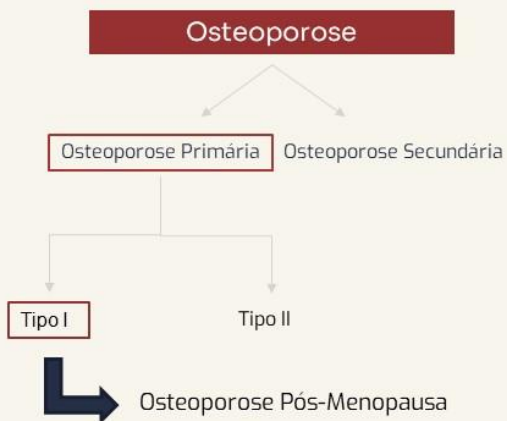
Durante o tratamento é desaconselhado o consumo de álcool!



Anexo 5. Formação Interna – “Osteoporose Pós-Menopausa: prevenção, diagnóstico e tratamento”.



1. Conceitos Gerais [1,2,3,4]



Definição: doença crónica com característica reduzida massa óssea e deterioração da microarquitetura óssea.

Fatores de Risco: fatores genéticos, o género, a idade avançada, a etnia, as doenças crónicas, as alterações hormonais, as fraturas anteriores, o défice nos níveis de cálcio e vitamina D, o peso corporal, o sedentarismo, o tabagismo e o consumo excessivo de álcool.

Sintomas: dor nos ossos e costas. A osteoporose inicialmente é uma doença silenciosa.

1. Conceitos Gerais [3,5]

Menopausa

Definição: fase natural da vida de um mulher, caracterizada por uma redução na produção de estrogénios e aumento dos níveis da FSH, resultante da perda da função dos ovários.

Sintomas: ondas de calor, alterações de humor, perturbações do sono, atrofia e secura vaginal, suores noturnos e dispareunia

Mulheres de
50-65 anos

+

Osso trabecular
(mais comum)

Osteoporose Pós-Menopausa

2.1. Fisiopatologia – Ciclo da Remodelação Óssea [6,7]

- ✓ Inicia-se na vida fetal e compreende **5 etapas**: ativação, reabsorção, reversão, formação e término.
- ✓ O ciclo realiza-se na BMU, Unidade Multicelular Básica. E envolve osteoclastos, osteoblastos e osteócitos.
- ✓ A duração do ciclo varia conforme o osso. No osso cortical, demora 120 dias. No osso trabecular dura 200 dias.

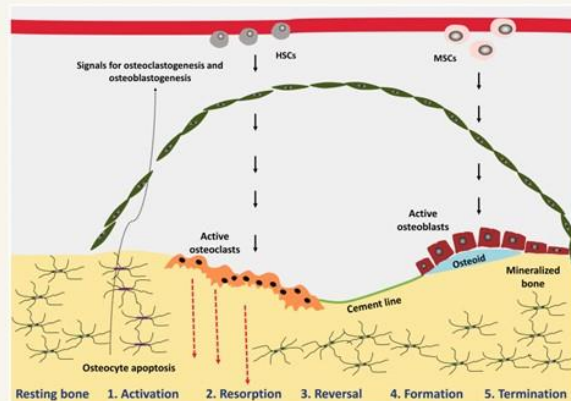


Figura 1 – Ciclo de Remodelação Óssea retirado de [7]

2.1. Fisiopatologia – Ciclo da Remodelação Óssea [7,8]

1ª Ativação

- Danos na matriz óssea iniciam a apoptose dos osteócitos
- Osteócitos enviam sinais aos osteoblastos
- Osteoblastos recrutam as células precursoras dos osteoclastos para a superfície óssea, onde posteriormente são ativadas

2ª Reabsorção

- Osteoclastos aderem à superfície óssea e formam uma zona de reabsorção
- Promovem a libertação de prótons H^+ por meio da $H^+-ATPase$, e libertam enzimas proteolíticas (ex. catipsina K) que degradam a matriz óssea
- Formam-se as **lacunas de Howship**

3ª Reversão

- As células da linhagem osteoblástica removem a matriz de colagénio não mineralizada, permitindo que seja depositado a **"cement line"**
- A **"cement line"** consiste numa camada de matriz mineralizada sem colagénio.
- Osteoclastos sinalizam o acoplamento da reabsorção à formação para evitar perda óssea

2.1. Fisiopatologia – Ciclo da Remodelação Óssea [7,8]

4ª Formação

- Os osteoblastos ativos sintetizam a matriz osteoide rica em colagénio I
- Após a deposição, iniciam o processo de mineralização, no qual os cristais de hidroxapatita são depositados entre as fibrilas de colagénio



5ª Término

- O processo de mineralização é concluído
- No final, os osteoblastos diferenciam-se em osteócitos ou sofrem morte celular programada

2.2. Fisiopatologia – Papel dos Estrogénios na Remodelação Óssea [7,9]

Principal função do estrogénio: inibição da atividade dos osteoclastos e da reabsorção óssea

Mecanismo de ação:

- Redução da expressão de RANKL
- Aumento da expressão de OPG
- Inibição da via NF-KB
- Diminuição de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e TNF α)
- Apoptose dos osteoclastos

Défice de estrogénio

(+) reabsorção óssea

(-) formação óssea

Perda de massa óssea



Osteoporose Pós-Menopausa

3. Diagnóstico [1,4,5]



O método mais usado é a absorciometria por raios X com feixe duplo de energia, DEXA. Para diagnosticar a osteoporose primária, esta técnica mede a DMO, expressa em **score T**.

Score T – compara a densidade mineral óssea da doente e o pico de massa óssea esperado num jovem adulto saudável do mesmo género.

DP (desvio-padrão) – calcula a diferença entre o **score** da paciente e o **score** considerado normal

Interpretação dos Resultados

DMO normal: **score T** > - 1,0 DP

Osteopenia: **score T** entre - 1,0 DP e -2,5 DP

Osteoporose: **score T** < - 2,5 DP

1 DP ≈ 10% a 12%
de diferença entre
as DMO

4. Intervenção Terapêutica [10,11]



Principal objetivo - aumento da DMO, redução do risco de desenvolvimento de fraturas e alívio de sintomas

Escolha da Terapêutica: DMO e FRAX

Inibição da Reabsorção Óssea: Bifosfonatos, Denosumab, Terapia de Reposição Hormonal, SERMs, Calcitonina, Romosozumab

Estimulação da Formação Óssea: Teriparatida, Abaloparatida e Romosozumab

4.1. Bifosfonatos: primeira linha de tratamento [1,11,12]

- Primeira linha de tratamento para a Osteoporose Pós-Menopausa
- Principal Ação: Indução da apoptose dos osteoclastos e **inibição da reabsorção óssea**
- Administração: via oral e via intravenosa
- Prevalência da via intravenosa quando os comprimidos geram efeitos adversos como náuseas, dor abdominal, disfagia ou úlceras esofágicas
- O uso prolongado dos bifosfonatos pode desenvolver graves efeitos adversos, como fraturas femorais atípicas e osteonecrose do maxilar
- Recomendações: em mulheres que tomam os bifosfonatos, reavaliar o risco de fratura 3 a 5 anos após o início do tratamento. Se o risco de fratura for baixo a moderado realizar a descontinuação dos bifosfonatos por um período até 5 anos

4.1. Bifosfonatos – Mecanismo de Ação [13]

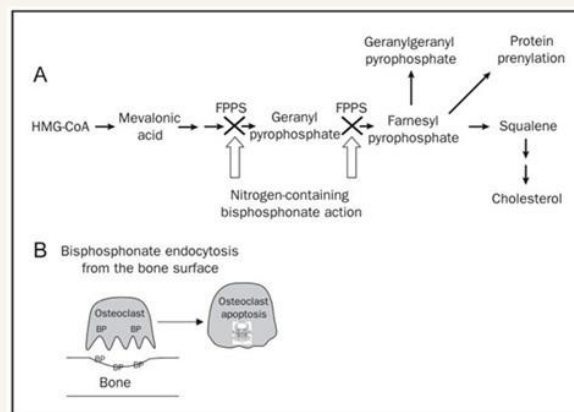
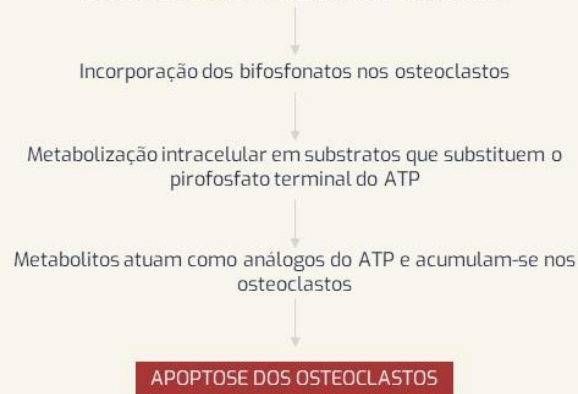


Figura 2 – Mecanismo de Ação dos Bifosfonatos retirado de [13]

Exemplos: ácido alendronico, ácido ibandronico, ácido zoledronico

4.1. Bifosfonatos – Mecanismo de Ação ^[13,14]

Bifosfonatos Não Nitrogenados



4.2. Denosumab ^[1,7,11]

- Denosumab é um anticorpo monoclonal humano, usado como tratamento inicial alternativo aos bifosfonatos.
- É uma solução injetável de administração subcutânea.
- Liga-se ao RANKL e inibe a sua interação com o recetor RANK, presente nos osteoclastos
- Diminui a diferenciação dos osteoclastos e a **reabsorção óssea**
- O uso prolongado causa efeitos adversos similares aos dos bifosfonatos.
- Por inibir a via de sinalização RANK/RANKL, afeta a ação dos linfócitos, aumentando o risco de infeções.
- Recomendações: nas mulheres pós-menopáusicas que tomam denosumab é necessário reavaliar o risco de fratura 5 a 10 anos após o início da terapêutica.

4.3. Terapia de Reposição Hormonal e SERMs [1,9,11,15]

TRH	SERMs
Redução de 30% do risco de fraturas vertebrais e não vertebrais. Principal ação: inibição da atividade dos osteoclastos e consequente reabsorção óssea Administração: comprimido, implante subcutâneo, Adesivo transdérmico, entre outros. Recomendações: usado quando os bifosfonatos e denosumab são inadequados, em indivíduos com baixo risco de trombose venosa, de idade <60 anos ou na menopausa há < 10 anos	Na osteoporose, atuam como agonistas do estrogénio e desempenham funções similares. Principal ação: inibição da reabsorção óssea e aumento da DMO Exemplos: raloxifeno, tamoxifeno e bazedoxifeno Recomendações: usado quando os bifosfonatos e denosumab são inadequados, em indivíduos com risco diminuído de trombose venosa ou elevado risco de cancro da mama.

4.4. Romosozumab – Tratamento promissor [11,16,17,19]

- Romosozumab é um anticorpo monoclonal humano, indicado para mulheres pós-menopáusicas com alto risco de fratura.
- É uma solução injetável subcutânea de uso hospitalar.
- Administrada mensalmente, num período de 12 meses.
- Principal ação: **inibe a reabsorção óssea e estimula a formação óssea**
- Atualmente, ainda não está em comercialização em Portugal, mas já apresenta AIM
- Os seus efeitos adversos mais comuns são a artralgia e as dores de cabeça.
- Recomendações: em caso de osteoporose grave, é recomendado o tratamento até 1 ano, como o objetivo de reduzir o risco de fraturas vertebrais, não vertebrais e da anca.

Aprovado em 2019 pela FDA

4.4. Romosozumab – Mecanismo de Ação [17,18]

1. Inibição da esclerostina
2. Ativação da via de sinalização Wnt/ β -catenina
3. Formação do complexo wnt-frizzled-LRP
4. Ativação da β -catenina
5. Indução da atividade dos osteoblastos
6. **Formação óssea**

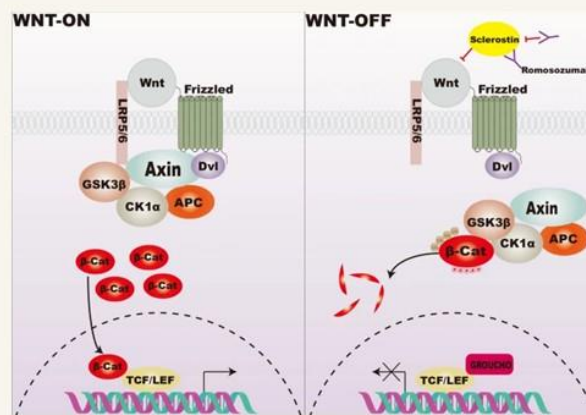


Figura 3 – Mecanismo de Ação do Romosozumab retirado de [18]

4.5. Análogos da PTH e PTHrP [11,20,21,22,23]

Teriparatida

Peptídeo sintético recombinante que inclui os primeiros 34 aminoácidos da hormona PTH

Mecanismo de ação:

1. Ligação e ativação do recetor PTH1
2. Estimulação da adenilciclase, enzima que forma o AMPc
3. Ativação da proteína quinase A (PKA) pelo AMPc
4. Ativação dos osteoblastos
5. **Formação óssea**

A teriparatida também diminui a expressão da esclerostina

Recomendações: o tratamento antirreabsorptivo é recomendado após conclusão do seu uso na terapêutica



Abaloparatida

Agonista seletivo do recetor PTH1, com **mecanismo de ação similar à teriparatida**

Atualmente, não está em comercialização em Portugal, mas já apresenta a AIM

Administração: via subcutânea

Dose: 80 mg

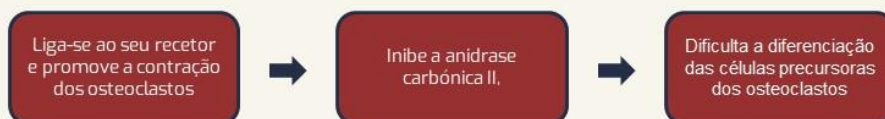
Efeitos adversos leves

Existem estudos que demonstram uma eficácia superior no aumento da DMO

Aprovado em 2017 pela FDA

4.6. Calcitonina ^[1,11,24]

- Hormona de 32 aminoácidos sintetizada nas células C da glândula da tiroide
- Principal ação: **inibição da reabsorção óssea** com consequente armazenamento de cálcio nos ossos
- Administrada como comprimido, solução injetável ou spray nasal
- Pode ser classificada em dois tipos: calcitonina humana e calcitonina do salmão (mais frequente)
- Recomendações: nas mulheres pós-menopáusicas com alto risco de fratura, é recomendado o uso do spray nasal se a terapia com bifosfonatos, denosumab, raloxifeno, estrogénios, abaloparatida, teriparatida ou tibolona não for adequada.



4.7. Suplementação de Cálcio e Vitamina D ^[11,25]

Cálcio

Mineralização e fortalecimento dos ossos

Dose diária recomendada num adulto: 1000 a 1200 mg

Vitamina D

Estimula a absorção de cálcio

Dose diária recomendada num adulto: 800 UI (20µg)



Redução da fragilidade óssea

Diminuição do risco de desenvolver fraturas

Prevenção da Osteoporose Pós-Menopausa

5. Papel do Farmacêutico

Prevenção da Osteoporose Pós-Menopausa

- ✓ Educação da população sobre a Osteoporose
- ✓ Promoção da adesão à terapêutica
- ✓ Aconselhamento na suplementação de Cálcio e Vitamina D
- ✓ Incentivo à prática de um estilo de vida saudável:
 - exercício físico
 - dieta enriquecida em cálcio e vitamina D
 - mudança de hábitos: cessação tabágica e consumo de álcool moderado

6. Conclusão

	Informações a reter
1.	Os bifosfonatos são a primeira linha de tratamento
2.	O denosumab é recomendado como tratamento inicial alternativo aos bifosfonatos
3.	O romosozumab e a abaloparatida são as mais recentes opções terapêuticas
4.	A suplementação de cálcio e vitamina D é recomendada como terapia adjuvante ao tratamento disponível



Bibliografia

- [1] Kim B, Cho Y, Lim W. Osteoporosis therapies and their mechanisms of action (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2021 [cited 2024 Sep 1];22(6). Available from: <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10815>
- [2] Noh JY, Yang Y, Jung H. Molecular Mechanisms and Emerging Therapeutics for Osteoporosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 [cited 2024 Sep 1];21(20):7623. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms21207623>
- [3] Ji MX, Yu Q. Primary Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Chronic Diseases and Translational Medicine*. 2015 [cited 2024 Sep 1];1(1):9-13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2015.02.006>
- [4] Osteoporose [Internet]. SNS24. 2023 [cited 2024 Sep 1]. Available from: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-dos-ossos-e-articulacoes/osteoporose/#existem-diferentes-tipos-de-osteoporose>
- [5] Marques L. Osteoporose na mulher pós-menopáusia. *Revista Portuguesa de Medicina Geral E Familiar*. 2003;19(4):361-7.
- [6] Rowe P, Kotler A, Sharma S. Physiology, Bone Remodeling [Updated 2023 Mar 17]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2024 Sep 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499863/>
- [7] Kenkre J, Bassett J. The bone remodelling cycle. *Annals of Clinical Biochemistry, International Journal of Laboratory Medicine*. 2018 [cited 2024 Sep 2];55(3):308-27. Available from: <https://doi.org/10.1177/0004563218759371>
- [8] Raggatt L, Partridge NC. Cellular and Molecular Mechanisms of Bone Remodeling. *Journal of Biological Chemistry*. 2010 [cited 2024 Sep 2];285(33):25103-8. Available from: <https://doi.org/10.1074/jbc.R109.041087>
- [9] Faienza MF, Ventura A, Marzano F, Cavallo L. Postmenopausal Osteoporosis: The Role of Immune System Cells. *Clinical and Developmental Immunology*. 2013 [cited 2024 Sep 2];2013:1-6. Available from: <https://doi.org/10.1155/2013/575936>
- [10] Norma nº 27/2011, de 29 de setembro, Direção Geral da Saúde. Available from: <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/tratamento-farmacologico-da-osteoporose-pos-menopausica.pdf>
- [11] Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020 [cited 2024 Sep 3];105(3):587-94. Available from: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa048>
- [12] Qual deve ser a duração do tratamento com bifosfonatos na osteoporose pós-menopáusia? [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos. [cited 2024 Sep 3]. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/qual-deve-ser-a-duracao-do-tratamento-com-bifosfonatos-na-osteoporose-pos-menopausica/>
- [13] Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic*. 2008 Sep 1 [cited 2024 Sep 4];83(9):1032-45. Available from: <https://doi.org/10.4065/83.9.1032>

Bibliografia

- [14] Ganesan K, Bansal P, Goyal A, Roane D. Bisphosphonate [Updated 2023 Jul 3]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2024 Sep 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470248/>
- [15] Gambacciani M, Levancini M. Hormone replacement therapy and the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Menopausal Review*. 2014 [cited 2024 Sep 5];13(4):213-20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4520366/>
- [16] Office of the Commissioner. FDA approves new treatment for osteoporosis in postmenopausal women at high risk of fracture [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2019 [cited 2024 Sep 5]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-osteoporosis-postmenopausal-women-high-risk-fracture>
- [17] Krupa K, Parmar M, Delo LF. Romosozumab [Updated 2024 Jul 19]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2024 Sep 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585139/>
- [18] Wang D, Li L, Wen Z, Wang G. Romosozumab in osteoporosis: yesterday, today and tomorrow. *Journal of Translational Medicine*. 2023 [cited 2024 Sep 6];21(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04563-z>
- [19] European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: Evenity: romosozumab [Internet]. London: EMA; 2024 [cited 2024 Sep 6]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/evenity-epar-product-information_pt.pdf
- [20] Kosuke Ebina, Etani Y, Noguchi T, Nakata K, Okada S. Clinical effects of teriparatide, abaloparatide, and romosozumab in postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2024 [cited 2024 Sep 6]. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00774-024-01536-0>
- [21] Vall H, Parmar M. Teriparatide [Updated 2024 Feb 29]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2024 Sep 7]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559248/>
- [22] Akel M, Parmar M. Abaloparatide [Updated 2024 Jan 29]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2024 Sep 7]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK587447/>
- [23] European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. In: Eladynos: abaloparatide [Internet]. London: EMA; 2024 [cited 2024 Sep 7]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/eladynos-epar-product-information_pt.pdf
- [24] McLaughlin MB, Ishwarlal Jialal. Calcitonin [Updated 2023 Aug 17]. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2019 [cited 2024 Sep 8]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537269/>
- [25] Valenzuela-Martínez S, María Jesús Ramírez-Exposito, Pilar del, José Manuel Martínez-Martos. Physiopathology of Osteoporosis: Nursing Involvement and Management. *Biomedicine*. 2023 [cited 2024 Sep 8];11(4):1220-0. Available from: <https://doi.org/10.3390/biomedicine11041220>



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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