

U. PORTO



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÉUTICAS

Inês Beatriz Oliveira Rodrigues

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Inês Beatriz Oliveira Rodrigues



Hospital St. Marina, Varna
fevereiro a maio de 2024



Farmácia Dias Machado, Guimarães
maio a agosto de 2024

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

Orientador: Professor Doutor Carlos Afonso

Monitora Farmácia Hospitalar: Dra. Tsvetelina Stefanova

Monitora Farmácia Comunitária: Dra. Cristiana Silva

outubro de 2024

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 4 de outubro de 2024

Inês Beatriz Oliveira Rodrigues

Agradecimentos

É com o coração apertadinho e num misto de emoções, que termino o meu caminho pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, lugar a que pude chamar de casa durante estes últimos anos.

Gostaria de começar por agradecer a esta nobre faculdade, a todos os docentes e não docentes, em especial ao Professor Doutor Carlos Afonso, pela orientação e inspiração, ao longo do meu percurso académico.

Ao Hospital de Santa Marina, em particular, à Dra. Tsvetelina Stefanova e à Maya, por me terem recebido e acompanhado, com tanto carinho e paciência.

À Farmácia Dias Machado e a todos os seus colaboradores, nomeadamente à Dra. Cristiana Silva, pela aprendizagem, profissionalismo e diligência, que me fizeram perceber o quão bonita e valiosa é a profissão.

Obrigada às minhas “Paboas”, Fátima, Marina, Inês e Bea, por todos os momentos, gargalhadas, choros e memórias que ficarão para a vida. Vocês que viveram esta montanha-russa comigo, do primeiro ao último dia, e que tornaram esta experiência inesquecível e tão especial.

Aos meus pais, o meu porto d’abrigo, por todo o amor, apoio, paciência e carinho incondicionais e em todas as alturas. Vocês são especiais. Obrigada por me permitirem sonhar e ser feliz. Isto nunca teria sido possível sem vocês e estarei eternamente grata. Esta conquista não é só minha, mas também é vossa.

Agradeço a toda à minha família, que me acompanhou e apoiou ao longo deste percurso. Às minhas amigas da “terrinha” por me terem aturado desde o início. Pela vossa amizade, por estarem sempre presentes e por me ouvirem e apoiarem em todos os momentos.

Ao Vítor, que entrou na minha vida durante a fase final deste meu percurso e que se tornou um pilar para mim. Obrigada por todo o amor, paciência e dedicação, por seres um ombro amigo e por me amparares sempre. Obrigada por me mostrares o quão bonito é o amor, como eu nunca sonhei ser possível. É uma sorte e um privilégio poder partilhar a vida contigo.

Ao meu Porto, cidade Invicta pela qual me apaixonei e onde fui sempre muito feliz, e a todos os que passaram pelo meu caminho e partilharam esta experiência comigo, um sincero obrigada.

Resumo

O presente relatório vem fechar este ciclo académico, apresentando as atividades e os temas desenvolvidos ao longo dos seis meses de estágio curricular e realçando a sua importância para o meu crescimento pessoal e enquanto futura profissional de saúde.

O documento encontra-se dividido em duas partes principais, que remetem ao estágio realizado em farmácia hospitalar e em comunitária, que abordam com detalhe, as experiências mais relevantes, em ambos os locais.

A primeira parte faz referência, ao estágio no Hospital de Santa Marina, em Varna, Bulgária, onde são abordadas três atividades, nomeadamente: “Pesquisa sobre a terapêutica antirretroviral”, “Sistema de Verificação de Medicamentos” e “Formação sobre as Boas Práticas Clínicas”. Estão descritas as atividades realizadas no período de estágio na Farmácia Dias Machado, que incluem: “Uso da tansulosina no tratamento de cálculos ureterais”, “Utilização de suplementos alimentares contendo isoflavonas de soja no alívio dos sintomas associados à menopausa” e “Aconselhamento no tratamento com albendazol”.

A segunda parte do relatório, é objeto do desenvolvimento de dois temas, escolhidos aquando da minha experiência na farmácia comunitária e que se apresentam relevantes para a prática da profissão farmacêutica. Os temas, intitulados “Inibidores da aromatase no tratamento do cancro da mama” e “Dermatofitose: uma infeção fúngica comum e contagiosa”, visam aprofundar os conhecimentos sobre estes assuntos e foram tratados tendo por base bibliografia relevante e atual, incorporando também o conhecimento adquirido ao longo da formação académica.

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Agradecimentos	iv
Resumo	v
Índice de Figuras, Tabelas e Anexos	vii
Lista de Abreviaturas	viii
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular.....	1
1. Secção A – Farmácia Hospitalar	1
1.1. Contextualização do Estágio Curricular	1
1.2. Cronograma e sua explicação	2
1.3. Exemplo de atividades desenvolvidas	4
1.3.1 Pesquisa sobre a terapêutica antirretroviral	4
1.3.2. Sistema de Verificação de Medicamentos	6
1.3.3. Formação sobre as Boas Práticas Clínicas	8
2. Secção B – Farmácia Comunitária	11
2.1. Contextualização do Estágio Curricular	11
2.2. Cronograma e sua explicação	12
2.3. Exemplo de atividades desenvolvidas	14
2.3.1. Uso da tansulosina no tratamento de cálculos ureterais	14
2.3.2. Utilização de suplementos alimentares contendo isoflavonas de soja no alívio dos sintomas associados à menopausa	16
2.3.3. Aconselhamento no tratamento com albendazol	18
Parte 2. Temas de desenvolvimento	20
Tema 1. Inibidores da aromatase no tratamento do cancro da mama	20
Tema 2. Dermatofitose: uma infeção fúngica comum e contagiosa	29
Conclusão global	41
Bibliografia	42
Anexos	57

Índice de Figuras

Figura 1. Mecanismo reacional da biossíntese de estrogénio, a partir da aromatase (retirado de 74)	22
Figura 2. Mecanismo de ação dos inibidores da aromatase (retirado de 80)...	23
Figura 3. Estrutura química dos inibidores da aromatase de terceira geração (retirado de 77).....	25
Figura 4. Tipos de dermatofitoses no humano, de acordo com a localização anatómica da infeção (retirado de 102).....	31
Figura 5. a) e b) Manifestação da infeção <i>Tinea capitis</i> (retirado de 106 e 111, respetivamente). c) <i>Tinea capitis</i> , que resultou em múltiplos quérion (retirado de 105).....	32
Figura 6. a) Manifestação da <i>Tinea barbae</i> (retirado de 121). b) Manifestação da <i>Tinea faciei</i> numa criança (retirado de 113).....	33
Figura 7. Manifestação da <i>Tinea corporis</i> e <i>Tinea cruris</i> (retirado de 117).....	34
Figura 8. Onicomicose subungueal distal-lateral (retirada de 129).....	35
Figura 9. Manifestação clínica da <i>tinea manuum</i> (retirada de 115).....	36
Figura 10. a) Manifestação clínica da <i>tinea pedis</i> interdigital (retirada de 131). b) Manifestação clínica da <i>tinea pedis</i> hiperqueratósica (retirada de 134). c) Manifestação clínica da <i>tinea pedis</i> inflamatória (retirada de 133).....	37

Índice de Tabelas

Tabela 1. Principais atividades desenvolvidas no âmbito do estágio em farmácia hospitalar	2
Tabela 2. Classes de medicamentos antirretrovirais, os respectivos modos de ação e alguns exemplos de fármacos aprovados pela FDA.....	5
Tabela 3. Principais atividades desenvolvidas no âmbito do estágio em farmácia comunitária	12

Índice de Anexos

Anexo 1. Certificado de conclusão do curso e-learning ICH Boas Práticas Clínicas E6 (R2)	57
Anexo 2. PowerPoint de apoio à formação interna, sobre dermatofitoses.....	58

Lista de abreviaturas

BgMVO	<i>Bulgarian Medicines Verification Organisation</i>
BPC	Boas Práticas Clínicas
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Agência Europeia dos Medicamentos)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FDM	Farmácia Dias Machado
IA	Inibidor da Aromatase
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
INSTIs	<i>Integrase Strand Transfer Inhibitors</i> (Inibidores
IRB/IEC	<i>Institutional Review Board / Independent Ethics Committee</i>
MET	<i>Medical Expulsive Therapy</i>
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
NNRTIs	<i>Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i>
NRTIs	<i>Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i>
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
PIs	<i>Protease Inhibitors</i> (Inibidores da Protease)
RE	Recetor de Estrogénio
RP	Recetor da Progesterona
SERDs	<i>Selective Estrogen Receptor Degradars</i> (Degradaadores Seletivos dos Recetores de Estrogénio)
SERMs	<i>Selective Estrogen Receptor Modulators</i> (Moduladores Seletivos dos Recetores de Estrogénio)
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
TARV	Terapia Antirretroviral
THR	Terapia Hormonal de Reposição
UE	União Europeia
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do Estágio Curricular

1. Secção A – Farmácia Hospitalar

1.1. Contextualização do Estágio Curricular

O meu estágio curricular em farmácia hospitalar, realizado através do programa Erasmus+ em parceria com a Universidade de Medicina de Varna, teve lugar no Hospital de Santa Marina (Sveta Marina), em Varna, na Bulgária, entre fevereiro e maio de 2024.

Este é um dos maiores hospitais universitários do país, servindo pacientes de norte a sul, e sendo um local onde estudantes, locais e internacionais, de diferentes áreas da saúde, se encontram para o exercício dos seus estágios curriculares e profissionais. A farmácia encontra-se no primeiro andar do edifício principal do hospital, e está protegida por uma fechadura eletrónica que só pode ser desbloqueada pelo pessoal autorizado. O espaço está dividido em diferentes áreas, incluindo uma sala equipada para a preparação de formulações (pós, pomadas, cremes, água destilada e desinfetantes), uma sala com um sistema robótico de dissolução de citostáticos e um laboratório com câmaras de fluxo laminar, para além de outras salas de trabalho, armazéns e uma sala de investigação, onde são realizados ensaios clínicos.

Os serviços farmacêuticos deste hospital, são assegurados pelos farmacêuticos e técnicos de farmácia, que trabalham em horários rotativos mensais, o que lhes permite serem mais produtivos e evitar um trabalho monótono, e por uma responsável administrativa. As principais funções dos farmacêuticos estão direcionadas para as unidades de internamento e de cuidados continuados, mas também passam pela dispensa direta aos utentes, de medicação especializada.

Durante estes meses, tive o privilégio de ser acompanhada pela minha tutora, Dra. Tsvetelina Stefanova, e de interagir com uma equipa dinâmica na realização e observação de diferentes atividades, desde a preparação de formas farmacêuticas e dispensa direta de medicação, à gestão, organização e verificação dos medicamentos presentes na farmácia. Esta foi uma experiência extremamente enriquecedora e gratificante, apesar da grande barreira linguística presente.

1.2. Cronograma e sua explicação

A tabela seguinte (Tabela 1), apresenta as principais atividades desenvolvidas no decorrer do estágio em farmácia hospitalar, por ordem cronológica.

Tabela 1. Principais atividades desenvolvidas no âmbito do estágio em farmácia hospitalar

Atividades desenvolvidas	Fevereiro	Março	Abril	Maio
Registo da temperatura da sala dos ensaios clínicos				
Validação e dispensa eletrónica de medicamentos				
Disposição dos medicamentos pedidos pelas unidades do hospital				
Observação da preparação de medicamentos citostáticos				
Preparação de formas farmacêuticas				
Organização da medicação prescrita de VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana)				
Inventário e controlo de prazos de validade				

Desde o início do meu estágio no Hospital de Santa Marina, foi-me incutida a tarefa de registar diariamente a temperatura (máxima e mínima) da sala e do frigorífico onde se encontravam armazenados os medicamentos da Novartis, pertencentes aos ensaios clínicos a decorrer na farmácia do hospital. As condições de armazenamento, devem estar de acordo com os requisitos de armazenamento propostos pela Agência Europeia dos Medicamentos (EMA), para a investigação de produtos medicinais em ensaios clínicos e as exigências de temperatura, de acordo com o perfil de estabilidade da substância ativa em estudo [1,16]. Este controlo é muito importante para garantir a adesão ao protocolo e a qualidade e integridade dos ensaios.

A verificação eletrónica dos diferentes medicamentos presentes na farmácia, é uma das tarefas mais importantes dos farmacêuticos hospitalares deste hospital. Sempre que um novo lote de medicamentos chega ao local, assim como aquando da dispensa dos mesmos, é fundamental verificar e validar cada caixa individualmente, através da digitalização do código datamatrix único de

cada embalagem, antes destes serem armazenados nos devidos locais ou dispensados aos doentes. Este sistema está ligado ao Sistema de Verificação de Medicamentos da Bulgária, e foi implementado com o objetivo de autenticar os mesmos, para impedir a circulação de medicamentos falsos e garantir a segurança dos pacientes [2].

As diferentes unidades do hospital, enviam eletronicamente as prescrições dos doentes internados para a farmácia e é gerada uma folha de trabalho contendo o nome da unidade, o número e data da prescrição e o medicamento necessário, com a quantidade e a dose prescritas. Posteriormente, um farmacêutico valida a prescrição e os medicamentos podem ser preparados, e em seguida, transferidos para as respetivas unidades de cuidado. Durante o meu tempo no hospital, estive diariamente encarregue de realizar esta preparação. No caso dos citostáticos, que precisam de ser preparados antecipadamente, juntamente com as prescrições, são enviadas as informações necessárias para a preparação, como por exemplo, os excipientes e as respetivas quantidades.

Durante alguns dias do meu estágio, observei de perto o trabalho da Maya, uma técnica de farmácia que estava responsável pela preparação de diferentes formas farmacêuticas. Sob a sua supervisão, tive a oportunidade de preparar desinfetantes, água destilada, bem como alguns cremes e pomadas. Estas formulações são habitualmente requisitadas para situações específicas e individualizadas, com base na extrapolação das quantidades dos componentes da formulação original.

As prescrições dos pacientes com VIH são manuais e encontram-se armazenadas separadamente. Durante o meu estágio, estive responsável de preparar o esquema terapêutico de cada doente, tarefa realizada exclusivamente por um farmacêutico, que, posteriormente, faz a dispensa direta dos medicamentos aos doentes, ao balcão da farmácia.

Ao longo destes meses, tive também a oportunidade de observar a preparação de medicamentos citostáticos, que pode ser realizada pelos farmacêuticos ou técnicos de farmácia de serviço. Estes procedimentos são feitos numa sala equipada com câmaras de fluxo laminar, essenciais para manter um ambiente estéril e minimizar o risco de contaminação. Além disso, é

obrigatório que o pessoal siga rigorosas medidas de segurança, como o uso de luvas e óculos de proteção.

No final de cada mês, ou no início do seguinte, é contabilizado o stock de todos os medicamentos armazenados na farmácia, para assegurar que há quantidades suficientes para atender às necessidades dos pacientes, e garantir que nada está em falta, no local errado, ou fora de validade. No início de abril, colaborei com uma estagiária local, na realização do inventário dos opióides e dos medicamentos antirretrovirais.

1.3. Exemplos de atividades desenvolvidas

1.3.1. Atividade 1: Pesquisa sobre a terapêutica antirretroviral

Durante o meu estágio no hospital St. Marina, uma tarefa que me foi frequentemente atribuída, foi a preparação do esquema terapêutico antirretroviral dos pacientes que, posteriormente, se deslocam ao balcão da farmácia para levantar a sua medicação. Dado que existe um número considerável de utentes que sofrem de uma infeção pelo VIH, fui incentivada a refrescar os meus conhecimentos sobre esta doença e o seu tratamento.

Em 2023, a situação global do VIH permanece uma preocupação para a saúde pública. A UNAIDS, estima que cerca de 40 milhões de pessoas, por todo o mundo, vivem com este vírus, sendo que aproximadamente 77% destas, encontram-se a receber terapia antirretroviral (TARV) [3].

O vírus da imunodeficiência humana, tem como principal alvo as células CD4 do sistema imunitário, que desempenham um papel crucial na resposta do corpo à infeção. Este vírus, tem a capacidade de se ligar ao recetor das células CD4 e replicar, o que vai danificar e destruir estas células, culminando, consequentemente, no enfraquecimento do sistema imune. A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) é uma doença que resulta da infeção avançada pelo VIH, que pode ser transmitida através do contacto com fluídos corporais de pessoas portadoras do vírus, como sangue, fluídos vaginais ou leite materno [4,7].

A TARV está indicada para todos os infetados com VIH, independentemente da quantidade de células CD4, e tem como principal objetivo diminuir a carga viral a níveis indetetáveis, a fim de prevenir a evolução para a SIDA, reduzir o

risco de transmissão do vírus e, consequentemente, travar a morbidade e mortalidade [5,7,8]. Os doentes, devem começar o tratamento logo após confirmação da infecção por VIH, sendo extremamente importante garantir a adesão à medicação [6-8]. O cumprimento do tratamento antirretroviral, promete a eficaz inativação do vírus no organismo, restaurar e preservar o sistema imunológico, e assim, aumentar a qualidade de vida do portador da infecção [5].

Atualmente, para uma TARV eficaz, é necessária a adoção de esquemas terapêuticos diários, combinando medicamentos antirretrovirais de mais do que uma classe de fármacos diferente, em numerosas situações, num único comprimido ou cápsula [5,9]. As diferentes classes de fármacos para o tratamento da infecção por VIH, assim como os respectivos mecanismos de ação, encontram-se descritos na tabela abaixo (Tabela 2).

Tabela 2. Classes de medicamentos antirretrovirais, os respectivos modos de ação e alguns exemplos de fármacos aprovados pela FDA [5,9].

Classes	Mecanismos de ação	Fármacos
Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos dos Nucleosídeos/ Nucleótidos (NRTIs)	Impedem a replicação do VIH, por sabotagem da transcrição reversa	Abacavir, Tenofovir, Lamivudina
Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos dos Nucleosídeos (NNRTIs)	Inibem a transcriptase reversa	Ribavirina, Efavirenz, Etravirina
Inibidores da Protease (PIs)	Bloqueiam a protease do VIH, impedindo a produção de partículas virais	Atazanavir, Darunavir, Ritonavir
Inibidores de transferência da fita da integrase (INSTIs)	Impedem a transmissão do DNA viral para as células CD4 do hospedeiro, por inibição da integrase	Cabotegravir, Dolutegravir, Raltegravir
Inibidor de fusão	Impedem a invasão das células CD4 do sistema imunitário	Enfuvirtida
Antagonista CCR5	Bloqueiam os co-recetores CCR5, que podem ser usados pelo VIH para entrar no sistema e afetar a resposta imune	Maraviroc
Inibidor pós-ligação das células CD4	Bloqueiam os recetores das células CD4	Ibalizumab

Inibidor da ligação à gp120	Impedem a entrada do vírus no sistema imunitário, por ligação à proteína gp120	Fostemsavir
Inibidor da cápside	Interferem com a cápside do vírus, que tem a função de proteger o material genético necessário para a replicação viral	Lenacapavir
Potenciadores da farmacocinética	Aumentam a eficácia dos medicamentos antirretrovirais	Cobicistat

Entre outras, a combinação de abacavir, com dolutegravir e lamivudina, ou então, dolutegravir juntamente com lamivudina, são algumas das combinações terapêuticas aprovadas, que se mostram benéficas na luta contra o vírus da SIDA [5,8,9].

Apesar dos progressos visíveis na gestão do VIH e da significativa adesão à TARV, novas infeções e mortes por este vírus persistem, sendo imperativo manter os esforços, focando nos serviços de prevenção e tratamento desta doença, a nível mundial.

1.3.2. Atividade 2: Sistema de Verificação de Medicamentos

Como mencionado anteriormente, o Sistema de Verificação de Medicamentos é extremamente importante e constitui uma das funções principais dos farmacêuticos do Hospital St. Marina. Esta foi uma atividade bastante recorrente durante o meu estágio e que me permitiu perceber o interesse dos avanços tecnológicos na cadeia de distribuição de medicamentos, assegurando a sua qualidade e segurança, ao longo de todo este processo.

A leitura de códigos de barra datamatrix, está a tornar-se uma parte cada vez mais central dos processos de saúde, em países por todo o mundo [10,14]. Em conformidade com a Diretiva de Medicamentos Falsificados da União Europeia de 2011 (2011/62/UE), que se tornou obrigatória a partir do dia 9 de fevereiro de 2019, os projetos da Organização de Verificação de Medicamentos da Bulgária (BgMVO) têm como prioridade a segurança do paciente [2,11].

A BgMVO foi fundada em março de 2016, em Sófia, tornando-se uma das primeiras organizações legalmente estabelecidas, a implementar este sistema de segurança na Europa. O Sistema Búlgaro de Verificação de Medicamentos,

é parte integrante do Sistema Europeu de Verificação de Medicamentos e trabalha em colaboração com todas as partes envolvidas na fabricação e distribuição de medicamentos na Bulgária, bem como, com as autoridades de saúde competentes, a nível nacional e europeu [2,14].

A Diretiva 2011/62/UE introduziu um conjunto de regras, a nível europeu, com os objetivos de travar a quantidade crescente de medicamentos falsificados em circulação no mercado legal da União Europeia (UE) e de garantir a supervisão da totalidade da cadeia de abastecimento legal de medicamentos para uso humano [11,12]. As medidas de segurança implementadas, devem ser unicamente direcionadas aos medicamentos para uso humano sujeitos a receita médica. A título excecional, estas medidas podem ser aplicadas a produtos medicamentosos não sujeitos a receita médica, quando uma avaliação revela um risco de falsificação, que pode ter consequências graves para o paciente. Os medicamentos em questão devem ser registados num ato delegado [11].

O Regulamento Delegado (UE) 2016/161, que entrou em vigor em outubro de 2015, veio implementar os sistemas de verificação e recursos de segurança obrigatórios para os medicamentos de uso humano [12]. Estas medidas incluem um código de barras bidimensional GS1 (datamatrix), único de cada embalagem, que possa provar a autenticidade e legitimidade da mesma, juntamente com um dispositivo anti-falsificação, capaz de comprovar que o medicamento na sua embalagem é fidedigno [12,13]. A verificação destas características de segurança, é necessária para garantir a autenticidade dos medicamentos, desde o fabricante até ao momento da dispensa ao público, momento em que o identificador único deve ser desativado no sistema [12].

O identificador único, corresponde a uma sequência numérica ou alfanumérica de no máximo 20 caracteres, que deve ser conter um código de produto (que permita a identificação, pelo menos, do nome, do nome comum, da forma farmacêutica, da concentração e do tamanho e tipo da embalagem), um número de série, um número nacional do produto, número de lote e a data de validade [12].

O código datamatrix, deve ser impresso pelo fabricante, em cada embalagem de medicamentos sujeitos a receita médica, e conter as informações únicas de identificação, codificadas segundo os padrões internacionais, de forma a

comprovar o cumprimento da diretiva mencionada anteriormente [10,12]. No momento da leitura do código, pelos farmacêuticos, o sistema de padrões GS1 tem a capacidade de identificar, de forma única, cada medicamento e, deste modo, autenticar a embalagem [10]. Um alerta é emitido no Sistema Nacional de Verificação de Medicamentos, no caso de existir uma discrepância entre os dados capturados aquando da leitura do código de barras da embalagem, e os dados que se encontram carregados no sistema. Nesta situação, o farmacêutico não deve dispensar o medicamento ao paciente e deve informar imediatamente as autoridades competentes [12,15].

O Sistema de Verificação de Medicamentos, oferece visibilidade e rastreabilidade das embalagens medicamentosas ao longo de toda a cadeia de distribuição, e permite às farmácias dos estados-membros verificar a autenticidade dos medicamentos sujeitos a receita médica dispensados. Para além disso, previne a circulação de falsificações e, consequentemente, zela pela segurança e saúde dos pacientes.

Atualmente, a falta de uniformidade dos padrões físicos e das especificidades técnicas do dispositivo anti-falsificação, constitui uma grande lacuna no sistema, tendo-se vindo a demonstrar prejudicial para a segurança da cadeia de abastecimento, pois constitui uma porta de entrada para medicamentos falsificados no mercado europeu [15].

1.3.3. Atividade 3: Formação sobre as Boas Práticas Clínicas

Logo no início do meu estágio em farmácia hospitalar, fui incentivada pela minha mentora, a Dra. Tsvetelina Stefanova, a realizar uma curta formação online, sobre os princípios básicos das Boas Práticas Clínicas (BPC) e de como estas devem ser aplicadas no contexto de uma pesquisa clínica. No final deste pequeno curso e-learning da “The Global Health Network”, que tem por base as guidelines ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) das BPC E6 (R2) da EMA, foi emitido um certificado (Anexo 1), atestando que o curso foi concluído com sucesso.

A versão atual das guidelines ICH das BPC E6 (R2), entrou em vigor em 2017 e define as BPC como “uma norma para o design, condução, desempenho,

monitorização, auditoria, registo, análises e relato de ensaios clínicos, que garante que os dados e os resultados reportados são credíveis e precisos, e que os direitos, a integridade e a confidencialidade dos participantes nos ensaios estão protegidos” [16]. O objetivo desta guideline é fornecer uma norma internacional ética, científica e unificada, para a condução de ensaios clínicos que envolvem a participação de seres humanos, de modo a facilitar a aceitação mútua dos dados clínicos pelas autoridades reguladoras nestes territórios, garantindo assim a segurança e o bem-estar dos participantes [16]. A proteção dos voluntários dos ensaios clínicos, segue os princípios éticos estabelecidos pela Declaração de Helsínquia, que foi desenvolvida pela Associação Médica Mundial, e que tem como objetivo salvaguardar a pesquisa científica e os participantes humanos envolvidos [17,18].

Para que um ensaio clínico com seres humanos possa ser realizado, os participantes devem ser previamente informados sobre todos os aspetos relacionados com o estudo. A comunicação deve ser apropriada e as informações transmitidas através de uma linguagem simples e compreensível, para que o documento de consentimento informado seja assinado de forma ética e consciente. Em situações em que a pessoa voluntária no ensaio não tenha a capacidade, mental ou legal (menores ou pessoas com alguma incapacidade cognitiva), de fornecer o próprio consentimento, estas devem ser devidamente informadas e um representante legal poderá assinar o consentimento informado [19]. Qualquer informação escrita relacionada com o ensaio, incluindo o formulário de consentimento informado, deve ser revista e aprovada pela Comissão Institucional de Revisão/ Comissão Independente de Ética (IRB/IEC) [16,20]. Para além disso, a equipa científica deve garantir que os participantes do ensaio recebem assistência médica, para quaisquer reações adversas que possam ocorrer, sendo que estas devem ser reportadas às autoridades competentes, assim como ao patrocinador e à IRB/IEC [16,21].

O processo de atribuição dos voluntários a grupos de tratamento ou grupos de controlo, deve seguir as condições de randomização e de desocultação indicados no protocolo do ensaio [16].

Os científicos responsáveis pelo ensaio clínico em curso, devem obedecer ao protocolo acordado com o patrocinador e com as autoridades regulamentares envolvidas, que foi previamente aprovado pela IRB/IEC [16,20]. É também da

responsabilidade dos investigadores manter registos detalhados e atualizados de todo o processo, desde a receção dos produtos da investigação, às condições de armazenamento, até ao destino dos mesmos, sempre de acordo com o protocolo aprovado e seguindo as normas das BPC. No caso do ensaio clínico ser interrompido prematuramente, ou suspenso, todas as partes intervenientes no ensaio devem ser devidamente informadas [16,21].

O investigador deve apresentar qualificações e ter formação e experiência adequadas para assumir a responsabilidade do ensaio clínico, e deve ser capaz de cumprir todos os requisitos regulamentares aplicáveis [16,21].

As BPC constituem um requisito legal nos países europeus e devem ser adotadas e respeitadas aquando da realização de um ensaio clínico, de forma a garantir que todas as pesquisas são conduzidas seguindo um padrão uniforme e ético, garantindo sempre a segurança dos participantes e a integridade dos dados clínicos. Atualmente, já se encontra disponível um rascunho das guidelines ICH E6 (R3), que vêm modernizar os princípios das BPC e encorajar à inovação, mantendo o foco na qualidade dos ensaios [22,23].

2. Secção B – Farmácia Comunitária

2.1. Contextualização do Estágio Curricular

O meu estágio curricular em farmácia comunitária teve lugar na Farmácia Dias Machado, localizada na cidade de Guimarães, entre o dia 6 de maio e o dia 9 de agosto. Esta encontra-se localizada no centro comercial Espaço Guimarães e o seu horário de serviço é das 10h00 até às 22h00, de segunda a domingo. Atualmente, a equipa é composta por seis farmacêuticas, três técnicas de farmácia e um técnico auxiliar de farmácia, sob a direção técnica da Dra. Maria João Bravo e a gerência da Dra. Rita Pereira.

Para além do aconselhamento farmacêutico e dermocosmético, a Farmácia Dias Machado tem à disposição um conjunto de serviços farmacêuticos, nomeadamente a determinação de parâmetros bioquímicos, como o colesterol, triglicerídeos e glicemia, a determinação da pressão arterial, administração de injetáveis, furação de orelhas e consultas de nutrição e de podologia, realizadas por profissionais competentes que pontualmente oferecem estes serviços na farmácia. Semanalmente e à responsabilidade dos farmacêuticos, é também realizada a Preparação Individualizada da Medicação (PIM).

O atendimento ao público, assim como a gestão de encomendas, são assegurados pelos técnicos de farmácia e farmacêuticos de serviço, enquanto que a receção, conferência e organização das mesmas é da responsabilidade do técnico auxiliar de farmácia.

Sendo uma farmácia que se encontra num centro comercial, esta acolhe um público muito diferenciado, desde clientes habituais e assíduos a um público de passagem e turistas. Por esta razão, para além dos utentes fidelizados que se dirigem à farmácia para a dispensa da sua medicação habitual e para um seguimento da sua saúde, há uma grande parte dos clientes que procuram um aconselhamento mais relacionado com medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e produtos de higiene e dermocosmética, dada a vasta oferta dos mesmos e à aposta de formação dos profissionais da farmácia nesta vertente.

2.2. Cronograma e sua explicação

A tabela seguinte (Tabela 3), apresenta as principais atividades desenvolvidas no decorrer do estágio em farmácia comunitária, por ordem cronológica.

Tabela 3. Principais atividades desenvolvidas no âmbito do estágio em farmácia comunitária

Atividades desenvolvidas	Maio	Junho	Julho	Agosto
Observação da realização de encomendas, do controlo dos termohigrómetros e da PIM				
Observação de atendimentos				
Formações assistidas				
Receção, conferência e gestão de encomendas diárias				
Controlo de prazos de validade				
Armazenamento e reposição de stocks				
Observação da administração de injetáveis				
Formação realizada sobre fotoproteção				
Atendimentos autónomos e determinação de parâmetros bioquímicos				

O estágio na Farmácia Dias Machado foi crucial para o meu desenvolvimento enquanto farmacêutica comunitária, pois levou-me a desenvolver competências essenciais desde como trabalhar em back-office e de tudo o que envolve a gestão e manutenção do negócio, até a um atendimento personalizado e de qualidade.

Durante a fase inicial do estágio, as minhas tarefas foram maioritariamente em back-office, com a receção, conferência e tratamento das encomendas, sempre acompanhada pelo técnico auxiliar de farmácia. Sendo que a farmácia dispõe de robot, eu estava encarregue de, numa primeira instância, dar entrada dos medicamentos que estavam armazenados neste local, e posteriormente verificar e organizar os restantes produtos. Estava também responsável por repor o stock de MNSRM, dos produtos de cosmética e de higiene pessoal, entre outros. Ainda durante as primeiras semanas, aprendi como é feito o controlo semanal dos cinco termohigrómetros existentes na farmácia (linear,

frigorífico, robot, reservas e armazém), que é verificado e aprovado por um farmacêutico. Para além disso, tive também a oportunidade de acompanhar a minha monitora, na execução da PIM e realização das encomendas diárias.

Após este período, comecei a observar ativamente os atendimentos ao público e, consequentemente, foi-me possível presenciar a administração de injetáveis, pelos farmacêuticos qualificados, além de avaliações corporais e da determinação da pressão arterial e dos parâmetros bioquímicos.

Ao longo destes meses, assisti a diversas formações que me foram proporcionadas pela farmácia, desde de pequenas formações que foram feitas a toda a equipa sobre diferentes produtos vendidos no local, a formações exteriores, mais relacionadas com produtos de dermocosmética e promovidas por diferentes marcas. Tudo isto foi sempre com o objetivo de manter todo o pessoal atualizado e informado, de forma a promover um aconselhamento o mais completo e individualizado possível. No mês de junho e a pedido da farmacêutica gerente, utilizando material de apoio que me foi fornecido, realizei uma formação sobre fotoproteção, numa escola localizada em Guimarães, a crianças entres os 3 e os 10 anos de idade.

No início do meu estágio, a FDM utilizava o *SiFarma2000* para o tratamento das encomendas e o módulo de atendimento da nova versão deste software. Com o intuito de fazer a farmácia evoluir e acompanhar os avanços tecnológicos, após uma formação realizada pela empresa Glinnt, passou-se a utilizar exclusivamente a última atualização do Sifarma, permitindo-me ter conhecimento sobre as diversas funcionalidades otimizadas deste software.

Em julho, comecei a atender de forma autónoma e a aconselhar os utentes. Apesar de extremamente gratificante e de ter sido uma aprendizagem enorme e constante, tanto a nível pessoal como profissional, esta foi a fase mais desafiante de todo o estágio. Foi o pôr em prática da teoria de tantos anos de curso e o desenvolvimento de um novo leque de competências, essenciais para a profissão farmacêutica.

2.3. Exemplos de atividades desenvolvidas

2.3.1. Atividade 1: Uso da tansulosina no tratamento de cálculos ureterais

Durante os meses que estagiei na FDM, deparei-me várias vezes com prescrições de tansulosina, que não é uma medicação incomum e é essencialmente conhecida pela sua eficácia no tratamento de sintomas relacionados com a Hiperplasia Benigna da Próstata (HBP). No entanto, o que me surpreendeu e me levou a desenvolver esta atividade, foi o facto de um número considerável dessas prescrições ser para tratar cálculos ureterais, em mulheres. Sendo esta utilização terapêutica *off-label*, e o facto deste medicamento não estar indicado para o sexo feminino, acho que é importante aprofundar o meu conhecimento sobre esta substância ativa e os seus efeitos.

O cloridrato de tansulosina está indicado para o tratamento de sintomas do tracto urinário inferior, associados à HBP e não está aconselhada para utilização em mulheres [24]. Esta substância ativa, constitui um antagonista seletivo e competitivo dos recetores adrenérgicos pós-sinápticos $\alpha 1A$ e $\alpha 1D$, que tem a capacidade de relaxar os músculos lisos da próstata e da uretra, fazendo com que a urina circule mais facilmente e permitindo, desta forma, o alívio dos sintomas associados [24,26,27]. Atualmente, são conhecidos usos *off-label* da tansulosina, nomeadamente para o tratamento da disfunção miccional feminina, da retenção urinária, de cálculos renais e ureterais, entre outros [28-30].

Os cálculos ureterais, mais popularmente conhecidos como “pedras” presentes na uretra, na maioria dos casos, têm uma composição à base de cálcio, podendo também ser formados por ácido úrico, cistina ou estruvita [2,8]. Apesar de muitas vezes assintomáticos, podem apresentar-se com uma dor abdominal, vômitos e por vezes febre, levando as pessoas a procurar tratamento [25,31].

A MET (Medical Expulsive Therapy), em particular os bloqueadores α , como a tansulosina, tem sido uma opção de tratamento eficiente, no caso de pacientes com cálculos ureterais com um tamanho superior a 5 mm [25,32,33]. O objetivo desta terapia, é facilitar a passagem espontânea, rápida e indolor da “pedra”, através da uretra [34].

O tônus do músculo liso é controlado pela estimulação dos recetores adrenérgicos $\alpha 1$, que é efetuada pelos nervos do Sistema Nervoso Simpático

(SNS) [37]. Estes recetores adrenérgicos apresentam particular interesse terapêutico, pelo sua localização na próstata, na uretra e na bexiga. O bloqueio dos recetores adrenérgicos α_1 , leva ao relaxamento dos músculos lisos, aumentando assim o fluxo urinário, e permitindo, consequentemente, uma fácil eliminação das “pedras” presentes na uretra [28,36,37]. Os antagonistas dos recetores adrenérgicos α_1 , sendo a tansulosina uma escolha de primeira linha, podem ser clinicamente mais benéficos para a MET, em pacientes com cálculos ureterais distais, devido ao facto da uretra distal apresentar uma componente muscular maior e uma expressão mais marcada dos recetores α , do que a uretra proximal [32,37].

Em situações em que os cálculos ureterais obstrutivos sejam compostos por ácido úrico, a alcalinização da urina, juntamente com a toma de tansulosina, mostra-se benéfica na expulsão espontânea dos cálculos ureterais [25,34].

De acordo com a mais recente meta-análise, realizada pela organização *Cochrane* sobre este tópico, é possível alcançar uma expulsão dos cálculos, com medidas entre 6 e 10 mm, mais eficaz, utilizando bloqueadores α como MET, em comparação com a terapia convencional, para além destes não apresentarem efeitos adversos relevantes [32].

Apesar das várias evidências, existe, todavia, controvérsia em relação ao melhor tratamento para os cálculos ureterais e particularmente, sobre o uso da tansulosina como terapêutica fiável e segura, devido ao conflito de resultados dos estudos publicados até ao dia de hoje [32]. Além disso, a informação que remete à utilização da tansulosina na eliminação de cálculos ureterais, e à sua utilização em mulheres, particularmente em mulheres grávidas ou a amamentar, mantém-se insuficiente e inconclusiva [25,35]. Os pacientes passíveis de optar por esta via terapêutica, devem ser informados das possíveis interações farmacológicas e do facto desta ser uma indicação terapêutica *off-label* da tansulosina [34].

2.3.2. Atividade 2: Utilização de suplementos alimentares contendo isoflavonas de soja no alívio dos sintomas associados à menopausa

Ao longo do meu estágio em farmácia comunitária, deparei-me diversas vezes com situações em que os utentes procuravam suplementos alimentares, com o

objetivo de combater sintomas associados a um desregulamento do organismo, por vezes provocado por algumas patologias. Algo que me surpreendeu foi a acentuada procura de suplementos à base de isoflavonas de soja por mulheres menopáusicas, muitas vezes receitados ou aconselhados pelos médicos, com o intuito de aliviar os sintomas comuns da menopausa.

A menopausa consiste num processo natural da vida da mulher, que ocorre normalmente entre os 45 e os 55 anos e que corresponde a uma falência dos ovários, levando ao fim do período de fertilidade, confirmado após um ano de amenorreia [38]. A diminuição das reservas de folículos ovarianos, e consequente redução dos níveis de estrogénio, leva ao aparecimento de uma sintomatologia variada, que inclui manifestações vasomotoras (afrontamentos, sudorese), cognitivas e alterações de humor (associadas a perturbações do sono), perturbações vaginais (secura, ardor), urinárias (disúria, infeções urinárias) e sexuais (diminuição da libido). Para além disso, podem também ocorrer alterações cutâneas, ósseas, articulares, cardiovasculares e metabólicas [38,39].

Para muitas mulheres, os sintomas são exacerbados e causam bastante desconforto, sendo portanto imperativo o alívio e controlo dos mesmos. Para este efeito, existe uma panóplia de opções, desde terapia hormonal de reposição (THR), também conhecida como terapia hormonal da menopausa, a um tratamento não farmacológico, por exemplo, pela administração de fitoestrogénios, como as isoflavonas [45].

A THR mantém-se a opção mais eficiente de tratamento dos sintomas vasomotores, da síndrome genitourinária da menopausa, além de se ter demonstrado eficaz na prevenção de fraturas e perda de densidade óssea [40,42,43]. No entanto, esta acarreta alguns riscos para a saúde da mulher, particularmente relacionados com situações como eventos trombo-embólicos, cardiovasculares ou acidentes vasculares cerebrais [44,49]. Por esta razão, a procura de terapias alternativas para o alívio dos sintomas da menopausa, tem sido bastante comum [41,49].

Atualmente, os fitoestrogénios são a alternativa mais popular à terapia hormonal, no alívio dos sintomas da menopausa [41]. São compostos naturalmente presentes em diversas plantas, entre os quais, as isoflavonas e

os lignanos, que apresentam atividade nos humanos e que contêm uma estrutura e atividade similares ao estradiol [41,45].

As isoflavonas, sendo as três principais denominadas genisteína, daidzeína e gliciteína, constituem uma classe de fitoestrogénios. São compostos de origem natural com propriedades *estrogen-like*, que podem ser encontrados nos grãos de soja [43,47]. Estes flavonoides, são moduladores seletivos dos recetores de estrogénio (SERMs), com propriedades agonistas e antagonistas, que interagem com ambas as isoformas (α e β) destes recetores (RE α e RE β), particularmente com o RE β [43,45,47,49]. Esta ligação seletiva, via os seus anéis fenólicos, permite às isoflavonas exercerem os seus efeitos benéficos sem os riscos associados às terapias hormonais com estrogénio [45]. A microflora intestinal vai metabolizar as isoflavonas a equol, que se acredita ser o metabolito chave na melhoria da densidade mineral óssea, sendo que apenas a isoforma S (S-equol) apresenta atividade biológica [46,48]. O consumo de soja demonstrou ser também benéfico na redução da pressão arterial, no controlo dos níveis de colesterol e consequentemente na prevenção de um evento cardiovascular [43,51]. Estudos demonstram um alívio dos sintomas vasomotores, com a ingestão destes suplementos [50,51].

A eficácia dos suplementos contendo isoflavonas de soja está diretamente relacionada com a quantidade de genisteína e daidzeína presentes, sendo o efeito terapêutico desses suplementos dependente da dose. Posto isto, as isoflavonas podem produzir diferentes resultados terapêuticos quando administradas isoladamente, em comparação com suplementos que contêm múltiplas formas de isoflavonas [51].

Habitualmente, as isoflavonas de soja são bem toleradas pelo corpo humano, e os possíveis efeitos adversos são raros e leves e passam, maioritariamente, por manifestações gastrointestinais, como inchaço abdominal, flatulência, náuseas ou diarreia [50]. Além disso, a toma destes suplementos pode exercer um efeito protetor contra o cancro da mama [47,49].

Apesar de ainda serem necessários mais estudos e ensaios clínicos que suportem a verdadeira eficácia da suplementação com isoflavonas de soja no tratamento de alguns sintomas das mulheres no pós menopausa, é indiscutível o enorme potencial destes compostos. É ainda importante realçar que a abordagem terapêutica a seguir deve ser individualizada e indicada pelo

médico responsável, consoante as necessidades de cada mulher e o seu quadro clínico. A prática de um estilo de vida saudável, constitui uma estratégia importante e primária no alívio dos sintomas causados pela menopausa.

2.3.3. Atividade 3: Aconselhamento no tratamento com albendazol

Durante o meu tempo na FDM, várias foram as situações em que tive de dispensar o medicamento Zentel, como forma de tratamento ou prevenção da doença e para diferentes membros de uma família, desde crianças a adultos. Sendo que o meu conhecimento em relação a esta terapêutica era limitado e com o objetivo de poder oferecer um aconselhamento mais completo e informado, surgiu a ideia de desenvolver esta atividade.

O albendazol é a substância ativa presente no medicamento Zentel, que está indicado para o tratamento, de curta duração e em dosagem reduzida, de infestações intestinais causadas por determinados helmintas e seres protozoários, ou da larva migrans cutânea. Como tratamento de longa duração e com uma dosagem mais significativa, este medicamento está indicado para tratar infestações sistêmicas, por organismos helmintas [52].

O medicamento Zentel, sujeito a receita médica, existe na forma de comprimido com 400 mg de albendazol, mas também na forma de suspensão oral com 20 mg/ml da mesma substância ativa. A dose a tomar, assim como a duração do tratamento, estão dependentes do parasita responsável pela infestação e da idade e do peso do doente. Zentel pode ser tomado por crianças a partir de 1 ano de idade e deve ser usado com precaução em idosos com idade igual ou superior a 65 anos, principalmente em situações de doença renal ou hepática [52]. Além disso, está contraindicado na gravidez e não é aconselhado na amamentação, devido à falta de evidências científicas sobre a excreção dos metabolitos do albendazol no leite materno e, consequentemente, sobre os potenciais riscos para os lactentes [52,57].

O albendazol é um derivado do benzimidazol, de amplo espectro, com propriedades anti-helmínticas e antiprotozoárias, que tem a capacidade de atuar contra parasitas do intestino e tecidos, cujo o metabolito ativo é o sulfóxido de albendazol [53,54,57]. O seu modo de ação, passa pela inibição da polimerização da tubulina, causando alterações degenerativas no

tegumento e nas células intestinais do verme, reduzindo conseqüentemente a produção energética e culminando na imobilização e morte do parasita [53,54]. Um fator limitante deste medicamento é a sua fraca solubilidade e absorção no corpo humano. Por esta razão, o albendazol deve ser administrado com uma refeição rica em lípidos, de forma a aumentar a sua biodisponibilidade sistémica. No caso de uma infeção intraluminal, a administração de albendazol deve ser feita com o estômago vazio, para otimizar a sua absorção [54,57,59].

Em algumas situações, é aconselhada a co-administração de albendazol com esteróides, como a dexametasona, com o objetivo de aumentar a eficácia do tratamento [54,56,58]. De facto, nos casos em que o parasita tem a capacidade de migrar para o cérebro e se instala uma situação de neurocisticercose (infestação larval pela *Taenia solium*), a associação com corticosteróides demonstra-se benéfica no alívio dos sintomas associados [58,60].

É necessária especial monitorização quando o albendazol é administrado juntamente com medicamentos que interagem com a via do citocromo P450, como o fenobarbital, a fenitoína, ou a carbamazepina, pois as enzimas envolvidas nesta via têm a capacidade de metabolizar o albendazol, podendo reduzir significativamente os seus níveis plasmáticos, e conseqüentemente a sua eficácia [54,55]. Por outro lado, por exemplo o sumo de toranja, sendo um inibidor da CYP450, pode aumentar a concentração e a biodisponibilidade desta substância ativa [54,59].

Os efeitos adversos associados à toma deste medicamento, são cefaleias e enzimas hepáticas elevadas. Para além disso, os doentes podem também apresentar distúrbios gastrointestinais (dor abdominal, náuseas, vômitos), febre e alopecia reversível [57,61,62].

Devido ao seu baixo custo e elevada eficácia, o albendazol é um dos antiparasitários mais usados em todo o mundo. Este medicamento, geralmente, é bem tolerado e apresenta um número reduzido de efeitos adversos. No entanto, algumas situações requerem uma maior monitorização, devido a contraindicações existentes ou possíveis interações farmacológicas. O papel do farmacêutico é imprescindível no aconselhamento de uma toma correta e adequada do medicamento, zelando pela saúde do doente e visando a eficácia da terapêutica.

Parte 2. Temas de desenvolvimento

Tema 1. Inibidores da aromatase no tratamento do cancro da mama

1. Introdução

No decorrer do meu estágio na Farmácia Dias Machado, deparei-me com algumas prescrições de Letrozol e Anastrozol em mulheres pós-menopáusicas, como tratamento do cancro da mama. Estando consciente de que esta doença é altamente frequente, não só entre as mulheres portuguesas, mas também a nível mundial, e de forma a poder prestar um aconselhamento farmacêutico de qualidade e dispensar os medicamentos de forma segura, vi a necessidade de pesquisar mais sobre esta terapêutica e de me informar mais profundamente sobre a utilização de inibidores da aromatase no tratamento do cancro da mama.

2. O cancro da mama

Segundo a Organização Mundial da Saúde, em 2022, 2,3 milhões de mulheres foram diagnosticadas com cancro da mama, tendo sido registadas 670 000 mortes, globalmente. O cancro da mama afeta mulheres por todo o mundo e pode manifestar-se desde a puberdade, apesar de ser mais recorrente com o avanço da idade [63].

O cancro da mama é o carcinoma mais prevalente entre as mulheres, sendo enormemente marcante, não só pela sua gravidade e impacto na saúde, mas também por todo o simbolismo do órgão em questão, que está relacionado com a maternidade e com o empoderamento feminino da mulher [63,64].

A glândula mamária é constituída por lóbulos, onde o leite materno é produzido, por ductos, responsáveis pelo transporte do leite até ao mamilo e por tecido conjuntivo. O cancro da mama pode ser lobular ou ductal, quando as células dos lóbulos ou dos ductos mamários, respetivamente, se encontram danificadas e crescem de forma descontrolada, sendo estes os tipos de carcinomas da mama mais comuns. Uma vez atingindo o sistema linfático, as

células cancerígenas podem proliferar e metastizar noutras partes do corpo [65,66].

Hormonas como o estrogénio e a progesterona, assim como os seus recetores, desempenham um papel fundamental na progressão do cancro da mama e consequentemente na escolha do tratamento a seguir [67,68]. As células cancerígenas podem conter um ou ambos os recetores, que são ativados aquando da ligação com as respectivas hormonas [67,68,77]. Os carcinomas podem apresentar distintas denominações: cancros RE-positivos (RE+), correspondem a tumores positivos para os recetores de estrogénio, enquanto que os que são positivos para os recetores de progesterona, são conhecidos como RP-positivos (RP+) [69,70]. A ativação dos recetores, RE α e RE β , provoca alterações na expressão de genes, o que pode estimular o crescimento celular [67,70]. O subtipo α tem um papel mais ativo na glândula mamária e no útero, além de ser importante para a manutenção da homeostasia e para o correto funcionamento do metabolismo [71,74]. O subtipo β , aparenta ter maior atividade ao nível dos sistemas nervoso e imunitário, tendo a capacidade de poder contra-atacar a proliferação celular descontrolada, promovida pelos RE α , em tecidos da mama e do útero [71].

Entre os diversos subtipos de cancro da mama, o mais frequente nas mulheres, corresponde ao positivo para o recetor de estrogénio, sendo que este é maioritariamente diagnosticado em mulheres pós-menopáusicas [70].

O estrogénio tem a capacidade de estimular o crescimento de cancros RE+ e RP+ e, por esta razão, a diminuição dos níveis desta hormona pode interromper a progressão do cancro ou impedir uma recidiva do mesmo [72,77,80].

3. Tratamento

No caso de cancros da mama positivos para os recetores hormonais, uma opção viável de tratamento é a terapia endócrina, que tem por propósito impedir a ligação do estrogénio e da progesterona aos seus respetivos recetores [84]. Este tipo de tratamento é frequentemente realizado como terapia neoadjuvante, previamente à intervenção cirúrgica, ou como terapia adjuvante, de forma a impedir recaídas, após cirurgia. Usualmente, o

tratamento tem uma duração máxima de 5 anos, exceto em casos em que o seu prolongamento se comprove benéfico para a mulher [79,82,83].

Existem diferentes opções de tratamentos hormonais para o cancro da mama, que passam pelos moduladores seletivos dos recetores de estrogénio (SERMs) ou pelos reguladores negativos dos recetores de estrogénio (SERDs), que atuam bloqueando a ação da hormona, ou então, pelos inibidores da aromatase (IA), sendo que estes últimos impedem a produção de estrogénio, diminuindo assim os níveis circulantes no corpo [70]. O SERM e o SERD, mais frequentemente utilizados na terapêutica, são o Tamoxifeno e o Fulvestrant, respetivamente [73].

4. Terapêutica com inibidores da aromatase

4.1. Aromatase

A aromatase constitui um complexo enzimático pertencente à superfamília da citocromo P450 [68,76]. Esta é uma hemoproteína codificada pelo gene CYP19A1 que, pela aromatização do anel A de precursores androgénicos (como a testosterona e a androstenediona), catalisa a biossíntese dos estrogénios (como o estradiol e a estrona), através de um mecanismo reacional (figura 1), com o intermediário de moléculas de oxigénio e da NADPH-citocromo P450 redutase. O estradiol é o estrogénio biossintetizado mais potente [70,73,75,78].

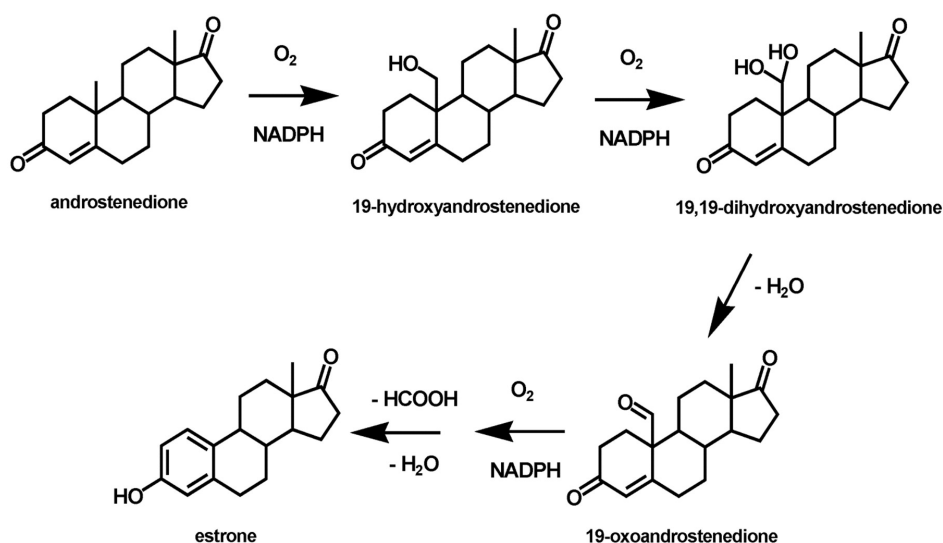


Figura 1. Mecanismo reacional da biossíntese de estrogénio, a partir da aromatase (retirada de 74)

Esta enzima encontra-se localizada no retículo endoplasmático de células produtoras de estrogénio, e está presente em maior quantidade nos ovários das mulheres em período fértil, na placenta de gestantes e no tecido adiposo periférico de mulheres pós-menopáusicas e dos homens [68,74]. Para além disso, a aromatase constitui uma fonte de estrogénio para o tumor, dado que as células cancerígenas mamárias demonstram atividade desta enzima [74,76].

Sendo que nas mulheres pós-menopáusicas, esta conversão constitui a maior fonte de estrogénios, faz sentido que os inibidores da aromatase sejam uma escolha de primeira linha no tratamento do cancro da mama [73,75,76].

4.2. Inibidores da aromatase

Os IA, têm por função inibir ou inativar esta enzima, bloqueando assim a conversão de androgénio, levando a uma diminuição dos níveis de estrogénio e, consequentemente, a uma redução da proliferação das células cancerígenas mediada por esta hormona, em câncros da mama RE+ [76,80].

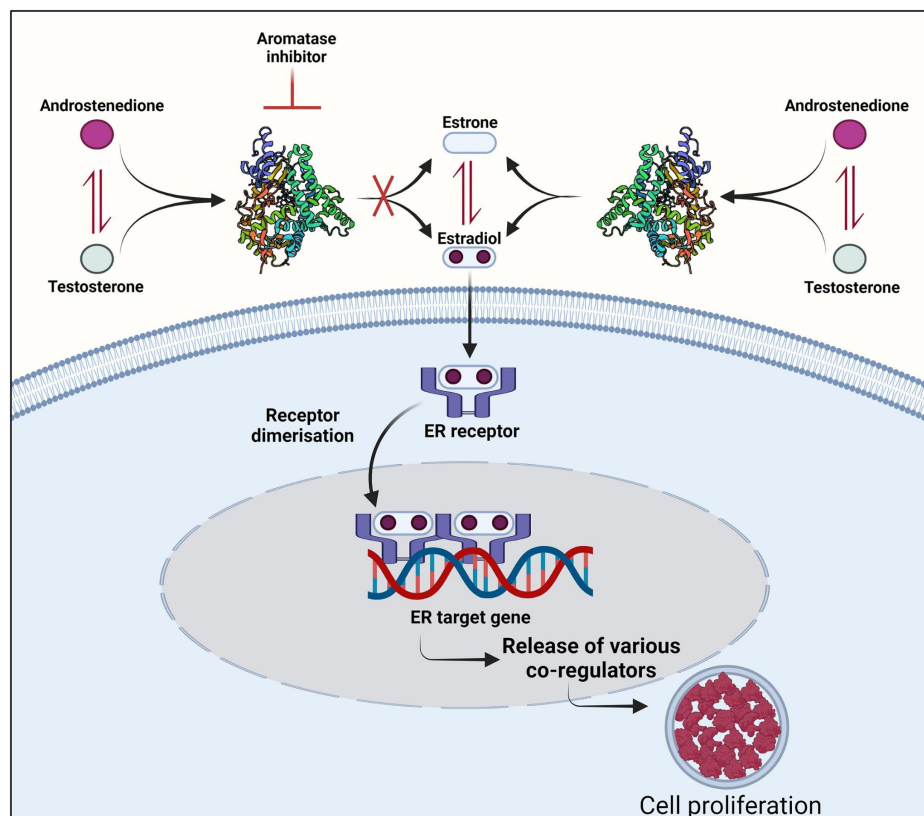


Figura 2. Mecanismo de ação dos inibidores da aromatase (retirada de 80)

O estradiol sintetizado, pelo intermediário da aromatase e dos precursores androgénicos, liga-se ao RE, despoletando uma série de co-reguladores capazes de promover a proliferação celular, que é responsável pelo desenvolvimento do carcinoma [80]. Os inibidores da aromatase, intervêm de forma a inibir este processo (figura 2).

Estes inibidores dividem-se em dois subtipos, de acordo com a sua estrutura química: os esteróides (tipo 1) e os não-esteróides (tipo 2) [75,80,81]. Os inibidores do tipo 1, competem com o substrato natural da aromatase (a androstenediona), formando uma ligação covalente com o local ativo, o que resulta numa inibição irreversível da enzima [75,89]. Estes esteróides são conotados de *inibidores suicidas*, devido ao facto de, após inativação da enzima, eles serem degradados por proteossomas [74,75,81]. Por outro lado, os inibidores não-esteróides, ligam-se de forma não-covalente e reversível ao grupo heme da aromatase, saturando o seu local ativo [73,89]. Desta forma, os inibidores do tipo 2 promovem uma inibição reversível da enzima [75,81].

Os IA podem também ser agrupados em três gerações diferentes, denominadas cronologicamente segundo a sua descoberta clínica. No entanto, nos dias de hoje, apenas são de interesse terapêutico os de terceira geração (exemestano, anastrozol e letrozol) [80,82].

A escolha deste tratamento endócrino é mais frequente em mulheres na pós-menopausa, pois, nesta fase, os ovários já produzem uma quantidade de aromatase controlável pelos seus inibidores, o que não acontece em mulheres na pré-menopausa [68,81,83]. A inibição da aromatase em mulheres pré-menopáusicas, culmina numa secreção de gonadotrofinas, que vai estimular a produção ovariana de estrogénios [83]. Por esta razão, os IA têm também sido muito utilizados na indução da ovulação em mulheres durante o seu período fértil, com o objetivo de preservar a sua fertilidade [81].

4.3. IA de terceira geração

Atualmente, as opções terapêuticas de primeira linha, para mulheres na pós-menopausa nos estadios iniciais do cancro da mama, mas também como terapia adjuvante em tumores já avançados, são a terceira geração de IA, nomeadamente: o esteróide exemestano, que resulta de modificações estruturais da androstenediona, e os não-esteróides anastrozol e letrozol, que

derivam do imidazol. As respetivas estruturas, podem ser observadas na figura 3 [70,75,82].

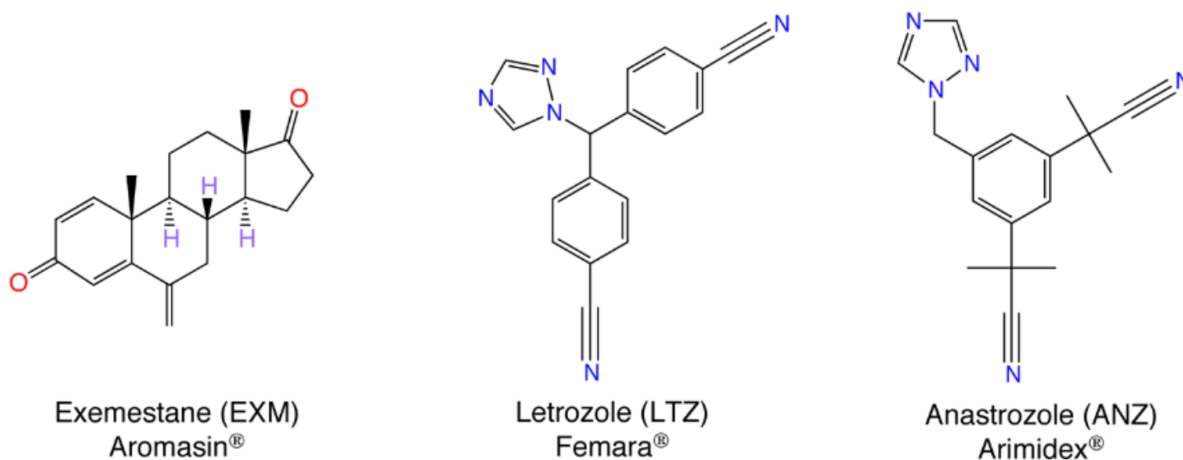


Figura 3. Estrutura química dos inibidores da aromatase de terceira geração (retirada de 77)

Os IA de terceira geração, que foram projetados para combater os tumores RE+, são compostos de grande eficácia e especificidade, que possuem uma toxicidade reduzida [68,84].

A estrutura do exemestano lembra os androgénios, tendo a capacidade de interagir com os RE e atuar como um agonista fraco, capaz de promover a degradação da aromatase [68].

5. Esquema terapêutico

A terapia endócrina adjuvante com IA para o tratamento do cancro da mama RE+ e RP+, demonstra-se eficiente, apresentando um benefício consistente na probabilidade de sobrevivência dos doentes e na redução de potenciais recorrências [67,92].

As indicações terapêuticas dos IA de terceira geração, são específicas consoante o medicamento e o estadio do tumor, sendo que independente da escolha terapêutica, o estado de menopausa deve ser confirmado, previamente a dar início ao tratamento.

Na pós-menopausa, a indicação terapêutica do letrozol é de 2,5 mg, uma vez por dia, sendo que em situações em que o cancro da mama formou metástases

ou se encontra num estadio já avançado, o tratamento deve ser mantido até que a progressão do tumor seja comprovada [85]. Na terapia adjuvante, o tratamento com letrozol deve ser mantido por um período de 5 anos, ou até que ocorra uma recidiva do tumor. Na terapia adjuvante, também pode ser considerada uma abordagem de tratamento sequencial, com a toma de letrozol durante 2 ou 3 anos, após a toma de tamoxifeno durante os primeiros anos de tratamento, de forma a perfazer um total de pelo menos 5 anos de terapia hormonal adjuvante [67,79,84,85,92]. Se a resposta não for satisfatória, o tratamento com este medicamento deve ser interrompido e outras opções de tratamento discutidas com a paciente [85].

No que diz respeito ao anastrozol, deve ser tomado 1 comprimido de 1 mg por dia, por um período de 5 anos ou ser considerado um tratamento sequencial com tamoxifeno [67,79,84,86,92].

Por último, no caso do exemestano, está indicada a toma de 1 comprimido de 25 mg por dia [67,87]. Em situações em que o tumor já esteja avançado, a indicação de tratamento sequencial é análoga à mencionada anteriormente para o letrozol [84,87,92].

Os benefícios da extensão da terapêutica endócrina adjuvante após 5 anos, devem ser avaliados e pesados, em relação aos potenciais efeitos adversos.

6. Efeitos indesejados dos IA

Ainda que a eficácia destes compostos continue a ser demonstrada, o seu uso prolongado está relacionado com alguns efeitos adversos. A deficiência de estrogénio está associada a diversos sintomas e patologias, suscetíveis de provocar efeitos indesejados [73]. Alguns dos sintomas mais frequentes, que podem estar associados à menopausa, incluem ondas de calor, alterações de humor, artralgia, sintomas vasomotores e musculoesqueléticos, disfunção sexual e problemas cardiovasculares, ou problemas ao nível dos ossos [73,75,76,92]. O facto destes compostos induzirem uma diminuição dos níveis de estrogénio, pode levar a uma redução da densidade mineral óssea, podendo aumentar o risco de fraturas ou osteoporose [76,82,93]. No entanto,

este efeito dos IA pode ser atenuado pela sua associação com bifosfonatos [73,92,94].

A utilização dos IA de terceira geração na gravidez ou durante a amamentação, não é recomendada. Estudos em animais, evidenciaram o seu potencial teratogénico, pois a administração destes medicamentos durante a gravidez pode provocar malformações congénitas [90,91]. Atualmente, desconhece-se se estes inibidores são excretados no leite materno, e portanto, não pode ser excluído um potencial risco [23-25]. Para além disso, ensaios clínicos em animais revelaram toxicidade reprodutiva e, por esta razão, a toma de anastrozol, exemestano ou letrozol, está contraindicada durante a gravidez e a amamentação [85-87]. Estes medicamentos estão também contraindicados no caso de hipersensibilidade às respectivas substâncias ativas [76,85-87].

7. Resistência à terapia endócrina

O prolongamento do tratamento com estes inibidores ou com anti-estrogénios, constitui uma preocupação de vir a ocorrer resistência endócrina, que pode ser responsável pelo reaparecimento do tumor [73,90].

A resistência aos inibidores da aromatase está dividida em dois tipos: resistência primária ou resistência *de novo*, e resistência secundária, também conhecida como resistência adquirida [75,88]. As mais recentes guidelines dos consensos internacionais sobre o cancro da mama avançado, descrevem a resistência primária como uma recidiva que ocorre durante os primeiros 2 anos de terapia endócrina adjuvante ou a progressão da doença durante os primeiros 6 meses de terapia endócrina como tratamento de primeira linha, o que significa que não há uma resposta inicial do tumor à terapia [88]. A resistência endócrina secundária, define-se como uma resistência adquirida após 2 anos de terapia endócrina, ou seja, o tumor RE+, numa fase inicial, responde bem à terapia, mas, mais tarde, torna-se resistente e pode haver uma nova progressão da doença após pelo menos 6 meses deste tratamento como escolha de primeira linha para cancros da mama em estadios avançados [88,90].

Apesar do sucesso da terapia, principalmente numa fase inicial, doentes que sofrem de cancro da mama metastático podem ver o tumor progredir, além de

que, alguns pacientes com tumores em estadio inicial não respondem bem à terapêutica [13].

A falta de evidência científica relativamente à resistência cruzada entre os diferentes IA, insinua a existência de mecanismos de resistência independentes, embora estas descobertas não sejam todavia elucidativas [75,95]. Alguns dos mecanismos conhecidos, passíveis de culminar em resistência endócrina adquirida, incluem mutações nos recetores de estrogénio, em particular no recetor de estrogénio 1 (ESR1), alterações no controlo do ciclo celular, mecanismos de resistência de cada IA de terceira geração, entre outros [75,90,95,96].

8. Conclusão

Cancros da mama RE+ todavia acarretam um risco elevado de uma recorrência tardia, apesar de 5 anos de terapia endócrina adjuvante. Múltiplos estudos têm demonstrado que prolongando esta terapia, o risco de uma recidiva diminui.

No entanto, a extensão da duração do tratamento está associada a alguns efeitos indesejados, que podem afetar significativamente a qualidade de vida da doente ou levar ao desenvolvimento de novos problemas de saúde. Por esta razão, a via terapêutica a seguir deve ser sempre individualizada e o médico deve ter em consideração a biologia do tumor e se a mulher se encontra ou não na menopausa, aquando da escolha do tratamento mais adequado, tendo em conta a produção ovariana de estrogénio.

Ainda que a terceira geração de IA seja bastante eficaz e específica, o desenvolvimento de resistência a estes inibidores, pode provocar uma recaída dos tumores mamários RE+, sendo esta, atualmente, a maior preocupação no combate ao cancro da mama.

Tema 2. Dermatofitose: uma infecção fúngica comum e contagiosa

1. Introdução

As dermatofitoses, ou tinhas, são infecções fúngicas bastante comuns e transmissíveis que apesar de não constituírem um ataque significativo à saúde, podem provocar uma sensação de desconforto e impactar consideravelmente a qualidade de vida das pessoas afetadas.

Foram alguns os casos, de mais do que um tipo destas micoses, com os quais fui confrontada ao balcão da farmácia, durante os meses em que lá estive. Ainda que em algumas situações o diagnóstico e a escolha do tratamento mais adequado deva ser feito por um médico dermatologista, existe uma série de medidas não farmacológicas e antifúngicos não sujeitos a receita médica que podem e devem ser aconselhados por um farmacêutico de modo a atenuar e prevenir este tipo de infeções.

Sendo que algumas destas micoses são situações recorrentes ao balcão de uma farmácia comunitária, achei pertinente a preparação de uma formação interna, com recurso a uma apresentação PowerPoint (Anexo 2), sobre as dermatofitoses, a fim de relembrar e aprofundar os conhecimentos da equipa da farmácia sobre esta temática e promover um atendimento mais completo ao utente.

2. O que são dermatofitoses?

As dermatofitoses, mais popularmente conhecidas como tinhas ou *tinea*, correspondem a um tipo de micose. São infeções superficiais e frequentes, causadas por fungos dermatófitos e que podem afetar tanto humanos como animais. Estes dermatófitos alimentam-se de queratina, uma proteína fibrosa encontrada na pele, cabelo e unhas [97]. Os géneros mais comuns destes fungos, passíveis de causar infeção, são o *Trichophyton*, *Microsporum* e *Epidermophyton* [98,117]. Estas infeções fúngicas são contagiosas e podem ser transmitidas pelo contacto com pessoas, objetos ou solo contaminados, além de terem também um carácter zoonótico [98,101].

3. Fungos dermatófitos

Os fungos dermatófitos são fungos filamentosos, que usam a queratina para se desenvolverem e que apresentam maior afinidade por zonas quentes e húmidas. Podem ser classificados como antropofílicos, zoofílicos ou geofílicos, de acordo com o seu habitat natural, que pode ser humano, animal ou o solo, respetivamente [98,101,102].

A capacidade destes fungos de degradar a queratina, está relacionada com a sua produção de enzimas queratinolíticas, incluindo proteases e peptidases, que constituem importantes fatores de virulência [101-103,111]. A queratina presente no estrato córneo da epiderme, nas unhas e no cabelo, constitui a principal estrutura alvo para o desenvolvimento e proliferação do fungo dermatófito. Esta é uma proteína fibrosa que é degradada via queratinases [112,114,116].

O período de incubação para a instalação da infeção fúngica no tecido cutâneo humano, é habitualmente de 1 a 2 semanas, sendo que condições de calor e de humidade, constituem fatores que favorecem o desenvolvimento da dermatofitose [101,102].

Os agentes dermatófitos mais prevalentes, responsáveis pelas dermatofitoses nos humanos, são o *Trichophyton rubrum* (*T. rubrum*), o *T. interdigitale*, o *T. mentagrophytes* e o *Microsporum canis* (*M. canis*), destacando-se o *T. rubrum*, um fungo antropofílico, como causador de uma maior percentagem de dermatofitoses na Europa e a nível mundial [102,104,112].

4. Epidemiologia

Este tipo de infeções cutâneas apresentam uma distribuição mundial, com uma maior incidência nas zonas tropicais, devido a fatores ambientais como temperaturas elevadas e uma maior percentagem de humidade. Em muitos casos, estão associadas a países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, por fatores de risco, como baixas condições socio-económicas e consequentemente uma maior falta de higiene [99,101,102]. A prevalência das diferentes dermatofitoses tem vindo a aumentar nos últimos anos, um facto que se pode justificar pelo aumento da migração, do turismo, pelas mudanças nas situações socio-económicas da população, entre outros fatores [101,102].

As dermatofitoses já são infecções conhecidas na natureza há bastante tempo e fatores genéticos ou doenças, como por exemplo a diabetes ou VIH, que comprometem a imunidade dos indivíduos, constituem fatores que os vulnerabilizam e predispõem para a infecção, para além do contacto próximo com animais [99,101].

As infeções podem ocorrer em ambos os géneros e a diferentes idades [101]. As mais comuns nas crianças são a tinha do corpo e do couro cabeludo, enquanto que os adolescentes e adultos têm uma maior probabilidade de desenvolver dermatofitoses na região inguinal, nos pés e nas unhas [100].

5. Tipos mais comuns de dermatofitoses

Os diferentes tipos de tinhas, têm distintas denominações, usualmente em latim, consoante o local anatómico onde se encontra a infeção. Como se pode ver na figura 3, as áreas que podem ser afetadas por estes fungos são o couro cabeludo (*tinea capitis*), a cara (*tinea faciei*), a barba (*tinea barbae*), o corpo (*tinea corporis*), as mãos (*tinea manuum*), os pés (*tinea pedis*), as unhas (*tinea unguium*) e a região inguinal (*tinea cruris*) [98,100].

Um tipo de tinha pode ser causado por uma única espécie de dermatófito ou, em alguns casos, por várias. Para além disso, uma só espécie destes fungos pode ser responsável por diferentes tipos de dermatofitoses [101].

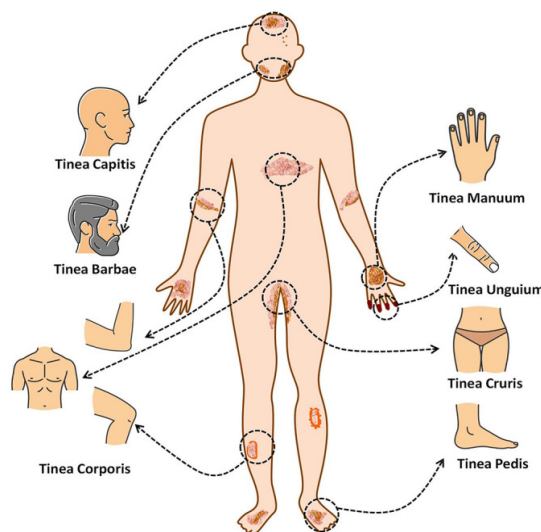


Figura 4. Tipos de dermatofitoses no humano, de acordo com a localização anatómica da infeção (retirada de 102)

5.1. *Tinea capitis*

Tinea capitis é uma dermatofitose do couro cabeludo, com uma maior prevalência na população pediátrica, que é causada maioritariamente por espécies dos fungos *Trichophyton* (*T. mentagrophytes*) e *Microsporum* (*M. canis*) [106,107,109,115].

Esta forma de dermatofitose apresenta-se com o desenvolvimento de alopecia, descamação do couro cabeludo, prurido e o aparecimento de manchas vermelhas e escamosas ou pontos negros. A forma mais severa da doença é denominada de quérion, e caracteriza-se por uma massa dolorosa e inflamada no couro cabeludo que, por vezes, pode secretar pus e apresentar linfadenopatia (figura 5). O desenvolvimento desta inflamação corresponde a uma resposta imunológica do organismo ao fungo, que muitas vezes é mal diagnosticada e confundida com uma infeção bacteriana secundária. No caso de uma segunda infeção, é comum a presença de crostas cobrindo a massa inflamada [106-109]. Esta infeção é frequentemente assintomática e não diagnosticada numa fase inicial, o que leva a um rápido contágio com contactos próximos [117,118].

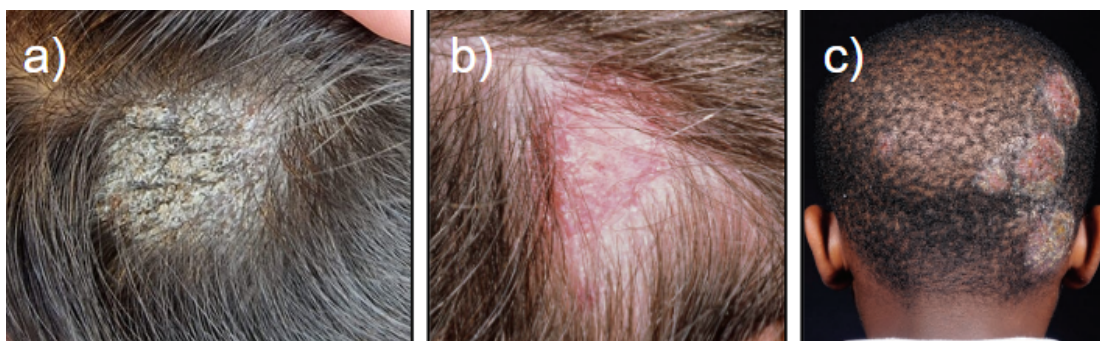


Figura 5. a) e b) Manifestação da infeção *Tinea capitis* (retiradas de 106 e 111, respetivamente). c) *Tinea capitis*, que resultou em múltiplos quérion (retirada de 105)

O objetivo do tratamento, é a eliminação do fungo e consequentemente o alívio dos sintomas, reduzindo a transmissão e evitando a formação de cicatriz na pele lesada [109]. A *tinea capitis* deve ser tratada com antifúngicos orais, pois os tópicos não têm a capacidade de penetrar o suficiente no couro cabelo para serem capazes de resolver a infeção [107,110]. Apesar disto, os agentes tópicos devem todavia ser usados, com o objetivo de diminuir a disseminação do fungo e a duração da toma dos medicamentos sistémicos [109,110].

5.2. *Tinea faciei* e *tinea barbae*

A *tinea faciei* é uma infecção nas zonas sem pêlo da cara, que pode ocorrer a qualquer idade, tendo alguns picos durante a infância e na vida adulta, mas sendo mais frequentemente diagnosticada em crianças (figura 6) [119-121]. Esta tem origem numa transmissão animal-humano, sendo que os agentes causadores mais comuns incluem espécies de *Trichophyton* ou *Microsporum*, e tendo sido identificada com mais frequência no sexo feminino [119,122]. No entanto, pelo facto das infeções faciais por dermatófitos em homens serem diagnosticadas como *tinea barbae*, enquanto que nas mulheres serem *tinea faciei*, não se pode afirmar sem sombra de dúvida o género mais afetado por esta infeção [121]. O diagnóstico diferencial com outras dermatoses, como lúpus eritematoso ou rosácea, nem sempre é simples, o que leva ao tratamento erróneo destas lesões, por exemplo, com esteróides tópicos, podendo consequentemente alterar a aparência clínica da infeção (*tinea incognito*) [121-123].

A *tinea da barba* é um tipo raro de dermatofitose que afeta os folículos capilares presentes, principalmente, na zona da barba, mas também do bigode, fazendo com que esta afete, em larga escala, o sexo masculino [113]. Os fungos dermatófitos zoofílicos, constituem os agentes etiológicos mais frequentes a causar este tipo de infeção, apesar de também existirem alguns casos raros, em que o agente patogénico é antropofílico, nomeadamente o *Trichophyton rubrum*. Nestes casos, a transmissão acontece, maioritariamente, em barbeiros, por razões de falta de higiene [113,116]. Esta infeção pode-se manifestar pela aparição de placas inflamatórias, com produção de uma erupção pustulosa com crosta ou formação de quérion (figura 6) [116,117].



Figura 6. a) Manifestação da *Tinea faciei* numa criança (retirada de 121). **b)** Manifestação da *Tinea barbae* (retirada de 113)

5.3. *Tinea corporis* e *tinea cruris*

Tinea corporis é uma infecção fúngica que afeta o tronco e os membros superiores e inferiores do corpo humano, enquanto que a *tinea cruris* é responsável por infecções mais localizadas na zona das virilhas, na zona genital, nádegas e coxas [116,125]. Estas dermatofitoses caracterizam-se por erupções cutâneas pruriginosas, com uma borda escamosa que envolve pequenas pústulas e vesículas (figura 7). Estas manchas podem apresentar vários tamanhos e encontram-se distribuídas de forma assimétrica nestas áreas do corpo [100,117,126].



Figura 7. Manifestação da *Tinea corporis* e *Tinea cruris* (retirada de 117)

Estudos demonstraram que *Trichophyton* é a espécie que mais frequentemente causa estas tinhas, em particular o *T. rubrum* e o *T. mentagrophytes*, embora tenham sido detectados alguns casos em que o agente causador era uma espécie rara de *Microsporum* [124-126]. A tinha corporal é mais comum nas crianças e nos jovens adultos, enquanto que a tinha da região inguinal é mais prevalente entre homens adultos [100,117].

5.4. *Tinea unguium*, *tinea manuum* e *tinea pedis*

Tinea unguium, *manuum* e *pedis* correspondem a infecções por fungos dermatófitos nas unhas, mãos e pés, respetivamente. É comum que a infecção fúngica nas unhas dos pés seja secundária à *tinea pedis*, enquanto que, quando a infecção se desenvolve nas unhas das mãos, pode ser consequência de uma *tinea manuum*, *tinea capitis* ou *tinea corporis* [127,129]. Da mesma

forma, a *tinea unguium*, pode ser responsável pelo desenvolvimento de uma infecção fúngica nas mãos ou nos pés.

A tinha das unhas, mais vulgarmente denominada onicomicose (infecção fúngica das unhas), pode envolver uma ou mais unhas das mãos e/ou dos pés. O dermatófito mais propenso a causar este tipo de infecção é o antropofílico *T. rubrum* [127-129]. A *tinea unguium* é um dos tipos de dermatofitose mais ativos na população, sendo frequentemente detetada nos homens adultos e entre os mais idosos, estes últimos, muito provavelmente devido ao facto de serem pessoas imunocomprometidas e mais suscetíveis a infeções [100,127,130].

Alguns dos fatores responsáveis pelo desenvolvimento desta doença, incluem calçado apertado e pouco respirável, traumas repetidos nas unhas, comorbilidades, como problemas na circulação periférica ou diabetes, e a presença de outras condições, como psoríase ungueal. As lesões nas unhas causam desconforto, e em muitas situações vergonha, para além de constituírem um reservatório para fungos que posteriormente podem alastrar para outras zonas do corpo, nomeadamente para as mãos ou pés [127,129]. A onicomicose é mais recorrente nas unhas dos pés, sendo uma infecção fúngica superficial difícil de tratar, devido a uma extensa duração do tratamento (que pode ser superior a 1 ano) e ao risco de recorrência do fungo [128]. De acordo com a área da unha infetada, a tinha das unhas pode ter diferentes denominações, sendo que a onicomicose subungueal distal-lateral, constitui o tipo mais comum. Neste caso, como se pode observar na figura 8, o fungo alastra-se do lado distal em direção ao proximal, a partir da pele circundante e através da zona inferior da placa ungueal, e caracteriza-se por uma coloração amarelada e pelo desenvolvimento de hiperqueratose subungueal [129,130].



Figura 8. Onicomicose subungueal distal-lateral (retirada de 129)

A *tinea manuum* é uma micose cutânea causada pelo *T. rubrum*, que se pode desenvolver nas costas ou na palma da mão, ou nos espaços entre os dedos. Esta é considerada uma infeção pouco comum e, por esta razão, os dados atualmente disponíveis são limitados.

A tinha das mãos está frequentemente associada a outras dermatofitoses, como a *tinea pedis* ou a *tinea unguium*, devido ao fácil contacto com zonas do corpo infectadas e à fácil propagação destes fungos. Geralmente, manifesta-se pelo aparecimento de vesículas eritematosas secas e escamosas nas mãos, podendo surgir pequenas fissuras (figura 9) [115,116,131,132]. Estas são lesões dolorosas e incomodativas, que afetam consideravelmente o dia-a-dia das pessoas portadoras desta infeção fúngica.



Figura 9. Manifestação clínica da *tinea manuum* (retirada de 115)

Tinea pedis, mais popularmente conhecida como “pé de atleta” é o tipo mais comum de dermatofitose, começando a aparecer na adolescência e durante a vida adulta e vendo a sua prevalência aumentar com a idade. À semelhança das *tineas* mencionadas anteriormente, o agente causador principal desta infeção, é o *Trichophyton rubrum*, entre outras espécies deste género [131,133]. A transmissão pode ocorrer pelo contacto próximo com pessoas infetadas, ou indiretamente, através de pertences contaminados, como meias ou calçado. O uso prolongado de calçado obstrutivo e a hiperidrose na zona dos pés, promovem um ambiente húmido e quente, propício ao desenvolvimento do fungo. Esta infeção fúngica é bastante recorrente entre atletas, pessoas em instituições de cuidados prolongados ou até mesmo sem-abrigo, devido ao facto de haver uma maior probabilidade de andarem

descalços em pavimentos públicos e movimentados, como piscinas ou balneários [100,133].

A tinea dos pés pode ser classificada em quatro tipos distintos: *tinea pedis* interdigital, *tinea pedis* hiperqueratósica (tipo mocassim), *tinea pedis* vesiculobolhosa (inflamatória), e *tinea pedis* ulcerativa (figura 10). As manifestações clínicas da *tinea pedis* interdigital, envolvem eritema e descamação da pele nos espaços entre os dedos, frequentemente com o desenvolvimento de fissuras, que podem ser dolorosas e causar uma sensação de calor e prurido. Este tipo é o mais prevalente do “pé de atleta”. A *tinea pedis* hiperqueratósica, é o segundo tipo mais comum de dermatofitose nos pés e caracteriza-se por manchas escamosas esbranquiçadas, eritematosas e pruriginosas ao longo da zona lateral e plantar do pé, assim como no calcanhar. Por último, a *tinea pedis* inflamatória, manifesta-se pelo aparecimento de erupções associadas a vermelhidão, comichão e ardor, com pequenas bolhas inflamatórias no peito e planta dos pés. A *tinea pedis* ulcerativa, é a manifestação menos comum desta infecção fúngica, e está associada ao desenvolvimento de úlceras e lesões mais graves, que geralmente começam entre os dedos e que se podem alastrar para outras áreas dos pés. Esta manifestação é um pouco mais complicada de tratar e está muitas vezes ligada a uma infecção bacteriana secundária [131-135].

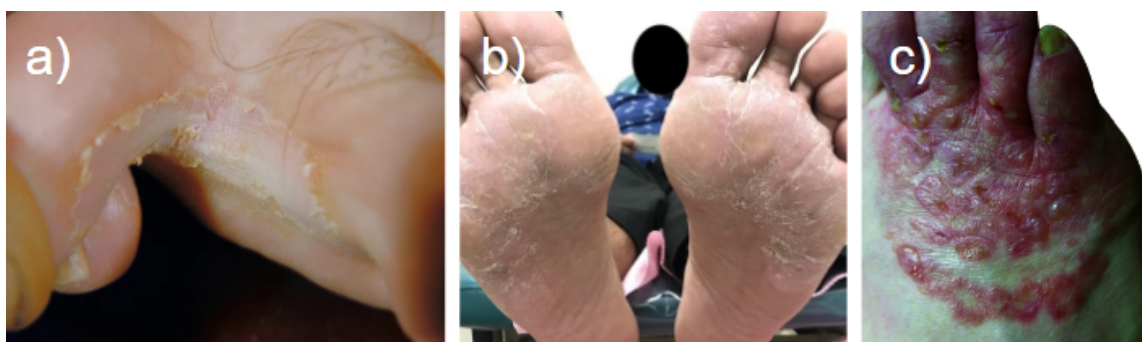


Figura 10. a) Manifestação clínica da *tinea pedis* interdigital (retirada de 131). b) Manifestação clínica da *tinea pedis* hiperqueratósica (retirada de 134). c) Manifestação clínica da *tinea pedis* inflamatória (retirada de 133)

6. Tratamento

A dermatofitose representa um ataque à saúde pública, muitas vezes impactando de forma significativa a qualidade de vida dos doentes, devido às manifestações cutâneas da infecção, nas diferentes partes do corpo. Devido à resistência e lenta progressão dos fungos dermatófitos, o tratamento das dermatofitoses pode ser longo e difícil. Para dar início à terapêutica, é indispensável um correto diagnóstico da infecção, e ter em consideração as possíveis comorbilidades do doente e interações medicamentosas, a sua idade e a probabilidade de cumprir com o tratamento na sua totalidade [136].

Usualmente, a via terapêutica escolhida para a resolução das dermatofitoses inclui medicamentos antifúngicos orais e tópicos, e depende do agente infeccioso, da localização e da gravidade das lesões. Os antifúngicos tópicos (pomadas, cremes, champôs, vernizes) são recomendados para tratar infecções mais localizadas e ligeiras, enquanto que as formulações orais são mais indicadas quando a dermatofitose é mais extensa, persistente e complicada, e quando os tópicos não são suficientes para tratar a infecção [98,136]. A combinação de ambas as formas farmacêuticas mencionadas, pode ser uma opção que visa um resultado clínico mais rápido e eficaz [98].

Os agentes antifúngicos podem ser divididos em diferentes classes, consoante a sua estrutura química e o seu mecanismo de ação. Entre os vários antifúngicos no mercado, os mais comuns para o tratamento de dermatofitoses incluem a classe dos azóis e das alilaminas e o ciclopirox. A griseofulvina, que já não é utilizada a nível nacional, mantém-se uma opção terapêutica comum noutros países [100,102,124,137-139].

O grupo dos azóis, nomeadamente os imidazóis (miconazol, cetoconazol) e os triazóis (itraconazol, fluconazol), são inibidores não competitivos da lanosterol 14- α -desmetilase, uma enzima da família da citocromo P450, que está envolvida na síntese de ergosterol, um componente celular essencial da membrana do fungo. Desta forma, a membrana celular fúngica vai ficar comprometida, levando à perda de componentes essenciais e eventual lise celular e morte do fungo (atividade fungicida) [137,138,146].

As alilaminas, em particular a terbinafina, impedem a ação da enzima esqualeno-epoxidase, que é responsável pela conversão de esqualeno a lanosterol, um precursor da biossíntese do ergosterol. Esta inibição da

produção de ergosterol, acompanhada por uma acumulação de esqualeno na célula, resulta numa membrana celular fragilizada e numa deficiente atividade fúngica [137,138,140,141,146].

O ciclopirox, é um medicamento antifúngico tópico, de largo espectro, de dispensa exclusiva em farmácia. É um agente quelante dos catiões polivalentes (Fe^{3+} , Al^{3+}), que vai interferir com as enzimas dependentes de metais e desestabilizar os processos celulares do fungo [137,142-144].

A griseofulvina, é um inibidor mitótico que, ao ligar-se à tubulina, impede a normal formação dos microtúbulos, e consequentemente do fuso mitótico, que é essencial para a divisão celular. Por esta razão e ao contrário dos anteriores, este composto apresenta uma atividade exclusivamente fungistática, pois é capaz de inibir o crescimento e reprodução do fungo, sem o eliminar [137,138,146].

Nos últimos anos, tem sido cada vez mais reportada e estudada a resistência dos dermatófitos aos medicamentos antifúngicos. O facto dos tratamentos serem geralmente de longa duração e de reincidências serem frequentes, leva ao desenvolvimento de resistências e de prolongados efeitos adversos que possam ocorrer. Isto torna as infeções mais difíceis de tratar e o processo mais penoso. Nestas situações, podem ser recomendadas combinações de antifúngicos, na tentativa de combater este problema. Alternativas continuam a ser investigadas, com o objetivo de obter melhores resultados terapêuticos e ultrapassar as limitações dos tratamentos atuais para a dermatofitose [98,102,131,145,146].

7. Medidas de prevenção

O papel do farmacêutico passa muitas vezes pelo aconselhamento, não só em relação à toma dos medicamentos, mas também na prevenção ou disseminação da doença.

No caso das dermatofitoses, algumas medidas de higiene que podem ser adotadas pelos utentes para prevenir a infeção e/ou evitar a transmissão, passam pelo uso de roupas de algodão e calçado não oclusivo, evitar a partilha de determinados pertences, como roupa de cama, meias, chinelos, ou chapéus e ter o cuidado de lavar e secar devidamente a roupa, antes de a reutilizar.

Sendo que estas infeções são altamente contagiosas, é também muito importante evitar andar descalço em locais públicos, tentar manter as unhas (principalmente dos pés) curtas e arejar frequentemente o calçado. Outras estratégias incluem o uso profilático de pós ou sprays absorventes/anti-transpirantes ou antifúngicos, por exemplo, nos pés ou nos sapatos [98,100,118,125,127,130,134].

8. Conclusão

Dado que todos os tipos de dermatofitoses são contagiosos e facilmente propagados, e sendo que este é um problema de saúde pública bastante comum em várias áreas do globo, é de extrema importância que os profissionais de saúde estejam devidamente informados e aptos a intervir, com o objetivo de travar a propagação e atenuar os sintomas da infeção.

A espécie de fungos dermatófitos que mais frequentemente causa infeção em humanos, é o *Trichophyton rubrum*, sendo que os tipos de dermatofitoses mais recorrentemente reportados são as onicomicoses ou a *tinea pedis*. As dermatofitoses devem ter um diagnóstico laboratorial. As manifestações clínicas podem ir de leves a graves e o seu tratamento passa, maioritariamente, pelos antifúngicos tópicos e/ou orais. O diagnóstico diferencial, pode não ser evidente e o tratamento é, geralmente, demorado.

Pacientes com um sistema imunológico deprimido ou portadores de comorbilidades graves, são mais propensos a vir a desenvolver algum tipo de dermatofitose e, por esta razão, devem ter especial cuidado e cumprir as medidas de prevenção necessárias.

Uma grande preocupação das infeções fúngicas por dermatófitos é o desenvolvimento de resistência aos medicamentos antifúngicos. Este facto, leva a uma necessidade de atualização das opções de tratamento e a um maior conhecimento dos mecanismos por detrás da resistência destes fungos.

Conclusão global

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade do Porto, termina com a realização de um estágio curricular de apenas seis meses, dividido entre a farmácia comunitária e a farmácia hospitalar e que permite aos estudantes um primeiro contacto com o mundo profissional. É nesta altura, que os alunos têm a oportunidade de pôr em prática os conhecimentos adquiridos ao longo do curso, mas essencialmente de absorver todo um conjunto de novas competências e conhecimentos, essenciais para o futuro exercício de sucesso da profissão farmacêutica.

Foram meses muito desafiantes e intensos, mas imensamente gratificantes, pois tenho a sorte de poder afirmar que tive uma experiência incrível em ambos os locais de estágio, onde presenciei o contacto direto com os utentes e a constante dedicação dos profissionais com quem tive o privilégio de trabalhar.

O estágio no Hospital de Santa Marina foi um grande desafio, não só pela significativa barreira linguística, mas também pelas funções de extrema importância e responsabilidade que um farmacêutico hospitalar desempenha, no acesso dos doentes à terapêutica correta e na gestão dos medicamentos disponíveis. Foi muito interessante experienciar o funcionamento desta área fora do país, onde a realidade é outra e o sistema de saúde é diferente.

Por outro lado, na farmácia comunitária, tive a oportunidade de presenciar o contacto direto dos farmacêuticos com o público, estes que são um elemento vital, quando se trata da educação em saúde, da adesão à terapêutica, assim como, do aconselhamento primário na prevenção e monitorização de doenças. Estes profissionais, que se preocupam com a sua formação e atualização dos seus conhecimentos, são cada vez mais valorizados pelos utentes e destacam-se pela sua capacidade em ouvir o outro e atender às suas necessidades, de uma forma mais imediata.

Termino este belo percurso com um sentimento de dever cumprido, sabendo que dei o meu melhor e na certeza de que fiz a escolha certa. O estágio curricular foi crucial para o meu crescimento enquanto pessoa e enquanto futura farmacêutica, permitindo-me realmente perceber a vontade que me assiste de poder contribuir para a promoção e manutenção da saúde e bem-estar da comunidade.

Bibliografia

- [1] Requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials - Scientific guideline | European Medicines Agency (EMA) [Online]. 2022 [cited 2024 Jun 4]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/requirements-chemical-pharmaceutical-quality-documentation-concerning-investigational-medicinal-products-clinical-trials-scientific-guideline>
- [2] GS1 Healthcare Reference Book 2021-2022 Bulgaria Successful implementation of the Bulgarian Medicines Verification System. [cited 2024 Jun 4]. Available from: <https://www.gs1.org/system/files/referencebook-2021-2022-final-bulgaria.pdf>
- [3] Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet | UNAIDS [Online]. 2024 [cited 2024 Jun 4]. Available from: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
- [4] World Health Organization [Online]. 2024 [cited 2024 Jun 4]. HIV and AIDS. Available from: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/hiv-aids>
- [5] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents With HIV. Department of Health and Human Services [Online]. [cited 2024 Jun 4]. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-arv/guidelines-adult-adolescent-arv.pdf>
- [6] Swinkels HM, Vaillant AAJ, Nguyen AD, Gulick PG. HIV and AIDS [Online]. StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Jun 6]. 659–666. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534860/>
- [7] Group TISS. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. The New England journal of medicine [Online]. 2015 Aug 8 [cited 2024 Jun 6];373(9):795. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4569751/>
- [8] EACS (European AIDS Clinical Society). EACS Guidelines 12.0 [Online]. 2023 Oct [cited 2024 Jun 6]. Available from: <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf>
- [9] FDA-Approved HIV Medicines | NIH [Online]. [cited 2024 Jun 7]. Available from: <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/fda-approved-hiv-medicines>
- [10] GS1 Healthcare Reference Book 2022-2023. [cited 2024 Jun 15]. Available from: https://www.gs1.org/sites/gs1/files/2022-10/gs1seg220630_01_reference_book_2022-2023_fullbook.pdf
- [11] European Parliament, Council of the European Union. Directive - 2011/62 - EN - EUR-Lex [Online]. Directorate-General for Health and Food Safety. 2011 [cited 2024 Jun 15]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2011/62/oj>

- [12] European Commission. Delegated regulation - 2016/161 - EN - EUR-Lex [Online]. Directorate-General for Health and Food Safety. 2015 [cited 2024 Jun 15]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32016R0161>
- [13] Comissão Europeia, Direção-Geral da Saúde e da Segurança dos Alimentos. RELATÓRIO DA COMISSÃO AO PARLAMENTO EUROPEU E AO CONSELHO sobre as tendências da falsificação de medicamentos e as medidas previstas na Diretiva 2011/62/UE, tal como exigido pelo seu artigo 3. 2024 Jul [cited 2024 Jul 10]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52024DC0274>
- [14] BGMVO [Online]. [cited 2024 Jul 10]. Available from: <https://www.bgmvo.org/about-us/the-initiative>
- [15] EY France / Ramboll. Study supporting the report to the European Parliament and to the Council on trends in the falsification of medicinal products and measures provided according to Directive 2011/62/EU Final report. Directorate General For Health and Food Safety. 2023 Dec [cited 2024 Jul 11]. Available from: https://health.ec.europa.eu/publications/study-supporting-report-trends-falsification-medicinal-products-and-measures-provided-according_en
- [16] ICH E6 (R2) Good clinical practice - Scientific guideline | European Medicines Agency (EMA) [Online]. 2016 [cited 2024 Jul 11]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice-scientific-guideline>
- [17] Good clinical practice | European Medicines Agency (EMA) [Online]. [cited 2024 Jul 14]]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/compliance-research-development/good-clinical-practice>
- [18] World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. Bulletin of the World Health Organization [Online]. 2001 [cited 2024 Jul 14];79 (4):373-374. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/268312>
- [19] CTTI RECOMMENDATIONS: INFORMED CONSENT. Clinical TrialsTransformation Initiative [Online]. 2015 Nov [cited 2024 Jul 16]; Available from: https://ctti-clinicaltrials.org/wp-content/uploads/2021/06/CTTI_Informed_Consent_Recs.pdf
- [20] MREC [Online]. [cited 2024 Jul 16]. Institutional Review Board (IRB) / Independent Ethics Committee (IEC). Available from: https://www.crc.gov.my/wp-content/uploads/documents/intranet/GCP/04_IRB_Independent_Ethics_Committee_27102017.pdf

- [21] European Parliament C of the EU. Directive - 2001/20 - EN - EUR-Lex [Online]. Directorate-General for Health and Food Safety. 2001 [cited 2024 Jul 16]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2001/20/oj>
- [22] The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH HARMONISED GUIDELINE GOOD CLINICAL PRACTICE (GCP) E6(R3). ICH [Online]. 2023 [cited 2024 Jul 16]; Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6%28R3%29_DraftGuideline_2023_05_19.pdf
- [23] Bhatt A. The revamped Good Clinical Practice E6(R3) guideline: Profound changes in principles and practice! Perspectives in Clinical Research [Online]. 2023 Oct 1 [cited 2024 Jul 16];14(4):167–71. Available from: https://journals.lww.com/picp/fulltext/2023/14040/the_revamped_good_clinical_practice_e6_r3_3.aspx
- [24] Infarmed. Resumo das Características do Medicamento Pradif [Online]. 2013 [cited 2024 Jul 24]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [25] A. Skolarikos HJANAPBSTTGGNFDRGRLTGB. Urolithiasis EAU Guidelines on. European Association of Urology [Online]. 2024 Apr [cited 2024 Jul 24]; Available from: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urolithiasis-2024.pdf>
- [26] Tamsulosin: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online [Online]. [cited 2024 Jul 24]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00706>
- [27] Pourmand A, Nadendla R, Mazer-Amirshahi M, O'Connell F. Tamsulosin for urolithiasis: a review of the recent literature and current controversies. The American Journal of Emergency Medicine. 2016 Nov 1;34(11):2217–21.
- [28] Laxman Prabhu GG, Prajapati H, Chaturvedi A, Dave N, Jain AB. Tamsulosin in urology: beyond benign prostatic hyperplasia. Drugs and Therapy Perspectives [Online]. 2019 Apr 10 [cited 2024 Jul 27];35(4):181–4. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40267-019-00611-1>
- [29] Kava BR, Verbeek AE, Wruck JM, Gittelman M. Tamsulosin dispensation patterns in the United States: a real-world, longitudinal, population claims database analysis. Translational Andrology and Urology [Online]. 2019 Aug 1 [cited 2024 Jul 27];8(4):329. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6732091/>
- [30] Meyer LE, Brown JN. Tamsulosin for voiding dysfunction in women. International Urology and Nephrology [Internet]. 2012 Dec 16 [cited 2024 Jul 27];44(6):1649–56. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11255-012-0275-0>

- [31] Dahm P, Koziarz A, Gerardo CJ, Nishijima DK, Jung JH, Benipal S, et al. A systematic review and meta-analysis of clinical signs, symptoms, and imaging findings in patients with suspected renal colic. *Journal of the American College of Emergency Physicians Open* [Online]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Jul 27];3(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9716037/>
- [32] Campschroer T ZXVRLM. Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Online]. 2018 [cited 2024 Jul 27];(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6494465/pdf/CD008509.pdf>
- [33] Türk C, Knoll T, Seitz C, Skolarikos A, Chapple C, McClinton S. Medical Expulsive Therapy for Ureterolithiasis: The EAU Recommendations in 2016. *European urology* [Online]. 2017 Apr 1 [cited 2024 Jul 27];71(4):504–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27506951/>
- [34] Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. *European Urology*. 2016 Mar 1;69(3):468–74.
- [35] Theriault B, Morin F, Cloutier J. Safety and efficacy of Tamsulosin as medical expulsive therapy in pregnancy. *World Journal of Urology* [Online]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Jul 28];38(9):2301–6. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00345-019-03022-z>
- [36] Wang RC, Smith-Bindman R, Whitaker E, Neilson J, Allen IE, Stoller ML, et al. Effect of Tamsulosin on Stone Passage for Ureteral Stones: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of emergency medicine* [Online]. 2017 Mar 1 [cited 2024 Jul 28];69(3):353–361.e3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27616037/>
- [37] Archer M, Dogra N, Dovey Z, Ganta T, Jang HS, Khusid JA, et al. Role of α - and β -adrenergic signaling in phenotypic targeting: significance in benign and malignant urologic disease. *Cell Communication and Signaling* 2021 19:1 [Online]. 2021 Jul 20 [cited 2024 Jul 28];19(1):1–21. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s12964-021-00755-6>
- [38] Ana Fatela ARNDCAFÁFGIRMJCOCSGVR. Consenso Nacional sobre MENOPAUSA [Online]. *Secção Portuguesa de Menopausa da SPG. Sociedade Portuguesa de Ginecologia*; 2021 [cited 2024 2 Aug 2]. Available from: <https://spginecologia.pt/category/menopausa/>
- [39] Pinkerton J v. Hormone Therapy for Postmenopausal Women. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jan 30;382(5):446–55.

- [40] Faubion SS, Crandall CJ, Davis L, el Khoudary SR, Hodis HN, Lobo RA, et al. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* [Online]. 2022 Jul 1 [cited 2024 Aug 2];29(7):767–94. Available from: https://journals.lww.com/menopausejournal/fulltext/2022/07000/the_2022_hormone_therapy_position_statement_of_the.4.aspx
- [41] De Franciscis P, Colacurci N, Riemma G, Conte A, Pittana E, Guida M, et al. A Nutraceutical Approach to Menopausal Complaints. *Medicina* 2019, Vol 55, Page 544 [Online]. 2019 Aug 28 [cited 2024 Aug 2];55(9):544. Available from: <https://www.mdpi.com/1648-9144/55/9/544/htm>
- [42] Gosset A, Pouillès JM, Trémollières F. Menopausal hormone therapy for the management of osteoporosis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021 Dec 1;35(6):101551.
- [43] Chen LR, Chen KH, Cisneros-Zevallos L, Iriti M. Utilization of Isoflavones in Soybeans for Women with Menopausal Syndrome: An Overview. *International Journal of Molecular Sciences* 2021, Vol 22, Page 3212 [Online]. 2021 Mar 22 [cited 2024 Aug 2];22(6):3212. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/6/3212/htm>
- [44] Chen MN, Lin CC, Liu CF. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric* [Online]. 2014 [cited 2024 Aug 2];18(2):260–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/13697137.2014.966241>
- [45] Bedell S, Nachtigall M, Naftolin F. The pros and cons of plant estrogens for menopause. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2014 Jan 1;139:225–36.
- [46] Canivenc-Lavier MC, Bennetau-Pelissero C. Phytoestrogens and Health Effects. *Nutrients* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Aug 2];15(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9864699/>
- [47] Messina M. Soy foods, isoflavones, and the health of postmenopausal women. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2014 Jul 1;100(SUPPL. 1):423S–430S.
- [48] Setchell KDR, Brown NM, Lydeking-Olsen E. The Clinical Importance of the Metabolite Equol—A Clue to the Effectiveness of Soy and Its Isoflavones. *The Journal of Nutrition*. 2002 Dec 1;132(12):3577–84.
- [49] Moreira AC, Silva AM, Santos MS, Sardão VA. Phytoestrogens as alternative hormone replacement therapy in menopause: What is real, what is unknown. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2014;143:61–71.
- [50] Khapre S, Deshmukh U, Jain S. The Impact of Soy Isoflavone Supplementation on the Menopausal Symptoms in Perimenopausal and Postmenopausal Women. *Journal of Mid-life Health* [Online]. 2022 Apr [cited 2024 Aug 7];13(2):175–84. Available from:

https://journals.lww.com/jomh/fulltext/2022/13020/the_impact_of_soy_isoflavone_supplementation_on.16.aspx

[51] Kim IS. Current perspectives on the beneficial effects of soybean isoflavones and their metabolites for humans. *Antioxidants* [Online]. 2021 Jul 1 [cited 2024 Aug 7];10(7):1064. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/7/1064/html>

[52] Infarmed. Resumo das Características do Medicamento Zentel [Online]. 2022 [cited 2024 Aug 7]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

[53] Albendazole: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online [Online]. [cited 2024 Aug 7]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00518>

[54] Malik K, Dua A. Albendazole. *Kucers the Use of Antibiotics: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, Antiparasitic, and Antiviral Drugs, Seventh Edition* [Online]. 2023 Apr 10 [cited 2024 Aug 7];3313–29. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553082/>

[55] White AC, Coyle CM, Rajshekhar V, Singh G, Hauser WA, Mohanty A, et al. Diagnosis and Treatment of Neurocysticercosis: 2017 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* [Online]. 2018 Apr 4 [cited 2024 Aug 7];66(8):e49. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6248812/>

[56] Application for inclusion of albendazole, mebendazole and praziquantel on the WHO Model List of Essential Medicines (EML) and Model List of Essential Medicines for Children (EMLc) for the indication of treatment of taeniid cestode cysts [Online]. World Health Organization. 2020 [cited 2024 Aug 7]. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/essential-medicines/2021-eml-expert-committee/applications-for-new-indications-for-existing-listed-medicines/i.1_albendazole-mebendazole-praziquantel.pdf?sfvrsn=b3406c3a_5

[57] Chai JY, Jung BK, Hong SJ. Albendazole and Mebendazole as Anti-Parasitic and Anti-Cancer Agents: an Update. *The Korean Journal of Parasitology* [Online]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Aug 9];59(3):189. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8255490/#b5-kjp-59-3-189>

[58] Jacob J, Steel A, Lin Z, Berger F, Zöeller K, Jarvi S. Clinical Efficacy and Safety of Albendazole and Other Benzimidazole Anthelmintics for Rat Lungworm Disease (Neuroangiostrongyliasis): A Systematic Analysis of Clinical Reports and Animal Studies. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases*

- Society of America [Online]. 2022 Apr 4 [cited 2024 Aug 9];74(7):1293. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8994584/>
- [59] Ochoa D, Saiz-Rodríguez M, González-Rojano E, Román M, Sánchez-Rojas S, Wojnicz A, et al. High-Fat Breakfast Increases Bioavailability of Albendazole Compared to Low-Fat Breakfast: Single-Dose Study in Healthy Subjects. *Frontiers in Pharmacology* [Online]. 2021 Apr 15 [cited 2024 Aug 9];12:664465. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2021.664465/full>
- [60] Ansdell V, Kramer KJ, McMillan JK, Gosnell WL, Murphy GS, Meyer BC, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroangiostrongyliasis: updated recommendations. *Parasitology* [Online]. 2021 Feb 1 [cited 2024 Aug 9];148(2):227. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7887556/>
- [61] Turan Ç, Metin N. Albendazole-induced anagen effluvium: a brief literature review and our own experience. *Acta Dermatovenereologica Alpina Pannonica et Adriatica*. 2020;29(3).
- [62] Curtiss P, Cobos G, Io Sicco K, Seminara N. Acute Alopecia Associated With Albendazole Toxicosis. *Cutis* [Online]. 2022 May 1 [cited 2024 Aug 9];109(5):E43–5. Available from: https://cdn.mdedge.com/files/s3fs-public/issues/articles/ct109005043_e.pdf
- [63] World Health Organization [Online]. [cited 2024 Aug 17]. Breast cancer. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
- [64] Liga Portuguesa Contra o Cancro [Online]. [cited 2024 Aug 17]. Cancro da Mama. Available from: <https://www.ligacontracancro.pt/cancro-da-mama/>
- [65] CDC [Online]. [cited 2024 Aug 17]. Breast Cancer Basics | Breast Cancer. Available from: <https://www.cdc.gov/breast-cancer/about/index.html>
- [66] American Cancer Society [Online]. [cited 2024 Aug 17]. What Is Breast Cancer? Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/about/what-is-breast-cancer.html>
- [67] National Cancer Institute [Online]. [cited 2024 Aug 17]. Hormone Therapy for Breast Cancer Fact Sheet - NCI. Available from: <https://www.cancer.gov/types/breast/breast-hormone-therapy-fact-sheet>
- [68] Chan HJ, Petrossian K, Chen S. Structural and functional characterization of aromatase, estrogen receptor, and their genes in endocrine-responsive and –resistant breast cancer cells. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2016 Jul 1;161:73–83.
- [69] Beltjens F, Molly D, Bertaut A, Richard C, Desmoulins I, Loustalot C, et al. ER–/PR+ breast cancer: A distinct entity, which is morphologically and molecularly

- close to triple-negative breast cancer. *International Journal of Cancer* [Online]. 2021 Jul 1 [cited 2024 Aug 22];149(1):200–13. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.33539>
- [70] Almeida CF, Teixeira N, Oliveira A, Augusto T v., Correia-da-Silva G, Ramos MJ, et al. Discovery of a multi-target compound for estrogen receptor-positive (ER+) breast cancer: Involvement of aromatase and ERs. *Biochimie*. 2021 Feb 1;181:65–76.
- [71] Paterni I, Granchi C, Katzenellenbogen JA, Minutolo F. Estrogen receptors alpha (ER α) and beta (ER β): Subtype-selective ligands and clinical potential. *Steroids*. 2014 Nov 15;90:13–29.
- [72] Smolarz B, Zadrożna Nowak A, Romanowicz H. Breast Cancer—Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment (Review of Literature). *Cancers* 2022, Vol 14, Page 2569 [Online]. 2022 May 23 [cited 2024 Aug 22];14(10):2569. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/10/2569/htm>
- [73] Ferreira Almeida C, Oliveira A, João Ramos M, Fernandes PA, Teixeira N, Amaral C. Estrogen receptor-positive (ER+) breast cancer treatment: Are multi-target compounds the next promising approach? *Biochemical Pharmacology*. 2020 Jul 1;177:113989.
- [74] Brueggemeier RW, Hackett JC, Diaz-Cruz ES. Aromatase Inhibitors in the Treatment of Breast Cancer. *Endocrine Reviews* [Online]. 2005 May 1 [cited 2024 Aug 22];26(3):331–45. Available from: <https://dx.doi.org/10.1210/er.2004-0015>
- [75] Augusto TV, Georgina C da S, Rodrigues CMP, Teixeira N, Amaral C. Acquired resistance to aromatase inhibitors: where we stand! *Endocrine-Related Cancer* [Online]. 2018 May 1 [cited 2024 Aug 23];25(5):R283–301. Available from: <https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/25/5/ERC-17-0425.xml>
- [76] Peters A, Tadi P. Aromatase Inhibitors. *Growth Disorders*, Second Edition [Online]. 2023 Jul 4 [cited 2024 Aug 23];626–37. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557856/>
- [77] Hong Y, Li H, Yuan YC, Chen S. Molecular Characterization of Aromatase. *Annals of the New York Academy of Sciences* [Online]. 2009 Feb 1 [cited 2024 Aug 23];1155(1):112–20. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1749-6632.2009.03703.x>
- [78] Ghosh D, Lo J, Morton D, Valette D, Xi J, Griswold J, et al. Novel aromatase inhibitors by structure-guided design. *Journal of Medicinal Chemistry* [Online]. 2012 Oct 11 [cited 2024 Aug 23];55(19):8464–76. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm300930n>
- [79] Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson ; Holly, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KA, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive

- Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. J Clin Oncol [Online]. 2018 [cited 2024 Aug 23];37:423–38. Available from: <https://ascopubs.org/doi/pdfdirect/10.1200/JCO.18.01160>
- [80] Bhatia N, Thareja S. Aromatase inhibitors for the treatment of breast cancer: An overview (2019–2023). Bioorganic Chemistry. 2024;151:107607.
- [81] Chumsri S. Clinical utilities of aromatase inhibitors in breast cancer. International Journal of Women's Health [Online]. 2015 May 6 [cited 2024 Aug 24];7:493–9. Available from: <https://www.dovepress.com/clinical-utilities-of-aromatase-inhibitors-in-breast-cancer-peer-reviewed-fulltext-article-IJWH>
- [82] Nabholz JMA. Long-term safety of aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. Therapeutics and Clinical Risk Management [Online]. 2008 [cited 2024 Aug 24];4(1):189. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2503653/>
- [83] Carlos Oliveira, João Rodrigues, Rui Nogueira, Vitor Rigueira, Vitor Pereira, Teresa Carvalho, et al. IX CONSENSO NACIONAL DE CANCRO DA MAMA GRUPO I SOBREVIVENTES DE CANCRO DA MAMA GUIDELINES DE SEGUIMENTO. XVII JORNADAS DE SENOLOGIA. 2017 Oct;
- [84] AEOP Grupo Mama. Linhas de Consenso TERAPÊUTICA HORMONAL Procedimentos de Enfermagem no tratamento com hormonoterapia. Associação de Enfermagem Oncológica Portuguesa. 2013;
- [85] Infarmed. Resumo das Características do Medicamento Femara [Online]. 2021 [cited 2024 Aug 25]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [86] Infarmed. Resumo das Características do Medicamento Arimidex [Online]. 2020 [cited 2024 Aug 25]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
- [87] Infarmed. Resumo das Características do Medicamento Aromasin [Online]. 2022 [cited 2024 Aug 25]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [88] Cardoso F, Paluch-Shimon S, Schumacher-Wulf E, Matos L, Gelmon K, Aapro MS, et al. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). The Breast [Online]. 2024 Aug 1 [cited 2024 Aug 25];76. Available from: <http://www.thebreastonline.com/article/S0960977624000870/fulltext>
- [89] Ahmad I, Shagufta. Recent developments in steroidal and nonsteroidal aromatase inhibitors for the chemoprevention of estrogen-dependent breast cancer. European Journal of Medicinal Chemistry. 2015 Sep 18;102:375–86.

- [90] Sayyad NB, Sabale PM, Umare MD, Bajaj KK. Aromatase Inhibitors: Development and Current Perspectives. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research* [Online]. 2022 Feb [cited 2024 Aug 25];56. Available from: <https://ijper.org/sites/default/files/IndJPhaEdRes-56-2-311.pdf>
- [91] Israel I, Margenthaler JA. Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Current Breast Cancer Reports* [Online]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Aug 27];14(4):120–6. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12609-022-00462-2>
- [92] Awan A, Esfahani K. Endocrine therapy for breast cancer in the primary care setting. *Current Oncology* [Online]. 2018 Aug 1 [cited 2024 Aug 27];25(4):285. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6092062/>
- [93] Tseng OL, Spinelli JJ, Gotay CC, Ho WY, McBride ML, Dawes MG. Aromatase inhibitors are associated with a higher fracture risk than tamoxifen: a systematic review and meta-analysis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* [Online]. 2018 Apr 1 [cited 2024 Aug 27];10(4):71–90. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/epdf/10.1177/1759720X18759291?src=getftr>
- [94] Rodrigues AM, Canhão H, Marques A, Ambrósio C, Borges J, Coelho P, Costa L, Fernandes S, Gonçalves I, Gonçalves M, Guerra M, Marques ML, Pimenta S, Pinto P, Sequeira G, Simões E, Teixeira L, Vaz C, Vieira-Sousa E, Vieira R, Alvarenga F, Araújo F, Barcelos A, Barcelos F, Barros R, Bernardes M, Canas da Silva J, Cordeiro A, Costa M, Cunha-Miranda L, Cruz M, Duarte AC, Duarte C, Faustino A, Figueiredo G, Fonseca JE, Furtado C, Gomes J, Lopes C, Mourão AF, Oliveira M, Pimentel-Santos FM, Ribeiro A, Sampaio da Nóvoa T, Santiago M, Silva C, Silva-Dinis A, Sousa S, Tavares-Costa J, Terroso G, Vilar A, Branco JC, Tavares V, Romeu JC, da Silva J. Portuguese recommendations for the prevention, diagnosis and management of primary osteoporosis - 2018 update - PubMed. *Acta Reumatol Port* [Online]. 2018 [cited 2024 Aug 27];43(1):10–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29602163/>
- [95] Brett JO, Spring LM, Bardia A, Wander SA. ESR1 mutation as an emerging clinical biomarker in metastatic hormone receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Research* [Online]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Aug 27];23(1):1–15. Available from: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-021-01462-3>
- [96] Brufsky AM, Dickler MN. Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: Exploiting Signaling Pathways Implicated in Endocrine Resistance. *The Oncologist* [Online]. 2018 May 1 [cited 2024 Aug 27];23(5):528–39. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1634/theoncologist.2017-0423>

- [97] Begum J, Mir NA, Lingaraju MC, Buyamayum B, Dev K. Recent advances in the diagnosis of dermatophytosis. *Journal of Basic Microbiology* [Online]. 2020 Apr 1 [cited 2024 Sep 5];60(4):293–303. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jobm.201900675>
- [98] Jartarkar SR, Patil A, Goldust Y, Cockerell CJ, Schwartz RA, Grabbe S, et al. Pathogenesis, Immunology and Management of Dermatophytosis. *Journal of Fungi* 2022, Vol 8, Page 39 [Online]. 2021 Dec 31 [cited 2024 Sep 5];8(1):39. Available from: <https://www.mdpi.com/2309-608X/8/1/39/html>
- [99] Begum J, Mir NA, Lingaraju MC, Buyamayum B, Dev K. Recent advances in the diagnosis of dermatophytosis. *Journal of Basic Microbiology*. 2020 Apr 1;60(4):293–303.
- [100] Kovitwanichkanont T, Chong AH. Superficial fungal infections. *Australian journal of general practice*. 2019 Oct 1;48(10):706–11.
- [101] Al-Khikani F. Dermatophytosis a worldwide contiguous fungal infection: Growing challenge and few solutions. *Biomedical and Biotechnology Research Journal* [Online]. 2020 Apr 1 [cited 2024 Sep 5];4(2):117–22. Available from: https://journals.lww.com/bbrj/fulltext/2020/04020/dermatophytosis_a_worldwide_contiguous_fungal.5.aspx
- [102] Keshwania P, Kaur N, Chauhan J, Sharma G, Afzal O, Alfawaz Altamimi AS, et al. Superficial Dermatophytosis across the World's Populations: Potential Benefits from Nanocarrier-Based Therapies and Rising Challenges. *ACS Omega* [Online]. 2023 Sep 9 [cited 2024 Sep 12];8(35):31575. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10483660/#ref2>
- [103] Mercer DK, Stewart CS, Derry D, Mercer K. Keratin hydrolysis by dermatophytes. *Medical Mycology* [Online]. 2019 Jan 1 [cited 2024 Sep 12];57(1):13–22. Available from: <https://academic.oup.com/mmy/article/57/1/13/4816029>
- [104] Petrucelli MF, de Abreu MH, Cantelli BAM, Segura GG, Nishimura FG, Bitencourt TA, et al. Epidemiology and Diagnostic Perspectives of Dermatophytoses. *Journal of Fungi* [Online]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Sep 12];6(4):1–15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7712040/#B8-jof-06-00310>
- [105] Ferguson L, Fuller LC. Spectrum and burden of dermatophytes in children. *Journal of Infection*. 2017 Jun 1;74:S54–60.
- [106] Ion A, Popa LG, Porumb-Andrese E, Dorobanțu AM, Tătar R, Giurcăneanu C, et al. A Current Diagnostic and Therapeutic Challenge: Tinea Capitis. *Journal of Clinical Medicine* 2024, Vol 13, Page 376 [Online]. 2024 Jan 10 [cited 2024 Sep 12];13(2):376. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/13/2/376/html>

- [107] Vaz Silva I, Morais R, Francisco T, Dessal S, Pastilha P. Dois casos de Quérion por *Trichophyton mentagrophytes*. NASCER E CRESCER [Online]. 2012 [cited 2024 Sep 12];21(4). Available from: <https://comum.rcaap.pt/handle/10400.26/5813>
- [108] Hay RJ. Tinea Capitis: Current Status. Mycopathologia [Online]. 2017 Feb 1 [cited 2024 Sep 13];182(1):87. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5283510/>
- [109] Fuller LC, Barton RC, Mohd Mustapa MF, Proudfoot LE, Punjabi SP, Higgins EM, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of tinea capitis 2014. British Journal of Dermatology [Online]. 2014 Sep 1 [cited 2024 Sep 13];171(3):454–63. Available from: <https://academic.oup.com/bjd/article/171/3/454/6615682>
- [110] Zhou Y bin, Xiao YY, Chao JJ, Ma L. A Novel Itraconazole Pulse Therapy Schedule in the Treatment of Tinea Capitis in Children. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology [Online]. 2021 [cited 2024 Sep 13];14:1799. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8630426/>
- [111] NHS [Online]. [cited 2024 Sep 13]. Ringworm. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/ringworm/>
- [112] Grumbt M, Monod M, Yamada T, Hertweck C, Kunert J, Staib P. Keratin Degradation by Dermatophytes Relies on Cysteine Dioxygenase and a Sulfite Efflux Pump. Journal of Investigative Dermatology. 2013 Jun 1;133(6):1550–5.
- [113] Vazheva G, Zisova L. Tinea barbae profunda caused by *Trichophyton rubrum* – an autoinoculation from a primary Tinea pedis. Folia Medica 63(2): 292-296 [Online]. 2021 Apr 30 [cited 2024 Sep 13];63(2):292–6. Available from: <https://foliamedica.bg/article/54559/>
- [114] Nenoff P, Krüger C, Ginter-Hanselmayer G, Tietz HJ. Mycology – an update. Part 1: Dermatomycoses: Causative agents, epidemiology and pathogenesis. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft [Online]. 2014 Mar 1 [cited 2024 Sep 13];12(3):188–210. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ddg.12245>
- [115] Numan RS, Farhan MS, Abdullah BA, Mamdwooh AE, Abdulla SN. Review of the Clinical Types of Dermatophytes. Journal for Research in Applied Sciences and Biotechnology [Online]. 2024 Jun 21 [cited 2024 Sep 13];3(3):104–12. Available from: <https://jrasb.com/index.php/jrasb/article/view/551>
- [116] Saber Abd-elmegeed AS, Saad Abd-elrahman H, Ahmed Mohamed A, Mohamed Gaber B. Dermatophytes and ringworm infection. International Journal of Science and Research Archive [Online]. 2024 [cited 2024 Sep 13];2024(01):667–73. Available from: <https://ijsra.net/sites/default/files/IJSRA-2024-0097.pdf>

- [117] Moriarty B, Hay R, Morris-Jones R. The diagnosis and management of tinea. *BMJ*. 2012 Jul 14;344(7865).
- [118] John AM, Schwartz RA, Janniger CK. The kerion: An angry tinea capitis. *International Journal of Dermatology*. 2018;57(1):3–9.
- [119] Khiewplueang K, Leeyaphan C, Bunyaratavej S, Jirawattanadon P, Saengthong-aram P, Matthapan L, et al. Tinea faciei clinical characteristics, causative agents, treatments and outcomes; a retrospective study in Thailand. *Mycoses* [Online]. 2024 Jun 1 [cited 2024 Sep 14];67(6):e13754. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/myc.13754>
- [120] Zhang F, Feng Y, Wang S, Li D, Shi D. Case Report and Literature Review of Impetigo-Like Tinea Faciei. *Infection and Drug Resistance* [Online]. 2022 [cited 2024 Sep 14];15:2513. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9109911/#cit0001>
- [121] Borges A, Brasileiro A, Galhardas C, Apetato M. Tinea faciei in a central Portuguese hospital: A 9-year survey. *Mycoses*. 2018 Apr 1;61(4):283–5.
- [122] Kieliger S, Glatz M, Cozzio A, Bosshard PP. Tinea capitis and tinea faciei in the Zurich area - An 8-year survey of trends in the epidemiology and treatment patterns. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015;29(8):1524–9.
- [123] Zhang F, Feng Y, Wang S, Li D, Shi D. Case Report and Literature Review of Impetigo-Like Tinea Faciei. *Infection and Drug Resistance* [Online]. 2022 [cited 2024 Sep 17];15:2513. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9109911/#cit0005>
- [124] Sahoo AK, Mahajan R. Management of tinea corporis, tinea cruris, and tinea pedis: A comprehensive review. *Indian Dermatology Online Journal* [Online]. 2016 [cited 2024 Sep 17];7(2):77. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4804599/#ref6>
- [125] Bishnoi A, Mahajan R. Tinea Cruris. *Diagnostics to Pathogenomics of Sexually Transmitted Infections* [Online]. 2023 Aug 17 [cited 2024 Sep 17];329–40. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554602/>
- [126] Leung AKC, Lam JM, Leong KF, Hon KL. Tinea corporis: an updated review. *Drugs in Context* [Online]. 2020 Jul 20 [cited 2024 Sep 21];9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7375854/>
- [127] Ameen M, Lear JT, Madan V, Mohd Mustapa MF, Richardson M, Hughes JR, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis 2014. *British Journal of Dermatology* [Online]. 2014 Nov 1 [cited 2024

Sep 21];171(5):937–58. Available from:

<https://academic.oup.com/bjd/article/171/5/937/6616243?login=false>

[128] Gupta AK;, Wang T, Ravi P, Mann S;, Lincoln A;, Foreman SA;, et al.

Epidemiology of Onychomycosis in the United States Characterized Using Molecular Methods, 2015–2024. *Journal of Fungi* 2024, Vol 10, Page 633 [Online]. 2024 Sep 5 [cited 2024 Sep 21];10(9):633. Available from:

<https://www.mdpi.com/2309-608X/10/9/633/htm>

[129] Nenoff P, Reinell D, Mayser P, Abeck D, Bezold G, Bosshard PP, et al. S1

Guideline onychomycosis. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* [Online]. 2023 Jun 1 [cited 2024 Sep 21];21(6):678–92. Available from:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ddg.14988>

[130] Falotico JM, Lipner SR. Updated Perspectives on the Diagnosis and

Management of Onychomycosis. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* [Online]. 2022 [cited 2024 Sep 22];15:1933. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9484770/>

[131] Hill RC, Caplan AS, Elewski B, Gold JAW, Lockhart SR, Smith DJ, et al. Expert

Panel Review of Skin and Hair Dermatophytoses in an Era of Antifungal Resistance.

American Journal of Clinical Dermatology 2024 25:3 [Online]. 2024 Mar 18 [cited 2024 Sep 22];25(3):359–89. Available from:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s40257-024-00848-1>

[132] Ugalde-Trejo NX, Delgado Moreno KP, Alfaro-Sánchez A, Tirado-Sánchez A,

Bonifaz Trujillo JA. Two Feet-One Hand Syndrome: Tinea Pedis and Tinea Manuum.

Current Fungal Infection Reports [Online]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Sep 22];16(4):117–25. Available from:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s12281-022-00447-9>

[133] Leung AKC, Barankin B, Lam JM, Leong KF, Hon KL. Tinea pedis: an updated

review. *Drugs in Context* [Online]. 2023 [cited 2024 Sep 22];12:2023–8. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10321471/>

[134] Kienast A, Höger PH. Tinea Pedis. *Internistische Praxis* [Online]. 2023 Oct 29

[cited 2024 Sep 25];48(3):519–24. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470421/>

[135] Aurora Simón. Pé de atleta. *Centro de Informação do Medicamento*. 2022 Feb 25.

[136] Lopes G, Pinto E, Salgueiro L. Natural Products: An Alternative to Conventional

Therapy for Dermatophytosis? *Mycopathologia* 2016 182:1 [Online]. 2016 Oct 22 [cited 2024 Sep 25];182(1):143–67. Available from:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s11046-016-0081-9>

- [137] McKenry PT, Nessel TA, Zito PM. Antifungal Antibiotics. 2023 Mar 7 [cited 2024 Sep 25]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538168/>
- [138] Carmo A, Rocha M, Pereirinha P, Tomé R, Costa E. Antifungals: From Pharmacokinetics to Clinical Practice. Antibiotics [Online]. 2023 May 1 [cited 2024 Sep 25];12(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10215229/>
- [139] ELY JW, ROSENFELD S, STONE MS. Diagnosis and Management of Tinea Infections. American Family Physician [Online]. 2014 Nov 15 [cited 2024 Sep 25];90(10):702–11. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2014/1115/p702.html>
- [140] Mehta D, Saini V, Bajaj A. Recent developments in membrane targeting antifungal agents to mitigate antifungal resistance. RSC Medicinal Chemistry [Online]. 2023 Sep 19 [cited 2024 Sep 29];14(9):1603–28. Available from: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2023/md/d3md00151b>
- [141] Hammoudi Halat D, Younes S, Mourad N, Rahal M. Allylamines, Benzylamines, and Fungal Cell Permeability: A Review of Mechanistic Effects and Usefulness against Fungal Pathogens. Membranes 2022, Vol 12, Page 1171 [Online]. 2022 Nov 22 [cited 2024 Sep 29];12(12):1171. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0375/12/12/1171/htm>
- [142] Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia (EF) | Ciclopirox (olamina) (10 mg/ml). INFARMED.
- [143] Ciclopirox: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online [Online]. [cited 2024 Sep 29]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01188>
- [144] Food and Drug Administration. LOPROX® CREAM (ciclopirox) 0.77% . FDA-Approved Drugs. 2013.
- [145] Brescini L, Fioriti S, Morroni G, Barchiesi F. Antifungal Combinations in Dermatophytes. Journal of Fungi 2021, Vol 7, Page 727 [Online]. 2021 Sep 5 [cited 2024 Oct 1];7(9):727. Available from: <https://www.mdpi.com/2309-608X/7/9/727/htm>
- [146] Khurana A, Sardana K, Chowdhary A. Antifungal resistance in dermatophytes: Recent trends and therapeutic implications. Fungal Genetics and Biology. 2019 Nov 1;132:103255.

Anexos

Anexo 1. Certificado de conclusão do curso e-learning ICH Boas Práticas Clínicas E6 (R2)



Enabling research by sharing knowledge

Hereby Certifies that

INÊS RODRIGUES

has completed the e-learning course

**ICH BOAS PRÁTICAS
CLÍNICAS E6 (R2)**

with a score of

100%

on

15/02/2024

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by the following organisations and institutions

*This ICH E6 GCP Investigator Site Training meets the Minimum Criteria for ICH GCP Investigator Site Personnel Training identified by **TransCelerate BioPharma** as necessary to enable mutual recognition of GCP training among trial sponsors.*



Global Health Training Centre
globalhealthtrainingcentre.org/elearning

Certificate Number 24bb1da9-8aea-4b9f-824a-cfd60c2fed62 Version number 0

Anexo 2. PowerPoint de apoio à formação interna, sobre dermatofitoses

Dermatofitose:
uma infecção fúngica
comum e contagiosa

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas | Estágio Curricular

Inês Beatriz Oliveira Rodrigues
2024

Índice

01
O que são dermatofitoses?

02
Tipos mais comuns de dermatofitoses

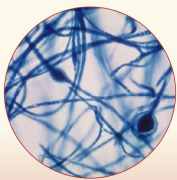
03
Tratamento

04
Medidas de prevenção

05
Conclusão

O que são dermatofitoses?

01



→ As dermatofitoses, mais popularmente conhecidas como **tinhas** ou **línea**, correspondem a um tipo de **micose**

→ São infecções superficiais e frequentes, causadas por **fungos dermatófitos**

Alimentam-se de queratina (pele, cabelo, unhas)

Humanos e Animais

Trichophyton, Microsporum e Epidermophyton

→ São infecções fúngicas **contagiosas** e podem ser transmitidas pelo contacto com pessoas, objetos, solo contaminados, ou animais contaminados

→ Afinidade por zonas quentes e húmidas

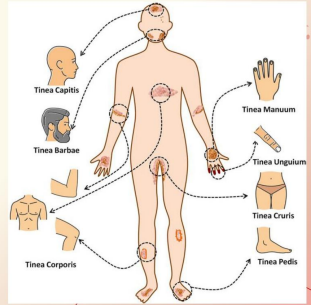
→ O período de incubação para a instalação da infecção fúngica no tecido cutâneo humano, é habitualmente de **1 a 2 semanas**, sendo que condições de calor e de humidade, constituem fatores que favorecem o desenvolvimento da dermatofitose

02

Tipos mais comuns de dermatofitoses



Os diferentes tipos de tinhas, têm distintas denominações, usualmente em latim, consoante o local anatómico onde se encontra a infeção:



1. Tinea capitis

- Dermatofitose do **couro cabeludo**
- Maior prevalência na população pediátrica
- Tratamento com antifúngicos orais, pois os tópicos não têm a capacidade de penetrar profundamente no couro cabelo

Alopécia, descamação do couro cabeludo, prurido e aparecimento de manchas vermelhas e escamosas ou pontos negros



1. Tinea capitis



Quérion (manifestação mais grave da doença): massa dolorosa e inflamada que, por vezes, pode secretar pus e apresentar linfadenopatia

- Resposta imunológica do organismo ao fungo, que muitas vezes é mal diagnosticada e confundida com uma infeção bacteriana secundária
- Infeção frequentemente assintomática e não diagnosticada numa fase inicial, o que leva a um rápido contágio com contactos próximos

2. Tinea faciei

- Infecção nas zonas sem pêlo da cara
- Pode ocorrer a qualquer idade, mas é mais frequentemente diagnosticada em crianças
- Transmissão animal-humano



O diagnóstico diferencial com outras dermatoses, como lúpus eritematoso ou rosácea, nem sempre é simples, o que leva ao tratamento erróneo destas lesões, por exemplo, com esteróides tópicos, podendo consequentemente alterar a aparência clínica da infecção (*tinea incognita*).

3. Tinea barbae

- Tipo raro de dermatofitose, que afeta os folículos capilares presentes, principalmente, na zona da **barba** (mais prevalente nos homens)

Placas inflamatórias, com produção de uma erupção pustulosa com crosta ou formação de quérion / presença de áreas superficiais não inflamadas



4. Tinea corporis e Tinea cruris

Tinea Corporis

Dermatofitose que afeta o **tronco e os membros superiores e inferiores** do corpo humano

Mais comum nas crianças e jovens adultos

Tinea Cruris

Infeções mais localizadas na zona das **virilhas, na zona genital, nádegas e coxas**

Mais comum em homens adultos



- Erupções cutâneas pruriginosas, com uma borda escamosa que envolve pequenas pústulas e vesículas. As manchas podem apresentar vários tamanhos e encontram-se distribuídas de forma assimétrica

5. Tinea unguium

- Mais conhecida como: **onicomicose** (infecção fúngica nas **unhas**)
- Pode afetar 1 ou mais unhas das mãos e/ou dos pés (+ frequente nas unhas dos pés)
- É um dos tipos de dermatofitose mais ativos na população (homens adultos e idosos)
- Onicomicose subungueal distal-lateral, constitui o tipo mais comum de *tinea unguium*

o fungo alastra-se do lado distal em direção ao proximal e caracteriza-se por uma coloração amarelada e pelo desenvolvimento de hiperqueratose subungueal



Calçado apertado e pouco respirável, traumas repetidos nas unhas e comorbidades (problemas na circulação periférica, diabetes, psoríase ungueal)

6. Tinea manuum

- Micose cutânea nas mãos (nas costas ou palma da mão, ou nos espaços entre os dedos)
- Infecção pouco comum, frequentemente associada a outras dermatofitoses (*tinea pedis* ou *tinea unguium*)
- Geralmente, manifesta-se pelo aparecimento de vesículas eritematosas secas e escamosas nas mãos, podendo surgir pequenas fissuras



7. Tinea pedis

- Mais conhecida como "**pé de atleta**" -infecção fúngica nos **pés**
- É o tipo mais comum de dermatofitose, começando a aparecer na adolescência e durante a vida adulta e vendo a sua prevalência aumentar com a idade
- Transmissão direta pelo contacto próximo com pessoas infetadas, ou indiretamente, através de objetos contaminados, como meias ou calçado

Esta infecção fúngica é bastante recorrente entre atletas, pessoas em instituições de cuidados prolongados, devido ao facto de haver uma maior probabilidade de andarem descalços em pavimentos públicos e movimentados.



Uso prolongado de calçado obstrutivo e a hiperidrose na zona dos pés, promovem um ambiente húmido e quente, propício ao desenvolvimento do fungo.

7. Tinea pedis

• A tinea dos pés pode ser classificada em quatro tipos distintos:

Tinea pedis interdigital	Tinea pedis hiperqueratósica (tipo moccasin)	Tinea pedis inflamatória	Tinea pedis ulcerativa
eritema e descamação da pele nos espaços entre os dedos	manchas escamosas esbranquiçadas, eritematosas e pruriginosas, ao longo da zona lateral e plantar do pé, assim como no calcanhar	erupções associadas a vermelhidão, comichão e ardor, com pequenas bolhas inflamatórias no peito e planta dos pés	desenvolvimento de úlceras e lesões mais graves, que geralmente começam entre os dedos e que se podem alastrar

+ frequente

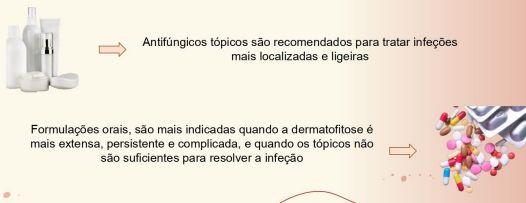
03 Tratamento



→ A via terapêutica escolhida para a resolução das dermatofitoses inclui medicamentos antifúngicos orais e tópicos, e depende do agente infeccioso, da localização e da gravidade das lesões.

Antifúngicos tópicos são recomendados para tratar infecções mais localizadas e ligeiras

Formulações orais, são mais indicadas quando a dermatofitose é mais extensa, persistente e complicada, e quando os tópicos não são suficientes para resolver a infecção



→ Os agentes antifúngicos podem ser divididos em diferentes classes, consoante a sua estrutura química e o seu mecanismo de ação. Entre os vários antifúngicos no mercado, os mais comuns para o tratamento de dermatofitoses são:

Azóis	→ Imidazóis (miconazol, cetoconazol); Triazóis (itraconazol, fluconazol) → Inibem uma enzima da família da citocromo P450, que está envolvida na síntese de ergosterol, comprometendo a integridade da membrana fúngica, levando assim à perda de componentes essenciais e eventual morte do fungo
Alilaminas	→ Terbinafina → Impedem a biossíntese do ergosterol, resultando numa membrana celular fragilizada e numa deficiente atividade fúngica
Griseofulvina	→ Descontinuada em Portugal → Inibe o crescimento e a reprodução do fungo, sem o eliminar
Ciclopirox	→ Antifúngico tópico , de largo espectro, de dispensa exclusiva em farmácia → Agente quelante de cátions polivalentes, como o Fe ³⁺ e o Al ³⁺ , que vai interferir com as enzimas dependentes de metais e desestabilizar os processos celulares do fungo

04 Medidas de prevenção

- Algumas medidas de higiene que podem ser adotadas pelos utentes para prevenir a infeção por fungos dermatófitos, e/ou evitar a sua transmissão, incluem:
- Uso de roupas de algodão e de calçado não oclusivo
 - Evitar a partilha de determinados pertences, como roupa de cama, meias, chinelos, ou chapéus
 - Lavar e secar devidamente a roupa, antes de a reutilizar
 - Evitar andar descalço em locais públicos
 - Manter as unhas (principalmente dos pés) curtas
 - Arejar frequentemente o calçado
- Outras estratégias, incluem o uso **profilático de pós ou sprays absorventes/ anti-transpirantes ou antifúngicos**, por exemplo, nos pés ou no calçado.

Conclusão

- Os tipos de dermatofitoses mais recorrentemente reportados, são as **onicomicoses ou a tinea pedis**
- As manifestações clínicas podem ir de leves a graves e o seu tratamento passa, maioritariamente, pelos **antifúngicos tópicos e/ou orais**
- O diagnóstico diferencial, pode não ser evidente e o tratamento é, geralmente, **demorado**
- Pacientes com um **sistema imunológico deprimido ou portadores de comorbidades graves** (diabetes, HIV...), são mais propensos a vir a desenvolver algum tipo de dermatofitose
- É de extrema importância transmitir aos utentes as **medidas de prevenção** necessárias, ajudando a prevenir as infeções, mas também travar a disseminação de infeções fúngicas já instaladas
- Uma grande preocupação das infeções fúngicas por dermatófitos é o **desenvolvimento de resistência aos medicamentos antifúngicos**, o que leva a uma necessidade de atualização das opções de tratamento e a um maior conhecimento dos mecanismos por detrás da resistência destes fungos

Bibliografia

- Jartankar SR, Pelli A, Goldust Y, Cookerell CJ, Schwartz RA, Grabbe S, et al. Pathogenesis, Immunology and Management of Dermatophytosis. Journal of Fungi 2022, Vol 8, Page 39 [Online]. 2021 Dec 31;8(1):39. Available from: <https://www.mdpi.com/2309-608X/8/1/39/html>
- Kovithavanicharont T, Chong HT. Superficial fungal infections. Australian journal of general practice. 2019 Oct 1;48(10):706–11
- Ion A, Popa LG, Porumb-Andrese E, Dorobantu AM, Tatar R, Giurcăneanu C, et al. A Current Diagnostic and Therapeutic Challenge: Tinea Capitis. Journal of Clinical Medicine 2024, Vol 13, Page 378 [Online]. 2024 Jan 10;13(2):378. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/13/2/378/html>
- Fuller LC, Barton RC, Mohd Mustapa MF, Proudfoot LE, Punjabi SP, Higgins EM, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of tinea capitis 2014. British Journal of Dermatology [Online]. 2014 Sep 1;171(3):454–63. Available from: <https://academic.oup.com/bjd/article/171/3/454/15636>
- Khuevplueang K, Leeyaphan C, Bunyaratavej S, Jirawatthanadon P, Saengthong-aram P, Matthapan L, et al. Tinea faciei clinical characteristics, causative agents, treatments and outcomes: a retrospective study in Thailand. Mycoses [Online]. 2024 Jun 1;67(6):e13754. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/myc.13754>
- Zhang F, Feng Y, Wang S, Li D, Shi D. Case Report and Literature Review of Impetigo-Like Tinea Faciei. Infection and Drug Resistance [Online]. 2022;15:2513. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9199911/#:~:from=openstack>
- Leung AKC, Lam JM, Leong KF, Hon KL. Tinea corporis: an updated review. Drugs in Context [Online]. 2020 Jul 20;9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7375854/>
- Moriarty B, Hay R, Morris-Jones R. The diagnosis and management of tinea. BMJ. 2012 Jul 14;344(7865)
- John AM, Schwartz RA, Jamniger OK. The kerion: An angry tinea capitis. International Journal of Dermatology. 2018;57(1):3–9.
- Falotico JM, Lipner SR. Updated Perspectives on the Diagnosis and Management of Onychomycosis. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology [Online]. 2022;15:1833. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9494770/>

- Nienoff P, Reinel D, Mayer P, Abeck D, Bezold G, Boashard PP, et al. S1 Guideline onychomycosis. JDDG. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft [Online]. 2023 Jun 1;21(6):678–82. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jddg.14988>
- Hill RC, Caplan AS, Elewski B, Gold JAW, Lockhart SR, Smith DJ, et al. Expert Panel Review of Skin and Hair Dermatophytoses in an Era of Antifungal Resistance. American Journal of Clinical Dermatology 2024;25:3 [Online]. 2024 Mar 18;25(3):359–69. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40257-024-00818-1>
- Ugarte-Trejo NK, Delgado Moreno KP, Alfaro-Sánchez A, Tirado-Sánchez A, Bonilla-Trujillo JA. Two Feet-One Hand Syndrome: Tinea Pedis and Tinea Manuum. Current Fungal Infection Reports [Online]. 2022 Dec 1;16(4):117–25. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12281-022-00447-9>
- Aurora Simon. Pé de atleta. Centro de Informação do Medicamento. 2022 Feb 25.
- Leung AKC, Barankin B, Lam JM, Leong KF, Hon KL. Tinea pedis: an updated review. Drugs in Context [Online]. 2023;12:2023–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10321471/>
- Kienast A, Hölger PH. Tinea Pedis. Internistische Praxis [Online]. 2023 Oct 29;48(3):519–24. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470421/>
- McKenry PT, Nessel TA, Zito PM. Antifungal Antibiotics. 2023 Mar 7; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538168/>
- Carmo A, Rocha M, Pereira P, Tomé R, Costa E. Antifungals: From Pharmacokinetics to Clinical Practice. Antibiotics [Online]. 2023 May 1;12(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10215228/>
- Jartankar SR, Pelli A, Goldust Y, Cookerell CJ, Schwartz RA, Grabbe S, et al. Pathogenesis, Immunology and Management of Dermatophytosis. Journal of Fungi 2022, Vol 8, Page 39 [Online]. 2021 Dec 31;8(1):39. Available from: <https://www.mdpi.com/2309-608X/8/1/39/html>

OBRIGADA PELA ATENÇÃO!

Inês Rodrigues
ines.31.rodrigues@gmail.com

U.PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

FEF
FACULDADE DE FARMÁCIA
FEF
FEF



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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