



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Fátima Rita Manuel Jerónimo Ribeiro

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Fátima Rita Manuel Jerónimo Ribeiro

Hospital de Aveiro

4 de Março a 3 de maio

Farmácia Senos

13 de Maio a 1 de outubro

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

Orientador: Professora Doutora Helena Carmo

Monitora Farmácia Hospitalar: Doutora Maria Cristina Mautempo Coelho

Monitora Farmácia Comunitária: Doutora Ana Constança Picado

novembro de 2024

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 15 de Novembro de 2024

Fátima Rita Manuel Jerónimo Ribeiro

Resumo

Este relatório de estágio retrata a experiência adquirida durante o estágio, inserido no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. Este estágio, que constitui a última unidade curricular de um programa de cinco anos, teve a duração de seis meses e meio, sendo dividido em dois meses de experiência em farmácia hospitalar no Hospital de Aveiro e quatro meses e meio em farmácia comunitária na Farmácia Senos, ambos no distrito de Aveiro.

O relatório encontra-se estruturado em duas secções principais. A primeira secção aborda as componentes do estágio, através da descrição abrangente dos locais de estágio, das atividades desenvolvidas e dos desafios enfrentados. Na farmácia hospitalar, a experiência foi resumida em quatro atividades, dentre as quais estão a elaboração de um protocolo para o tratamento profilático de enxaqueca crónica com fármacos biológicos, a criação de um algoritmo de atendimento na unidade da farmácia de ambulatório e dois relatórios sobre substâncias tóxicas e doses cumulativas, respetivamente.

Na farmácia comunitária, entre as atividades realizadas, destacou-se a elaboração de um folheto informativo sobre a escassez de sensores de monitorização de glicose, uma ação de sensibilização e formação interna sobre fotossensibilidade induzida por medicamentos e, ainda, aspetos relevantes do aconselhamento e intervenção farmacêutica em queloides (e cicatrizes hipertróficas). Para cada componente, o relatório apresenta um cronograma e uma discussão dos desafios enfrentados e das aprendizagens adquiridas, organizadas de forma sequencial no tempo.

A segunda secção do relatório é dedicada à exploração de dois temas científicos relevantes para a prática farmacêutica, abordando questões que desafiam as práticas atuais nas farmácias comunitárias e que são cada vez mais relevantes na prática clínica. Os temas escolhidos foram: 1) “Prescrição *off-label* de *n*-acetilcisteína (*Fluimucil*®) na fertilização *in vitro*” e 2) “Papel da tansulosina em infeções do trato urinário em mulheres. Ambas as áreas revelam um crescente interesse na pesquisa e desenvolvimento científico, propondo novas abordagens, que presenciei na farmácia e são passíveis de serem incorporadas na prática farmacêutica.

Por fim, a conclusão do relatório sintetiza a formação e as aprendizagens adquiridas ao longo do estágio, enfatizando a relevância do conhecimento retido e a sua aplicação futura na profissão.

Agradecimentos

Para finalizar esta etapa, contei com a disponibilidade, apoio e colaboração essenciais de um grupo de pessoas, aos quais expresso agora os meus agradecimentos por me ensinarem a “confiar no processo”.

Primeiramente, à minha família: aos meus irmãos, por fazerem questão de estar sempre, mesmo à distância. Pela paciência, pela compreensão pelas horas em que não pude estar, por tanto. Aos meus pais, pelo apoio incondicional, incentivo e força transmitida ao longo deste percurso, da vida, por ligarem todos os dias e fazerem o longe ficar perto.

À minha irmã gêmea, por todas as mensagens e cantorias pela manhã, por acreditar em mim mesmo quando eu já não era capaz de o fazer da mesma forma. Por ter permanecido quando as coisas ficaram complicadas e dar-me a confiança de que precisava sem hesitar. Agradeço também à Cátia Sousa, irmã da vida. Por me ensinarem a ser grata, todos os dias, porque “não tenho todos os problemas do mundo”.

Ao Nelson, pela paciência, por se desdobrar em mil para ajudar, por tornar possível e devolver-me a confiança de que precisava para singrar com mais força ainda.

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e a toda a comunidade académica, particularmente à minha orientadora de estágio, a Professora Doutora Helena Carmo, expresso o meu agradecimento pela disponibilidade e amabilidade em acompanhar-me nesta etapa final do meu percurso enquanto estudante.

À equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital de Infante D. Pedro em Aveiro, agradeço a partilha de conhecimentos e o apoio imensurável e cuidado excecional.

À equipa da Farmácia Senos, estou grata pela transmissão de conhecimentos, ideias e conselhos valiosos, pelos desafios, boa disposição e vontade de fazer diferente.

Aos meus colegas, ex-colegas e amigos (Tânia Matos, Josué Moutinho, Margarida Moreira, Raquel Oliveira e muitos outros), por serem os meus pilares durante todo o meu percurso académico, dentro e fora dele. Aos que conheci nos grupos em que partipei (nowScience, praxe, Associação de Estudantes Angolanos do Porto), aos que conheci fora deles, fizeram casa noutras casas, acolheram-me como família noutras famílias.

Ao serviços: Diaton, em especial à Helena Monteiro e Marisa Leitão e ao departamento de Medicina Nuclear do Hospital de Santo António, em particular aos meus colegas e amigos Marta Oliveira, Conceição Sousa, Alexandre Silva, Jorge Nery, Susana Iria, Isabel de Albuquerque, Cláudia Leitão e as Farmacêuticas Sara e Luísa.

A todos vocês, um enorme obrigada!

“A sensação de conquista é o veneno mais perigoso que existe. O antídoto é, todos os dias,
pensar no que pode ser melhorado amanhã”

Índice Geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos	v
Índice de Figuras/Tabelas/Anexos	vii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	viii
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar	1
1-Contextualização do estágio curricular	1
2-Cronograma e sua explicação	2
3-Exemplo de atividades desenvolvidas	4
Atividade 1: Elaboração de um protocolo para tratamento profilático de enxaqueca crónica com fármacos biológicos	4
Atividade 2: Algoritmo de atendimento na farmácia de ambulatório	6
Atividade 3: Pesquisa sobre medicamentos/substâncias perigosas/tóxicas (atualização)	8
Atividade 4: Pesquisa sobre doses cumulativas	10
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária	13
1-Contextualização do estágio curricular	13
2-Cronograma e sua explicação	13
3-Exemplo de atividades desenvolvidas	16
Atividade 1: Elaboração de um folheto informativo sobre a escassez de sensores de monitorização de glicose (<i>Freestyle Libre®</i>)	16
Atividade 2: Formação interna, sensibilização e auscultação sobre fotossensibilidade induzida por medicamentos	18
Atividade 3: Intervenção farmacêutica em queloides (e cicatrizes hipertróficas)	20
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento	24
Tema 1 – Prescrição <i>off-label</i> de N-acetilcisteína na Fertilização In Vitro	24
Tema 2 – Prescrição <i>off-label</i> da tansulosina em sintomas do trato urinário inferior em mulheres	31
Conclusão global	38
Bibliografia	39
Anexos	54

Índice de Figuras/Tabelas/Anexos

Índice de figuras

Figura 1: Manifestação clínica de cicatrizes normais (imagem de cima), cicatrizes hipertróficas (imagem do meio= e queloides)imagem de baixo). (153)	21
Figura 2: Atividade farmacológica da n-acetilcisteína, retirado de (108)	26

Índice de tabelas

Tabela 1: Cronograma das principais atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar nos Serviços Farmacêuticos do Hospital Infante D. Pedro (Aveiro).	2
Tabela 2: Cronograma das principais atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária na Farmácia Senos.	14
Tabela 3: Resumo das características que diferenciam reações fototóxicas de reações fotoalérgicas. Adaptado de (64)	19

Índice de anexos

Anexo 1: Planta dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Infante D. Pedro (Aveiro). Retirado de (152).....	54
Anexo 2: Protocolo para o tratamento profilático da enxaqueca crónica com fármacos biológicos.....	54
Anexo 3: Algoritmo de atendimento da unidade de farmácia de ambulatório da Unidade Local da Região de Aveiro.	60
Anexo 4: Pesquisa sobre medicamentos perigosos (atualização).....	61
Anexo 5: Pesquisa sobre doses cumulativas.	64
Anexo 6: Cartazes dos rastreios decorridos na Farmácia Senos durante o estágio. Rastreio mini-facial da L'ORÉAL (em cima) e do rastreio de doença venosa crónica (em baixo). .	69
Anexo 7: Tabela de indexação das formações realizadas durante o estágio curricular. ..	70
Anexo 8: Folheto informativo sobre a crise de sensores de monitorização de glicose.	71
Anexo 9: Formação interna sobre reações de fotossensibilidade induzidas por medicamentos.	72
Anexo 10: Tabela de fármacos associados a reações de fotossensibilidade, retirado de (61).....	82

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

ACSS – Administração Central do Sistema de Saúde, I.P.

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

CASCI – Centro de Acção Social do Concelho de Ílhavo

CAUL – Certificado de Autorização de Utilização de Lotes

CEMBE – Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência

CFLV – Câmara de Fluxo Laminar Vertical

CFT – Comissão de Farmácia e Terapêutica

CGRP – Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina

CIM – Centro de Informação do Medicamento

DCL – Dose Cumulativa Longitudinal

DGS – Direção-Geral da Saúde

ERPI – Estruturas Residenciais para Idosos

FIV – Fertilização *In Vitro*

GSH – Glutathione

IDR – Intensidade de Dose Relativa

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.

ITU – Infecção do Trato Urinário

MCG – monitorização Contínua da Glicose

NAC – N-acetilcisteína

NIOSH – National Institute for Occupational Safety and Health

PIM – Preparação Individualizada de Medicamentos

PPCIRA – Programa Nacional para a Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos

PVP – Preço de Venda ao Público

RCM – Resumo das Características do Medicamento

SNS – Serviço Nacional de Saúde

UFA – Unidade de Farmácia de Ambulatório

UPCI – Unidade de Preparação de Citotóxicos e Imunomoduladores

VALORMED – Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens Medicamentos, Lda.

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1-Contextualização do estágio curricular

Entre os dias 4 de março a 3 de maio de 2024 realizou-se o estágio curricular nos Serviços Farmacêuticos do Hospital Infante D. Pedro, sede do Centro Hospitalar do Baixo Vouga, instalados no bloco 6/8. Este hospital é a unidade central do Centro Hospitalar do Baixo Vouga, que passou a Unidade Local de Saúde da Região de Aveiro, E.P.E., por meio do Decreto-Lei n.º 102/2023, de 7 de novembro de 2023, e cuja área de influência abrange dez concelhos do distrito de Aveiro: Águeda, Albergaria-a-Velha, Anadia, Aveiro, Estarreja, Ílhavo, Murtosa, Oliveira do Bairro, Sever do Vouga e Vagos. ^(1,2)

Assim, a atual Unidade Local de Saúde da Região de Aveiro é também formada pelo Hospital Distrital de Águeda e o Hospital Visconde de Salreu (Estarreja), situados no distrito de Aveiro, além dos Agrupamentos de Centros de Saúde de Baixo Vouga, que incluem os dez concelhos do distrito de Aveiro mencionados anteriormente.

Os Serviços Farmacêuticos integrados na Unidade Local de Saúde da Região de Aveiro estão incumbidos de gerir todo o ciclo do medicamento, que inclui a seleção, aquisição, receção, armazenamento e distribuição de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos, além da preparação de medicamentos manipulados e medicamentos estéreis (citotóxicos).

A equipa dos Serviços Farmacêuticos desempenha um papel vital em várias áreas, como a farmacovigilância, a garantia da qualidade e a investigação clínica, especialmente nos ensaios clínicos. O funcionamento dos Serviços Farmacêuticos ocorre diariamente, das 8:30 às 19:00. Fora deste horário, há um farmacêutico de prevenção disponível para atendimento aos sábados a partir das 13h e aos domingos a partir das 8:30 até às 19h00. A farmácia de ambulatório opera de segunda a sexta-feira das 9h00 às 18h00. ⁽³⁾

No que diz respeito à constituição, os Serviços Farmacêuticos são compostos por quinze farmacêuticos, dos quais três são residentes. Além destes, há também dez técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica na área da farmácia, seis assistentes operacionais e três assistentes técnicas. A direção dos Serviços Farmacêuticos está sob a responsabilidade do Dr. Paulo Horta Carinha. Durante o meu estágio, pude contar com a supervisão da Dr^a. Cristina Mautempo, responsável pelos estágios curriculares e pela formação de residentes neste serviço.

2-Cronograma e sua explicação

No decorrer do estágio, tive a oportunidade de desenvolver diversas atividades que me permitiram observar, participar e compreender as múltiplas facetas do papel do farmacêutico no meio hospitalar e a sua colaboração ativa em equipas multidisciplinares, como discriminado na Tabela 1. Neste hospital, os Serviços Farmacêuticos estão estrategicamente divididos em 3 grupos, embora compartilhem setores operacionais. Desta forma, o estágio foi equitativamente dividido pelos mesmos, sendo estes: o Grupo da Gestão, em que estive de 4 a 15 de março; o Grupo da Unidade de Farmácia de Ambulatório (UFA), de 25 de março a 12 de abril; e o Grupo da Unidade de Preparação de Citotóxicos e Imunomoduladores (UPCI), de 15 de abril a 3 de maio.

Tabela 1: Cronograma das principais atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar nos Serviços Farmacêuticos da Unidade Local de Saúde da Região de Aveiro.

Atividades desenvolvidas	Grupos	Mês		
		Março	Abril	Maio
Análise e validação de prescrições médicas	Todos	x	x	x
Aprovisionamento, Gestão e controlo de Stocks	Grupo da Gestão	x		
Aquisição de produtos, receção e validação de encomendas	Grupo da Gestão	x		
Distribuição de medicamentos	Todos	x	x	x
Controlo de validade e condições de armazenamento	Todos	x	x	x
Dispensa e distribuição de Medicamentos Hemoderivados	Todos	x	x	x
Dispensa de medicamentos em regime de ambulatório	Grupo do Ambulatório	x	x	
Distribuição de Estupefacientes e Psicotrópicos	Grupo da UPCI		x	x
Preparação de Medicamentos Citotóxicos e Imunomoduladores	Grupo da UPCI		x	x
Ensaio clínicos	Grupo da UPCI		x	x

Na Tabela 1 encontram-se detalhadas as principais atividades desenvolvidas ao longo do estágio, organizadas cronologicamente, com a respetiva identificação do grupo correspondente ou, nos casos em que se sobrepõem, de todos os grupos, uma vez que uma parte das atividades desenvolvidas eram transversais aos referidos grupos. Relativamente à estrutura, os Serviços Farmacêuticos apresentam 3 armazéns principais: o designado F1 (armazém central), o armazém da UFA e o armazém da UPCI, conforme ilustra o Anexo 1.

Alguns medicamentos exigem um controlo mais rigoroso e, por isso mesmo, seguem um circuito e legislação própria, como é o caso dos estupefacientes e psicotrópicos (Decreto lei nº 15/93 de 22 de janeiro) ou os hemoderivados (através do Certificado de Autorização de Utilização de Lotes - CAUL), encontrando-se ao encargo e sob dispensa exclusiva de farmacêuticos. No serviço, participei e efetuei a dispensa destes medicamentos para os serviços clínicos, que exigem uma requisição alocada a um doente e o preenchimento de documentação própria (Anexo X, no caso dos Psicotrópicos). ⁽⁴⁾

No Grupo da Gestão, assisti e participei na análise e validação de prescrições médicas para vários serviços, que realizei continuamente até findar o estágio. Paralelamente, acompanhei e participei ativamente na seleção, receção, aquisição (incluindo o Pedido de Autorização de Uso Especial) e armazenamento do medicamento, dispositivos médicos e restantes produtos farmacêuticos, segundo o Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, assim como a monitorização dos prazos de validade e respetivo tratamento das (in)conformidades dos produtos no armazém, com periodicidade mensal. ⁽⁵⁾ Para além disso, efetuei o respetivo aprovisionamento, gestão e controlo de *stocks*, recorrendo ao sistema informático para supervisionar variáveis como ponto de encomenda. Uma outra tarefa em que participei foram as auditorias internas, evidenciando o papel central do farmacêutico na monitorização, coordenação e sensibilização para o uso racional do medicamento e produtos farmacêuticos.

Já no Grupo da UFA, a principal atividade era a dispensa de medicamentos, particularmente para uso em ambulatório, que se destinavam a i) patologias cujo tratamento se encontra consagrado na legislação, ii) medicação exclusiva de uso hospitalar, iii) exceções aprovadas internamente, como manipulados, casos de insuficiência económica ou doentes para quem, em consulta, se estipulou o seguimento farmacoterapêutico em hospital. Nesta unidade, aprendi que, mais do que dispensar a medicação, era de extrema importância identificar o utente ou terceiros, verificar a validade da requisição, a adequabilidade do regime posológico e respetiva via de administração, o cumprimento da farmacoterapia prescrita (se for de seguimento), o limite permitido para a dispensa e o correto uso no domicílio (incluindo administração, conservação e armazenamento e medidas não farmacológicas adjuvantes). Por outro lado, a UFA apresentava alternativas para utentes de unidades externas à sede da Unidade Local de Saúde da Região de Aveiro, através da dispensa de proximidade, como por exemplo o *FarmaDrive* e o Programa *Connection*.

Quanto ao Grupo da UPCI, esta unidade tem como finalidade a preparação de fármacos que, pelas suas propriedades, exigem manipulação em Câmara de Fluxo Laminar Vertical, e outros acordados através da circular interna PR - Medicamentos a preparar na Câmara de Fluxo Laminar Vertical da UPCI, para serem administrados no

Hospital de Dia Polivalente ou outro serviço requisitante. Numa fase inicial, pude aprender e entender os materiais e protocolos, que seguiam o Manual de Preparação de Citotóxicos do Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. ⁽⁶⁾ Ainda na UPCI, destaco como principal aprendizagem a otimização do tempo *in loco*. Por fim, a última semana foi dedicada aos medicamentos manipulados e ensaios clínicos, onde pude acompanhar os ensaios em curso e perceber a complexidade deste contexto, desde a candidatura a centro de referência à importância do correto desenho do estudo.

Os farmacêuticos participam em várias comissões e programas, como a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) ou o Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA) que, de forma transversal, exercem um papel pedagógico, mais do que punitivo. Contudo, não ficou por aqui e, de seguida, apresento 4 atividades realizadas neste estágio.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Elaboração de um protocolo para tratamento profilático de enxaqueca crónica com fármacos biológicos

Contextualização

Em reunião de CFT, foram apresentados alguns doentes com antecedentes de tratamento ineficazes para enxaqueca crónica. Este processo é relevante, pois a CFT é responsável por avaliar, validar e aprovar a inclusão de novos medicamentos no formulário de dispensação do hospital. No centro da discussão estava o eptinezumab que, até então, não estava disponível no hospital. Neste contexto, tive a oportunidade de estudar e elaborar um protocolo para o tratamento profilático da enxaqueca crónica com fármacos biológicos, visando auxiliar a tomada de decisão clínica. O protocolo considerou os respetivos fármacos aprovados, bem como a sua avaliação económica e custo-efetividade.

Desenvolvimento/intervenção

Os distúrbios da dor de cabeça são comuns e representam um dos problemas mais prevalentes do sistema nervoso, afetando cerca de 40% da população mundial em 2021. ⁽⁷⁾ A enxaqueca é a mais frequente, sendo um distúrbio primário de dor de cabeça, caracterizada por dores intensas que podem durar de 4 a 72 horas. ^(7,8) Quanto à enxaqueca crónica, o principal desafio é o seu cariz incapacitante e recorrente, podendo durar 15 dias ou mais de um mês, durante um período superior a 3 meses. A enxaqueca

crónica afeta entre 3 a 4% das pessoas com enxaqueca e o tratamento é complexo, impactando entre 11% a 70% dos pacientes com a condição. ⁽⁹⁾

Recentemente, surgiram fármacos que mudaram o cenário terapêutico, tornando-se a base do tratamento da enxaqueca aguda e crónica em ambulatório por apresentarem maior eficácia e menos efeitos adversos em comparação com a terapêutica convencional, sendo estes os medicamentos antagonistas do peptídeo relacionados ao gene da calcitonina (CGRP). ⁽¹⁰⁻¹²⁾ O CGRP é um neuropeptídeo que modula a sinalização nociceptiva e um vasodilatador que foi associado à patofisiologia da enxaqueca. Em contraste com outros neuropeptídeos, foi demonstrado que os níveis de CGRP aumentam significativamente durante a enxaqueca e regressam ao normal com o alívio da cefaleia. Em doentes, a perfusão intravenosa de CGRP induz cefaleia do tipo enxaqueca, devendo-se à presença de concentrações elevadas de CGRP no sangue. ^(10,11)

Atualmente, existem quatro anticorpos monoclonais direcionados ao CGRP que têm vindo a destacar-se como uma nova opção terapêutica para pacientes que sofrem de enxaqueca: eptinezumab, fremanezumab, galcanezumab e erenumab. Os três primeiros são anticorpos monoclonais humanizados, que se ligam potente e seletivamente ao CGRP, enquanto o erenumab é o único que tem como alvo o complexo receptor CGRP em vez do ligante CGRP. ^(13,14) Os resultados indicam que os tratamentos com estes fármacos são eficazes na redução da frequência e intensidade das crises de enxaqueca, apresentando um perfil de segurança aceitável. Quando comparados entre si, no contexto de enxaqueca crónica, os fármacos fremanezumab, erenumab e galcanezumab apresentam um perfil de eficácia, segurança e tolerabilidade semelhantes. ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ No entanto, o eptinezumab revelou-se melhor em termos de eficácia e segurança no tratamento profilático da enxaqueca. ⁽¹⁴⁾

Com base no circuito interno da Unidade Local de Saúde da Região de Aveiro, o médico prescritor deve preencher e enviar o formulário de Pedido de Medicamentos de Autorização Especial para os Serviços Farmacêuticos. Posteriormente, o farmacêutico analisa cada pedido inscrito em ata para debater em reunião da CFT do hospital, comissão constituída por médicos e farmacêuticos. Na sua análise, o farmacêutico enquadra as informações clínicas do doente, desde o diagnóstico ao historial clínico, não descurando da descrição e justificação da terapêutica proposta. Idealmente, devem ser combinadas todas as informações do doente, assim como do(s) fármaco(s), as últimas obtidas quer no Resumo de Características do Medicamento (RCM) como no Formulário Nacional de Medicamentos e no Relatório de Avaliação de Financiamento Público, caso exista. ⁽¹⁷⁻²⁴⁾

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica aquando da avaliação económica do Infarmed na indicação “tratamento profilático da enxaqueca em adultos que têm pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês e que tenham tido três ou mais falências terapêuticas prévias, e atendendo aos resultados de custo efetividade

incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, admite-se a utilização dos medicamentos fremanezumab, erenumab, galcanezumab e eptinezumab em meio hospitalar”. (18,20,22,24)

Com base no *stock* disponível na Unidade Local de Saúde da Região de Aveiro, encontra-se detalhado no Anexo 2 o impacto orçamental das alternativas terapêuticas disponíveis, na categoria dos medicamentos biológicos, no contexto clínico em questão. Segundo o Infarmed, “havendo medicamentos *on-label* ou *off-label* com custo inferior, esse facto deve ser tido em conta na opção entre alternativas terapêuticas”. Assim, com base na avaliação económica, considera-se mais vantajoso, e por isso recomenda-se, o algoritmo de abordagem terapêutica (Anexo 2) que proponha o uso primário do galcanezumab, seguido do eptinezumab e do fremanezumab e, por fim, o erenumab. Neste caso, deve-se avançar para a terapêutica seguinte sempre que a anterior se revele ineficaz ou desadequada para o doente em questão. (18,20,22,24)

Conclusão

A expectativa era que, com a avaliação em questão e possível aprovação pela CFT, o hospital ampliasse as ofertas terapêuticas e melhorasse a qualidade de vida dos utentes com enxaqueca crónica. A compreensão do *design* das avaliações económicas pode melhorar a formulação e gestão de políticas e cuidados de saúde. (25) Esta avaliação permitiu-me compreender o papel crucial do farmacêutico na conjectura do processo de ponderação e aquisição de um medicamento em meio hospitalar, que foi desde o enquadramento científico à exposição do parecer crítico. Posteriormente, também é parte fundamental da disseminação e padronização da abordagem terapêutica no hospital, através da elaboração de protocolos simples, claros e objetivos. No Anexo 2, encontra-se o protocolo apresentado aos Serviços Farmacêuticos e aprovado, na íntegra.

Atividade 2: Algoritmo de atendimento na farmácia de ambulatório

Contextualização

Com o aumento da procura dos serviços farmacêuticos na UFA e a complexidade dos tratamentos medicamentosos, é imprescindível que os farmacêuticos atuem com eficiência na orientação dos utentes. Face a este crescimento da UFA e às variadas nuances da legislação da medicação dispensada em meio hospitalar, surgiu a necessidade de elaborar um algoritmo de atendimento na farmácia de ambulatório, adequado ao contexto da Unidade Local de Saúde da Região de Aveiro. Este algoritmo permitiria padronizar os procedimentos, minimizando erros e otimizando a comunicação entre a

equipa multidisciplinar. O algoritmo é, sequencialmente, composto pelas seguintes etapas: identificação, faturação, avaliação, dispensa, indicações/cuidados, advertências e registos.

A sistematização da abordagem é particularmente relevante quando surgem alterações na dinâmica das equipas, como a entrada de novos membros (temporária ou definitivamente). Além disso, um algoritmo de atendimento contribuirá para a melhoria da experiência do utente, ao reduzir tempos de espera. Num contexto de cuidados de saúde cada vez mais centrados no utente, ter um fluxo de atendimento bem definido não só facilita a gestão do serviço, como também potencia a adesão ao tratamento.

Desenvolvimento/intervenção

Em 2008, um grupo de trabalho composto por membros e liderança do *American College of Clinical Pharmacy*, da *American Pharmacists Association* e da Sociedade Americana de Farmacêuticos do Sistema de Saúde criou uma definição de prática de cuidados em regime de ambulatório, como sendo “a prestação de serviços de saúde integrados e acessíveis por farmacêuticos, que são responsáveis por atender às necessidades de medicamentos, desenvolver parcerias sustentadas com os pacientes e praticar (cuidados em ambulatório) no contexto da família e da comunidade”. ^(26,27)

Relativamente ao algoritmo, a primeira etapa consiste na identificação do doente, do diagnóstico e da prescrição, salvaguardando sempre a identificação de terceiros no caso de não ser o doente a levantar a medicação. Na etapa seguinte, era importante perceber o contexto clínico, uma vez que, tratando-se de exceções como patologias de neurologia, patologias gástricas, epoietinas prescritas em nefrologia ou doentes externos, deveria consultar o *dossier* dedicado a estas condições. Em contrapartida, não deveria selecionar como faturável caso se tratasse de uma receita ativa de doentes internos em condições distintas das exceções anteriormente mencionadas. A faturação está relacionada com questões internas do hospital e a legislação sobre medicamentos comparticipados de dispensa exclusiva em farmácia hospitalar, no entanto, era importante saber diferenciar as várias áreas de atuação para evitar erros futuros. ⁽²⁸⁾

Ultrapassada a faturação, a próxima etapa diz respeito à avaliação, em que era importante analisar fatores como a validade e conformidade da receita, o histórico de dispensas e a próxima consulta. O histórico de dispensa e a próxima consulta permitiam compreender se o doente estava a realizar a medicação corretamente, se o remanescente correspondia ao expectável com base na data do último levantamento e, ainda, quanto necessitaria até à próxima consulta ou próximos 2 meses. Segundo o regulamento de medicamentos hospitalares em proximidade descrito na circular conjunta da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), do Serviço Nacional de Saúde (SNS) e da Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS), a medicação deve

ser dispensada para um período de 30 a 60 dias, salvo exceções regulamentadas, como os antiretrovíricos, que podem ser dispensados para um período de até 90 dias. (29) Acrescento que, os Serviços Farmacêuticos podem ajustar a quantidade de cada medicamento ou produto de saúde a fornecer ao utente, tendo em consideração a data da próxima consulta e a regra geral vigente de dispensa. (30)

A etapa que se segue relaciona-se com a dispensa, em que é importante verificar os 5 certos: o doente, a via de administração, a dose, o horário e a medicação. A fase seguinte inclui as indicações e cuidados, onde, uma vez mais, deve-se verificar a posologia, a frequência, as condições de armazenamento e conservação e, se possível, as reações adversas. A par disto, devemos também realizar a etapa seguinte – advertências – que serve para confirmar que o doente está ciente dos cuidados a ter, dos sinais de alerta e dos possíveis efeitos secundários mais comuns, como por exemplo a síndrome gripal nas terapêuticas com fármacos biológicos. (31)

Por fim, a última etapa é igualmente importante e por isso deve ser acautelada. Para tal, devem ser registadas alterações, queixas e outras informações que se considerem relevantes e úteis para dispensas futuras. Estas informações também serão valiosas no seguimento e monitorização do esquema terapêutico, permitindo detetar falhas no tratamento, questões de não cumprimento, efeitos indesejáveis, entre outros.

Conclusão

Contudo, a UFA concentra inúmeras áreas clínicas, particularidades e legislação associada que, esquematizando, tornou o atendimento mais intuitivo e auxiliou-me na medida em que, na reta final, não permitiu que saltasse etapas. No Anexo 3 encontra-se o algoritmo e o documento de suporte à elaboração do mesmo.

Atividade 3: Pesquisa sobre medicamentos/substâncias perigosas/tóxicas (atualização)

Contextualização

Os profissionais que manipulam citotóxicos estão em risco de exposição ocupacional, sendo que saber sobre os riscos permite que adotem as precauções necessárias, como o uso de equipamentos de proteção individual e técnicas de manipulação adequadas, conforme o Manual de Preparação de Citotóxicos. (6)

O *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) é uma instituição dos Estados Unidos que faz parte dos *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e divulga uma lista de medicamentos perigosos, que inclui agentes citotóxicos e não citotóxicos comumente usados, para minimizar a exposição a riscos no local de trabalho. A lista NIOSH é uma ferramenta crucial e frequentemente usada para

a identificação de substâncias perigosas, que podem representar riscos para trabalhadores em diversas áreas, incluindo farmacêuticos. Na prática, fornece orientações sobre as substâncias que exigem precauções especiais durante a manipulação, armazenamento e descarte, visando garantir a segurança e a saúde dos profissionais. A lista também auxilia na criação de normas e diretrizes de segurança e saúde no trabalho, ajudando a estabelecer limites de exposição e estratégias de mitigação de riscos. ⁽³²⁾

Face à importância da lista na manutenção da segurança e funcionalidade das UPCIs é fundamental que a mesma seja constantemente atualizada e divulgada no meio hospitalar, entre os profissionais, uma vez que estão a emergir novas substâncias e estudos sobre segurança ocupacional. No fundo, isto significa que, riscos previamente desconhecidos podem ser identificados ou reavaliados, tornando essencial que os farmacêuticos (e outros profissionais de saúde) estejam informados sobre as últimas diretrizes e recomendações. Assim sendo, realizei esta pesquisa em busca das últimas atualizações, dado que a anterior datava de 2020.

Desenvolvimento/intervenção

Com base no *Procedures for Developing the NIOSH List of Hazardous Drugs in Healthcare Settings*, publicado em 2023, atualmente o NIOSH define medicamento “perigoso” como um medicamento que é: i) aprovado para uso em humanos pela Food and Drug Administration (FDA); ii) aprovado pelo *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER); iii) não regulamentado de outra forma pela Comissão Reguladora Nuclear dos Estados Unidos da América. Em todo o caso, qualquer um destes medicamentos está acompanhado de informações específicas sobre manipulação, contidas no RCM, ou apresenta um ou mais dos seguintes critérios de toxicidade em humanos, modelos animais ou sistemas *in vitro*: carcinogenicidade, toxicidade para o desenvolvimento, toxicidade reprodutiva, genotoxicidade, toxicidade orgânica em doses baixas ou estrutura e perfil de toxicidade que mimetiza os medicamentos existentes, considerados perigosos por exibirem qualquer um dos cinco tipos de toxicidade anteriores. A título de exemplo, o NIOSH classifica como perigoso a doxorrubicina e a ciclofosfamida, dois quimioterápicos. ^(33,34)

A Lista NIOSH de Medicamentos Perigosos em Ambientes de Saúde era anteriormente conhecida como Lista NIOSH de Antineoplásicos e Outros Medicamentos Perigosos em Ambientes de Saúde, baseada numa recomendação do NIOSH de 2004, que alertou empregadores e trabalhadores da área da saúde sobre os riscos de trabalhar com medicamentos perigosos e discutiu medidas que poderiam tomar. ^(32,33)

Atualmente, a Lista NIOSH de 2020 está disponível sob a forma de rascunho, enquanto a Lista de 2016 permanece a última atualização oficial publicada. Segundo a própria agência, a Lista de Medicamentos Perigosos em Ambientes de Saúde de 2023 será

publicada no site do NIOSH assim que for finalizada, sendo que, à data do fim do estágio, ainda não se encontrava publicada. ^(32,33,35) O NIOSH anunciou a reformulação da lista em 2020, explicando que "qualquer um dos medicamentos atualmente usados para combater o cancro funciona de forma diferente dos usados anteriormente" e que "os medicamentos antineoplásicos já não são todos produtos químicos citotóxicos, genotóxicos e altamente perigosos". No mesmo período, o NIOSH também propôs reorganizar a lista para agrupar os medicamentos por perigo e não pela sua função. ^(32,33)

Conclusão

Esta pesquisa permitiu-me apurar que a disseminação regular da informação sobre as substâncias perigosas não só promove a conformidade com as normas de segurança, como também foca na formação de uma cultura de prevenção dentro das instituições de saúde, contribuindo para a redução de acidentes e exposições indesejadas no ambiente de trabalho. ⁽³⁶⁾ Neste âmbito, o farmacêutico desempenha um papel crucial na gestão e atualização contínua da lista de medicamentos perigosos, promovendo a orientação dos profissionais de saúde sobre os riscos associados a essas substâncias. O documento de suporte ao relatório sobre medicamentos perigosos encontra-se no Anexo 4.

Atividade 4: Pesquisa sobre doses cumulativas

Contextualização

Ainda no grupo da UPCI, desenvolvi uma pesquisa sobre doses cumulativas, devido ao impacto e relevância da acumulação de doses terapêuticas de citotóxicos ao longo do tempo, podendo resultar em toxicidade ou efeitos colaterais indesejados. O objetivo era explorar, avaliar e resumir as informações sobre as consequências da exposição (contínua) a tratamentos que podem gerar toxicidade, permitindo, quando necessário, compreender o impacto das doses recomendadas, da adaptação de regimes e abordagens terapêuticas.

Desenvolvimento

A maioria dos regimes de quimioterapia são administrados com base em parâmetros específicos do paciente (área de superfície corporal ou peso corporal), mas complicações como neutropenia e anemia podem levar a reduções de dose ou atrasos no tratamento. É, no entanto, bastante relevante quantificar a dose recebida ou acumulada durante o tratamento, entre tratamento e no fim dos tratamentos. ⁽³⁷⁾

Para medir a dose recebida, frequentemente recorre-se à Intensidade de Dose Relativa (IDR), uma medida definida como a razão entre a intensidade da dose administrada e a intensidade da dose padrão ou planeada para um regime (de acordo com

as doses completas dos medicamentos e o número total de ciclos). ⁽³⁸⁾ O objetivo do cálculo da IDR é avaliar se a intensidade da dose projetada para um tratamento quimioterápico foi realmente alcançada ou não. Por exemplo, para agentes quimioterápicos de 4 ciclos infundidos a cada 21 dias, um paciente sem reduções ou atrasos de dose tem uma IDR de 100% no dia 64 (após 3 ciclos). Se o tratamento for interrompido após o terceiro ciclo, mas até esse ponto o paciente receber tratamento completo e dentro do prazo, a sua IDR deverá ser de 75%. ⁽³⁹⁾

Num outro prisma, existem outras determinações para a dose cumulativa, tais como dose cumulativa total (soma de todas as doses já administradas ao paciente), dose cumulativa contínua (soma de todas as doses tomadas contínua e semanalmente pelo paciente ou com período livre da terapêutica inferior a 6 meses) e, mais recentemente, a dose cumulativa longitudinal (DCL). ⁽⁴⁰⁾

As medidas tradicionais de administração de quimioterapia, como a IDR, medem a quantidade total de quimioterapia recebida até ao final do tratamento baseado no regime programado, mas não fornecem informações sobre o momento das alterações no plano de tratamento. Essas alterações podem ser importantes para a realização de intervenções oportunas, para apoiar a adesão e diminuir o risco de recorrência. Face às desvantagens supracitadas, a literatura recente propõe a DCL como uma forma de integrar o impacto das múltiplas dimensões do tratamento (ou seja, atrasos, reduções ou alterações de dose, interrupção ou descontinuação do tratamento) em cada ciclo ao longo do tempo. ^(39,41-43)

A DCL foi calculada para quantificar a administração de quimioterapia para cada paciente e é definida como a quantidade de um agente quimioterápico específico administrado num determinado tempo, t , dividida pela dose total planeada de quimioterapia padrão, com o numerador e o denominador ajustados para a área de superfície corporal. Nesta métrica, foi considerado um atraso na quimioterapia a administração 3 ou mais dias depois do indicado no plano de tratamento inicial. Por exemplo, para agentes de quimioterapia de 4 ciclos infundidos a cada 21 dias, um paciente sem reduções ou atrasos de dose tem uma DCL de 25% nos dias 1 a 21, 50% nos dias 22 a 42, 75% nos dias 43 a 63, e atinge uma DCL de 100% no dia 64. Se o paciente sofrer uma redução da dose para metade após receber a dose inicial, terá uma DCL de 25% dos dias 0 a 21 e, após 4 ciclos, a sua DCL será de 62,5 %. ^(39,41,42)

Embora a DCL aumente constantemente ao longo do tempo (ou seja, os pacientes atingem uma DCL final de 100% após receberem a dose completa de um determinado agente), a IDR é uma medida fixa quando o paciente interrompe o tratamento. Assim, examinar os padrões de quimioterapia recorrendo à DCL fornece uma compreensão mais clara da dose efetivamente recebida pelos pacientes ao longo do tempo, como se pôde constatar no estudo de *Pak et al.*, estratificado por idade e regime, onde demonstrou que

as mulheres mais velhas atrasaram a administração da dose completa, com diferenças a surgirem após 48 dias - descoberta que seria mascarada pela IDR. Contudo, este é um estudo de uma única instituição num hospital universitário e, como tal, os resultados podem não ser transponíveis para outras populações. ⁽³⁹⁾

A temática das doses cumulativas ainda carece de informações, na medida em que muitas publicações não descrevem o método de cálculo da IDR e outras não definiam nenhum limite específico do mesmo, não estando padronizado e, ainda, nem todos os fármacos apresentam uma dose cumulativa recomendada. ⁽⁴⁴⁾ Além disso, é difícil prever uma diminuição da IDR antes do início do tratamento ou durante o tratamento, apesar dos potenciais atrasos programados nas doses ou reduções, não relacionadas com a toxicidade induzida pela quimioterapia. ⁽³⁷⁾

De ressaltar que existem também exemplos de boas práticas, que incluem iniciativas em hospitais para monitorizar e validar doses cumulativas de medicamentos citotóxicos, garantindo segurança e eficácia no tratamento. A intenção é aprimorar os sistemas informáticos para um acompanhamento mais rigoroso das doses cumulativas, visando melhorar a segurança do paciente. ^(39,41,42)

Conclusão

Este último projeto foi um desafio adicional, que proporcionou uma visão mais ampla sobre a segurança no uso de medicamentos citotóxicos e um melhor domínio do Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, que menciona a importância de considerar as doses cumulativas, especialmente em relação a medicamentos que podem ter efeitos tóxicos ou adversos em doses elevadas. Por fim, pode constatar que é fundamental que os farmacêuticos hospitalares monitorizem as doses administradas aos doentes, especialmente em tratamentos prolongados e em medicamentos com uma janela terapêutica estreita, para garantir a segurança e a eficácia do tratamento. A título de exemplo, no Anexo 5 encontra-se o relatório completo sobre a atividade em questão.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

O estágio decorreu na Farmácia Senos entre os dias 13 de maio e 27 de setembro de 2024, localizada na Rua Arcebispo Pereira Bilhano, nº22, no centro de Ílhavo, Distrito de Aveiro. O horário de funcionamento é das 9h às 19:00h de segunda a sexta, encerrando por 1h das 13h às 14h, e das 9h às 13:00h aos sábados. A cada 4 dias, a farmácia encontra-se em serviço permanente, das 9h às 21h, numa escala rotativa entre as restantes farmácias de Ílhavo.

A Farmácia Senos é uma farmácia bicentenária, que completou 200 anos em 2024. Em Aveiro, é reconhecida como um ícone de longevidade aliada à confiança, dinamismo e inovação na cidade. A equipa é constituída por quatro farmacêuticos que desempenham diferentes funções, dentre os quais a Dr^a Ana Constança Picado (Diretora Técnica), um técnico de farmácia, dois técnicos auxiliares de farmácia e uma auxiliar de limpeza.

A farmácia apresenta um sistema de gestão da qualidade, devidamente certificado de acordo com as Boas Práticas de Farmácia. ⁽⁴⁵⁾ Quanto aos serviços disponibilizados na farmácia, estes são: determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos (glicemia, triglicerídeos, colesterol e pressão arterial), administração de injetáveis e de vacinas que não constem no Plano Nacional de Vacinação, preparação individualizada da medicação (PIM), preparação de medicamentos manipulados, dispensa e aconselhamento farmacêutico, serviço de nutrição, serviço de podologia e, ainda, pontualmente a farmácia oferece serviços de rastreio para diversas condições de saúde.

A Farmácia Senos atua também como um ponto de recolha da Entidade Gestora do Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (VALORMED), efetua a dispensa de medicamentos hospitalares no âmbito do programa SAFE (Serviço de Apoio Farmacêutico) e a dispensa de medicamentos a lares residenciais e outras associações. Além do mencionado, também disponibiliza o serviço de entrega ao domicílio, que decorre, geralmente, uma vez por semana e cumpre o disposto na Portaria n.º 1427/2007, de 2 de Novembro, que limita a dispensa de medicamentos com entrega ao domicílio aos municípios das farmácias e municípios limítrofes. ⁽⁴⁶⁾

2-Cronograma e sua explicação

Neste estágio, pude desenvolver várias atividades que me permitiram observar, participar e compreender as múltiplas facetas do papel do farmacêutico no meio comunitário, como descrito na Tabela 2.

Tabela 2: Cronograma das principais atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária na Farmácia Senos.

Atividades desenvolvidas	Mês				
	Maio	Junho	Julho	Agosto	Setembro
Criação, receção e validação de encomendas	x	x	x	x	x
Gestão de reservas	x	x	x	x	x
Armazenamento e reposição de stock	x	x	x	x	x
Controlo de prazos de validade	x	x	x	x	x
Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos			x	x	x
Atendimento ao público supervisionado		x	x	x	x
Atendimento ao público autónomo			x	x	x
Preparação Individualizada da Medicação			x	x	
Transferências entre farmácias	x	x	x	x	x
Rastreios e ações Formativas		x	x	x	x
Recolha de medicamentos para VALORMED		x	x	x	x
Formação interna					x

Na Tabela 1, encontram-se detalhadas as principais atividades desenvolvidas na farmácia, que vão desde o *back-office* ao *front-office*. Para começar, foi-me proposto que iniciasse pelas tarefas de *back-office* e assim poder observar, colaborar e familiarizar com a panóplia de produtos disponíveis na farmácia, com a sua etiquetagem e com o sistema informático Sifarma® para o módulo “Encomendas” (receção e validação). Para tal, rececionava e validava as encomendas. Ainda durante esta semana, aprendi a realizar devoluções aos fornecedores e a reportar inconformidades nas encomendas. Este trabalho de *back-office* era também importante por estar intimamente relacionado com o armazenamento e reposição de *stock*, sendo que, estando familiarizada com os produtos, era, sem dúvida, muito mais fácil inteirar-me da localização e finalidade dos mesmos. A par do referido, e ao abrigo do decreto-lei nº 128/2023, de 26 de dezembro, que consagra a retirada dos Preços de Venda ao Público (PVP) das embalagens de medicamentos como medida preventiva de desperdício de medicamentos, realizei verificações de PVPs, assegurando que os medicamentos não fossem vendidos a preços desatualizados. ⁽⁴⁷⁾

Nas semanas seguintes, tornou-se rotina o controlo e gestão dos prazos de validade dos produtos, assim como das reservas, independentemente de serem utentes na farmácia ou utentes de lares e associações, atividade que se manteve ao longo de todo o período de estágio.

Posteriormente, comecei a fazer a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, analisando os resultados com base nas particularidades de cada utente,

incluindo idade, sexo, estilo de vida, medicação atual e todos os dados passíveis de serem recolhidos na ficha de utente, sempre que possível, como por exemplo o histórico de compras. No caso dos utentes em que os valores se encontravam fora do recomendado, procurei compreender as razões e orientar para intervenções não farmacológicas ou encaminhar para uma consulta médica.

Ainda neste período, iniciaram-se os acompanhamentos dos atendimentos ao público, o que me permitiu perceber o funcionamento do sistema informático Sifarma®, as características da plataforma e da comunicação em saúde em meio comunitário. Seguidamente, numa fase precoce, realizei atendimentos com supervisão e, paulatinamente, adquiri autonomia para realizar sem supervisão, mas sempre com a certeza de que não estava sozinha e poderia sempre questionar ou tirar dúvidas. Esta fase representou o período mais crítico, pois, embora demonstrasse algum conforto na interação com os utentes, ainda estava em processo de integração e aplicação do conhecimento adquirido até então, incluindo o Sifarma®. Numa fase inicial, o objetivo passou por aprender a dispensar a medicação e interpretar os atendimentos e, com o passar dos dias, estes desafios foram mitigados e fui transitando para o aconselhamento farmacêutico e a sensibilização para o uso responsável e racional do medicamento. No atendimento, foram explicados os distintos regimes de comparticipação, quer pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) como por entidades externas e o circuito especial aplicado aos medicamentos psicotrópicos e estupefacientes. ^(48,49)

Em julho, tive o primeiro contacto com a PIM, para perceber o volume e fluxo de trabalho e, ainda, entender os procedimentos da preparação. Esta atividade permitiu-me entender o impacto das características físico-químicas dos medicamentos no acondicionamento, conservação e armazenamento e, ainda, a interpretar de forma crítica os esquemas terapêuticos. Neste caso, a farmácia possui um *robot* automatizado, que auxilia na preparação da medicação para as Estruturas Residenciais para Idosos I e II (ERPI), para o Lar de São José, para o Centro de Ação Social do Concelho de Ílhavo (CASI), alguns utentes da farmácia, e outras entidades de cariz social.

No final de Setembro, realizei uma formação interna à equipa sobre as reações de fotossensibilidade induzidas por medicamento. A par das restantes tarefas, tive a oportunidade de elaborar cartazes para os rastreios, que decorreram de Julho a Setembro, sobre aconselhamento dermatológico e doença venosa crónica, encontrando-se o respetivo material gráfico em anexo (Anexo 6).

Por fim, ao longo de todo o estágio, adquiri conhecimentos por meio de ações formativas, providenciadas pelos laboratórios, pelos farmacêuticos, pelos delegados de ação médica que visitavam a farmácia e até por mim mesma, de forma autónoma. As referidas formações encontram-se resumidas na no Anexo 7.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Elaboração de um folheto informativo sobre a escassez de sensores de monitorização de glicose (*Freestyle Libre*®)

Contextualização

No decorrer de uma crise que evidenciou a escassez de sensores de monitorização de glicose nas farmácias e, conseqüentemente, a falta de sensores para os utentes diabéticos que assim necessitavam, tornou-se muito recorrente o aparecimento de utentes, diariamente, a solicitar, quer via telefone quer presencialmente, sensores de monitorização de glicose (no caso, o único no mercado - *Freestyle Libre*®). Perante esta procura exponencial e não correspondida, que provocou este alarme social, surgiu a ideia de elaborar um panfleto ou folheto informativo que, de forma simples, clara e acessível, permitisse qualquer utente entender a problemática e as melhores atitudes a tomar.

Desenvolvimento

Um monitor contínuo de glicose (MCG) é um dispositivo que permite a medição em tempo real dos níveis de glicose no sangue, através de um pequeno sensor, normalmente inserido logo abaixo da pele, que mede os níveis de glicose, normalmente no fluido intersticial. Essas medições são então transmitidas (por um transmissor) para um monitor, geralmente um dispositivo móvel, fornecendo aos utilizadores atualizações contínuas e tendências dos seus níveis de glicose. ⁽⁵⁰⁻⁵³⁾

Os utentes devem estar cientes de que as leituras do sensor podem desviar-se das medições reais de glicose no sangue, particularmente durante alterações bruscas de glicose, como a que ocorre após a refeição ou durante o exercício. Além disso, a precisão de todos os MCG disponíveis comercialmente ainda é a mais baixa na faixa hipoglicémica, que é onde a necessidade de sensibilidade e especificidade é maior, para servir como um alarme para o risco de ocorrência de hipoglicemia. ^(51,54)

Embora os MCG tenham sido usados em pessoas com diabetes desde há décadas, também têm aplicações importantes para pessoas sem diabetes, como os atletas, uma vez que podem providenciar informações valiosas sobre como o organismo responde a diferentes alimentos, exercícios, sono e stress, embora este tipo de aplicação não seja consensual. Ao monitorizar os níveis de glicose, pode-se compreender melhor as flutuações durante treinos ou competições, ajustando e otimizando o desempenho desportivo e, também, potencialmente evitar o desenvolvimento de pré-diabetes ou diabetes. ^(51,53,55,56)

A fim de corroborar as informações supracitadas, num artigo de 2020 publicado no *Journal Clinical Diabetes* foi avaliado um grupo de diabéticos para verificar o impacto dos MCG nas escolhas e estilo de vida adotado, onde foi revelado que: 90% dos participantes sentiram que a MCG contribuiu para melhores escolhas; 47% sentiram que os tornou mais propensos a exercitar, se tivessem a glicose elevada; e, 87% sentiram que isso ajudou a fazer escolhas alimentares mais saudáveis. Paralelamente, outro estudo com indivíduos não diabéticos revelou que um número significativo de participantes teve oscilações anormais da glicose, revelando o MCG como fator crítico para evidenciar essa anormalidade subjacente. De facto, isto não teria sido detetado recorrendo à medição capilar da glicose, sugerindo que o dispositivo facilita o diagnóstico em doentes não sintomáticos. ^(50,51,57,58)

Após compilar estas e outras informações e enquadrando devidamente a origem da agudização da crise (atingiu o pico durante e após os Jogos Olímpicos), foi possível elaborar o panfleto que desse ênfase às vantagens do MCG, que o tornam benéfico (não imprescindível), e que enfatizasse a importância da medição capilar da glicose, mesmo nos utilizadores dos MCG. Não obstante, no folheto também consta uma breve contextualização desta crise, reforçando o aumento exponencial e simultâneo da procura, também por atletas que, tendo prescrição, não podem ser discriminados na dispensa. Por fim, no panfleto, também apelo à compreensão, ao uso consciente e racional, particularmente numa época conturbada na distribuição dos sensores. ^(50,51)

O folheto informativo foi desenhado para servir como uma plataforma para educar os leitores sobre a importância do autocuidado e da manutenção apertada da monitorização constante da glicemia e vigilância da mesma, independentemente da disponibilidade de sensores. ^(50,51,59)

Conclusão

A pesquisa sobre a tecnologia de MCG ainda está em desenvolvimento, não havendo, para já, evidências sólidas sobre possíveis impactos negativos ou riscos de diagnósticos incorretos para utilizadores não diabéticos. Desta forma, face às aplicações e crescente procura da MCG por utentes não diabéticos, prevê-se que, se se mantiver a escassez de oferta, a “crise” de sensores também se mantenha ou agudize. ⁽⁶⁰⁾

Este facto reforça e enfatiza a importância do folheto informativo e de sensibilizar os utentes para esta problemática, promovendo a continuidade da monitorização da glicose adjuvada por medidas não farmacológicas (hábitos de vida saudáveis, como por exemplo uma alimentação equilibrada e a prática de exercício físico) e mitigando o caos típico de tempos de crise. No Anexo 8 encontra-se o folheto informativo divulgado na farmácia.

Atividade 2: Formação interna, sensibilização e auscultação sobre fotossensibilidade induzida por medicamentos

Contextualização

Numa época de maior exposição à luz solar, foram surgindo com maior frequência utentes com reações cutâneas atribuídas a distintos agentes causadores. Pude perceber que, na maioria dos casos, os utentes nem sequer ponderavam a ação da luz solar neste efeito adverso da medicação. Por sua vez, sabe-se que, as reações de fotossensibilidade são uma causa significativa de morbilidade, representando até 8% das reações adversas medicamentosas cutâneas. ⁽⁶¹⁾ Por tal razão, surgiu a ideia de realizar uma formação interna sobre fotossensibilidade induzida por medicamentos, permitindo uma melhor compreensão de como certos medicamentos podem interagir com a luz solar e provocar reações adversas na pele.

Desenvolvimento

Tal como reporta o Centro de Informação do Medicamento (CIM) em publicação na Ordem dos Farmacêuticos, "a ingestão ou aplicação tópica de certos compostos com características fotossensibilizantes, em conjunto com a exposição da pele à luz solar, pode originar reações cutâneas, que se denominam reações de fotossensibilidade. Quando a substância implicada é um fármaco, estamos perante fotossensibilidade induzida por medicamentos, que pode ser devida à exposição a radiação ultravioleta ou luz visível". ⁽⁶¹⁾

Por ser frequentemente confundido, foi importante destacar a diferença entre medicamento fotossensível e fotossensibilizante, sendo que os medicamentos fotossensíveis são um grupo de medicamentos que devem ser conservados protegidos da luz solar ou artificial, para evitar a sua deterioração e garantir a sua eficácia e segurança. Já os medicamentos fotossensibilizantes, provocam uma resposta exagerada ou anormal da pele diante da exposição à radiação solar, após a administração do medicamento, e estão identificados com um pictograma de alerta na embalagem, com um triângulo vermelho e um sol parcialmente tapado. ^(62–64)

Durante a pesquisa, constatee alguns factos expectáveis, mas que, só depois de pesquisar pude consolidar com robustez científica, como o aumento das reações de fotossensibilidade com a idade, assim como o facto de, por serem de difícil identificação, serem reações subreportadas. Outro facto importante foi a região geográfica do utente e a etnia, devido à relação com fotótipos cutâneos, aos padrões de uso de protetor solar e de exposição à radiação. ^(61,65–68)

Quanto à classificação das reações de fotossensibilidade induzida por medicamentos, estas podem ser reações fotoalérgicas ou reações fototóxicas. Se por um lado as reações fotoalérgicas não dependem da dose e têm um início de reação mais lento (24 horas ou mais), por outro as reações fototóxicas são dependentes da dose e manifestam-se rapidamente após a exposição (minutos a horas após primeira exposição). Contudo, as diferenças não se ficam por aqui e por isso mesmo foi importante compreendê-las e resumi-las na Tabela 3. ^(63,64,69–71)

Tabela 3: Resumo das características que diferenciam reações fototóxicas de reações fotoalérgicas. Adaptado de (62)

Fator	Reação de fototoxicidade	Reação Fotoalérgica
Incidência	Frequente	Pouco frequente
Tipologia da reação	Tóxica não imunitária	Imunitária (tipo IV)
Via de administração associada	Sistémica	Tópica
Extensão	Geralmente apenas afeta a superfície exposta	Afeta superfície exposta e não exposta

Relativamente às estratégias, independentemente do tipo de reação, resumem-se a: avaliar, tratar e prevenir. Na avaliação, é fundamental recolher o máximo de informação relevante possível, como o início e duração dos sintomas, para poder enquadrar melhor a condição. No tratamento, é vital a identificação e evicção do agente causal, o tratamento sintomático e a implementação de medidas preventivas. Na identificação, muitos dos fármacos envolvidos nas reações têm a capacidade de causar ambas as reações, como os anti-inflamatórios não esteroides (AINES), o que não facilita no processo de diferenciação e diagnóstico. ^(62,72)

De referir que, se for uma reação fototóxica, deve ser tratada como uma queimadura solar excessiva, enquanto que, se for uma reação fotoalérgica, deve ser tratada como uma dermatite de contacto, ambos coadjuvados com a interrupção da terapêutica. Ainda neste âmbito, as reações fototóxicas são autolimitadas, o que quer dizer que melhoram após descontinuação da medicação e evicção da exposição solar. No entanto, para o tratamento sintomático, deve-se recorrer a compressas frias, emolientes e analgésicos orais (anestésicos tópicos podem provocar dermatite de contacto alérgica). Outra alternativa são os corticosteroides tópicos, que poderão ser úteis em casos de hiperpigmentação pós-inflamatória devida a fototoxicidade, como a hidroquinona ou retinoides tópicos. Já nas reações fotoalérgicas, o tratamento baseia-se na aplicação de corticosteroides tópicos nas áreas afetadas, de modo a reduzir o prurido e a resposta inflamatória. Se não for suficiente, pode-se ainda recorrer a corticosteroides sistémicos ou anti-histamínicos. ⁽⁶¹⁾ Como

medidas preventivas, o farmacêutico deve aconselhar, por exemplo, a evicção à exposição solar e a aplicação diária de protetor solar de largo espectro. ^(61,62,67,73,74)

No final da sessão, entreguei uma tabela retirada da e-publicação do Centro de informação do Medicamento, com as principais classes de fármacos associadas a reações de fotossensibilidade e confirmada com restantes referências bibliográficas. ^(61,75-77) O documento de suporte à apresentação, juntamente com a tabela, encontram-se detalhados nos Anexos 9 e 10, respetivamente.

Conclusão

Esta formação permitiu-me consolidar conhecimento nesta temática, assim como transmitir ferramentas para colaborar com os utentes e incentivar o uso correto dos medicamentos, evitando a exposição solar, quando necessário, e a procurarem ajuda ao perceberem reações indesejadas. As farmácias representam, na maioria dos casos, uma primeira linha de aconselhamento e, perante uma reação de fotossensibilidade induzida por medicamentos, torna-se crucial o papel do farmacêutico, quer na identificação como na intervenção.

Atividade 3: Intervenção farmacêutica em queloides (e cicatrizes hipertróficas)

Contextualização

Na sequência do atendimento a 2 utentes com queloides, um de etiologia pós cirúrgica e outro de origem desconhecida, ambos de pele negra, foi-me solicitado um aconselhamento. Tendo em conta a relevância do tema, particularmente em peles negras, pesquisei sobre as melhores estratégias e abordagens terapêuticas, para melhor fundamentar e colmatar as lacunas do meu atendimento. Além do referido, considerei também que esta pesquisa poderia agregar valor devido ao aumento do conhecimento de casos de queloides e o impacto significativo que têm na qualidade de vida dos utentes, quer associado ao desconforto físico, como estético e emocional.

Desenvolvimento/intervenção

Os queloides são cicatrizes elevadas, espessas e pigmentadas, que se formam devido a uma produção excessiva de colagénio durante o processo de cicatrização. ^(78,79) Geralmente, são confundidos com cicatrizes hipertróficas, mas são patologicamente distintos, como demonstra a Figura 2. Ambos os tipos de cicatrizes são caracterizados pelas formações exacerbadas, endurecidas e fibróticas; no entanto, os queloides têm a

capacidade de crescer além das fronteiras da lesão inicial na pele, enquanto que as cicatrizes hipertróficas geralmente estão contidas no local da lesão. ⁽⁸⁰⁻⁸²⁾

Existem três fases distintas, mas sobrepostas, que estão envolvidas na cicatrização de feridas: as fases inflamatória, proliferativa e remodelante, suspeitando-se que erros na regulação da fase inflamatória levam à formação dessas cicatrizes. ^(80,83) Como demonstrado pelos vários estudos realizados nos últimos anos, os queloides têm uma fisiopatologia complexa, que abrange mecanismos de desregulação genética, endócrina, epigenética, imunitária, fatores ambientais e de sinalização celular. ^(84,85)



Figura 1: Manifestação clínica de cicatrizes normais (imagem de cima), cicatrizes hipertróficas (imagem do meio) e queloides (imagem de baixo). ⁽¹⁵³⁾

Em comparação com outras raças e etnias, indivíduos de ascendência africana, asiática e hispânica são os mais afetados. A incidência desses tipos de cicatrizes dentro da população de pele mais escura está entre 4,5% e 16%, contrastando com cerca de 0,09% em peles classificadas como I na escala de fotótipos de *Fitzpatrick*. ^(80,86) Apesar da maior incidência de queloides na pele escura, a literatura científica atual não se concentra neste fotótipo (pele negra), estando sub-representados, o que dificulta a identificação de tratamentos mais eficazes para essa população específica. ⁽⁸⁰⁾ O efeito da etnia sugere que a formação de queloides poderá ser sustentada pela variação genética, confirmado por vários estudos genéticos que mostram que a formação de queloides está associada a certas mutações genéticas ou polimorfismo. ^(87,88)

Relativamente aos tratamentos, os corticosteróides continuam a ser o tratamento de primeira linha recomendado na abordagem não cirúrgica de queloides, já que atuam para reduzir o volume cicatricial por meio de múltiplos mecanismos: 1) diminuindo a inflamação local, 2) reduzindo a proliferação de fibroblastos e 3) inibindo a produção de colagénio. Dos corticoides, o acetonido de triamcinolona é o mais comum para o tratamento de queloides e cicatrizes hipertróficas, sendo preferida a injeção intralesional devido à maior concentração de medicação no local e mínima absorção sistêmica. Apesar de altas taxas de resposta, que variam de 50% a 100%, há uma considerável probabilidade de recorrência, com taxas de 33% após um ano e 50% após cinco anos. ^(80,89) Outros corticosteroides utilizados no tratamento incluem betametasona ou acetonido de fluocinolona (creme). ⁽⁸⁰⁾ Nos indivíduos de pele negra, um possível efeito colateral das injeções de corticosteroides é o desenvolvimento de manchas claras na zona das injeções, tal como apresentava um dos utentes. ⁽⁹⁰⁾

Outras alternativas farmacológicas passam pelos antineoplásicos, como a bleomicina (causa necrose dos fibroblastos) e o 5-fluorouracilo (inibe a proliferação dos

fibroblastos), classe que demonstrou ser eficaz e segura no tratamento de queloides ^(91,92); os inibidores da enzima conversora de angiotensina, como o enalapril; os bloqueadores dos canais de cálcio, como o verapamil, através da degradação de colágeno e redução da produção de tecido fibroso ⁽⁹²⁾; a toxina botulínica A, relacionada com a redução da tensão muscular na lesão e a regulação direta dos fibroblastos ⁽⁹²⁾; entre outros agentes, como antialérgicos, anticorpos monoclonais e/ou estatinas. ^(78,80,83,93)

Ainda nas abordagens terapêuticas, existem várias opções não farmacológicas, como a cirurgia, onde é importante saber que apresenta altas taxas de recorrência (quase 100% após este tratamento); o gel de silicone, que auxiliam na redução e aparência do quelóide, principalmente se iniciada logo nos primeiros dias; a crioterapia ou criocirurgia, por destruição direta, não sendo recomendado em utentes com pele negra dado que pode provocar uma mancha clara permanente na pele negra; o recurso a radiação, cada vez menos frequente devido aos efeitos e complicações decorrentes; o recurso a laser, quer seja ablativo ou não ablativo; ou até mesmo a combinação destes e outros tratamentos, na tentativa de mitigar a manifestação na pele. Contudo, é importante saber que, até à data, ainda não foi garantida a eficácia das terapêuticas, especialmente no que se refere à redução da probabilidade de desenvolver outra cicatriz no futuro. ^(78,80,90)

Embora os possíveis tratamentos para queloides variem de terapêuticas tópicas e injetáveis a intervenções cirúrgicas, não há, atualmente, um único método que possa garantir a resposta à terapia e prevenir a recorrência. As evidências carecem de controlo consistente, e os resultados são heterogeneos, dificultando a comparação de resultados entre estudos. A heterogeneidade das características da condição, como histórico familiar, localização do quelóide, tensão da pele, tamanho e número, bem como género e tipo de pele, podem desempenhar um papel limitante na resposta. ^(79,82,86,94)

Como referido, dado que a literatura não consegue estratificar os resultados por tipo de pele e perante as altas taxas de recorrência, torna-se difícil criar uma solução universal para queloides. ^(80,94,95) Na farmácia, para tratar queloides podemos recorrer à aplicação tópica usando fitas, géis e pomadas (geralmente, de silicone) e a terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas, como terapia de descanso/fixação (fixação, cobertura de gel de silicone) e terapia compressiva (bandas, suportes e roupas para interrupção do suprimento de sangue para o tecido cicatricial). ^(83,92)

Nestes casos, após a pesquisa percebi que um deles tratava-se, possivelmente, de uma lesão hipertrófica e o outro de um quelóide. Porém, pelo historial coincidente de tratamentos falhados, as preferências de ambos e as evidências consistentes que relatam eficácia e segurança do gel de silicone neste âmbito, foi sugerido aos dois utentes uma terapia com gel de silicone. ^(86,92)

Conclusão

A pesquisa sobre queloides revelou a complexidade dos mecanismos biológicos envolvidos na sua formação, como também as principais implicações clínicas e terapêuticas associadas à condição. Os queloides apresentam desafios significativos na abordagem terapêutica, demonstrando variabilidade na resposta a intervenções convencionais, sendo que a compreensão dos fatores genéticos, moleculares e ambientais que contribuem para a sua formação são essenciais para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes.

A intervenção do farmacêutico é crucial nesta condição, porque pode orientar na escolha adequada de terapêuticas tópicas e na utilização de medicamentos que auxiliam na redução da formação de cicatrizes hipertróficas. Além disso, o farmacêutico pode desempenhar um papel educacional, alertando para a alta recorrência das lesões, promovendo a adesão ao tratamento e prevenindo complicações associadas a estas lesões que, por si só, já são de difícil autogestão. Para tal, devemos manter-nos informados, sobretudo numa área que continua a progredir e deixa a promessa de novos alvos terapêuticos e regimes de tratamento mais especializados. ⁽⁸⁶⁾

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Prescrição *off-label* de *N*-acetilcisteína na Fertilização In Vitro

Contextualização

A infertilidade feminina afeta milhões de casais em todo o mundo e estima-se que seja responsável por um terço de todos os casos de infertilidade. Por outro lado, a prescrição *off-label* de medicamentos e suplementos para o tratamento da infertilidade feminina é generalizada, sendo que a maioria dos medicamentos prescritos para tratar a infertilidade feminina são usados de forma *off-label*.⁽⁹⁶⁾

A familiaridade com as evidências científicas para os medicamentos e suplementos neste contexto, bem como possíveis riscos, efeitos colaterais e interações são importantes, mas as evidências são insuficientes para demonstrar taxativamente o seu sucesso. Acresce o risco de contraindicação durante a gravidez, devido à demonstração de teratogenese em estudos com animais ou humanos.⁽⁹⁷⁾

A *N*-acetilcisteína (NAC) é um composto bem conhecido, que tem sido usado principalmente como agente mucolítico e no tratamento do envenenamento por paracetamol. Além disso, tem sido estudada pelas suas propriedades antioxidantes e potencialmente moduladoras no *stress* oxidativo, sabendo-se que poderá desempenhar um papel relevante na (in) fertilidade e na saúde reprodutiva.⁽⁹⁸⁾

Nos últimos anos, também foi reconhecido por outras propriedades benéficas, como a ação anti-inflamatória e antiproliferativa, e tem sido sugerido para o tratamento de uma variedade de diferentes distúrbios e sintomas. Face ao crescente interesse na NAC na saúde reprodutiva, estudou-se o efeito da NAC na fertilização in vitro (FIV), avaliando como a sua administração pode influenciar a qualidade dos gametas e a taxa de sucesso da implantação embrionária.⁽⁹⁸⁾

Prescrição *off-label*

A prescrição *off-label* refere-se ao uso de medicamentos registados para indicações ou populações não aprovadas pelas autoridades competentes (em Portugal, o Infarmed), o que inclui prescrições para diferentes condições, idades, doses ou vias de administração, que não se encontram previstos na autorização de introdução no mercado (AIM) desse mesmo medicamento. Embora o uso *off-label* não seja oficialmente reconhecido, pode ser recomendado por médicos com base na sua experiência clínica ou evidências disponíveis.

Essa prática ocorre quando a prescrição é feita fora do que está estabelecido no resumo das características do medicamento (RCM). ^(99–101)

O uso *off-label* é uma prática muito comum, com dados Norman *et al.* a sugerirem que ocorrem, em geral, em 21% a 32,3% das prescrições, sendo mais frequente em áreas médicas como a pediatria, a oncologia, a neurologia, doenças raras, a cardiologia e oftalmologia. ⁽¹⁰²⁾ Em Portugal, já em 2009 se noticiava que “os fármacos *off-label* correspondem a 30% a 40% do peso nas vendas em farmácias e de 30% nos hospitais”, exposto pelo Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência (CEMBE) e sublinhado por Ana Domingues na sua dissertação intitulada “Uso *off-label* de medicamentos em Pediatria” (2019). ⁽⁹⁹⁾

N-acetilcisteína: Mecanismo de Ação

O composto NAC é a forma acetilada do aminoácido L-cisteína, que supera o problema da baixa biodisponibilidade da L-cisteína, e desempenha o papel de precursor do aminoácido cisteína. A NAC encontra-se naturalmente em pequenas quantidades em algumas frutas e vegetais ⁽¹⁰³⁾

A NAC é mais solúvel e mais estável em comparação com a cisteína. ⁽¹⁰⁴⁾ A adição do grupo acetil ajuda a estabilizar a estrutura química da NAC, tornando-a menos polar e, por isso, menos suscetível ao metabolismo e à excreção renal em comparação com a cisteína livre, permitindo prolongar a sua semi-vida no organismo. ⁽¹⁰⁵⁾ Além disso, a acetilação do composto proporciona uma absorção mais eficiente e uma melhor solubilidade em água, facilitando a passagem através das membranas celulares. Isto explica também a maior resistência do NAC à oxidação, em relação à cisteína, e, mesmo quando oxidado, garante a solubilidade do produto de oxidação. ⁽¹⁰⁶⁾

A estrutura molecular da NAC permite que penetre facilmente na membrana celular e, em seguida, seja desacetilada em L-cisteína, que pode ser combinada com glutamato e glicina para produzir glutatona (GSH) intracelular. Como consequência, é uma fonte de grupos sulfidrílo em células, suprimindo a produção de radicais livres, através de interações com radicais hidroxilo e peróxido de hidrogénio. ⁽¹⁰⁵⁾

A NAC tem múltiplas atividades biológicas, ilustradas na Figura 2, como regulação imunológica, anti-apoptótica e anti-inflamatória, sendo um poderoso antioxidante. Em relação ao efeito mucolítico da NAC, este é baseado na presença de um grupo sulfidrílo livre (-SH) que quebra as ligações dissulfeto (S-S) das glicoproteínas do muco (mucinas), reduzindo a sua viscosidade e elasticidade. ⁽¹⁰⁸⁾

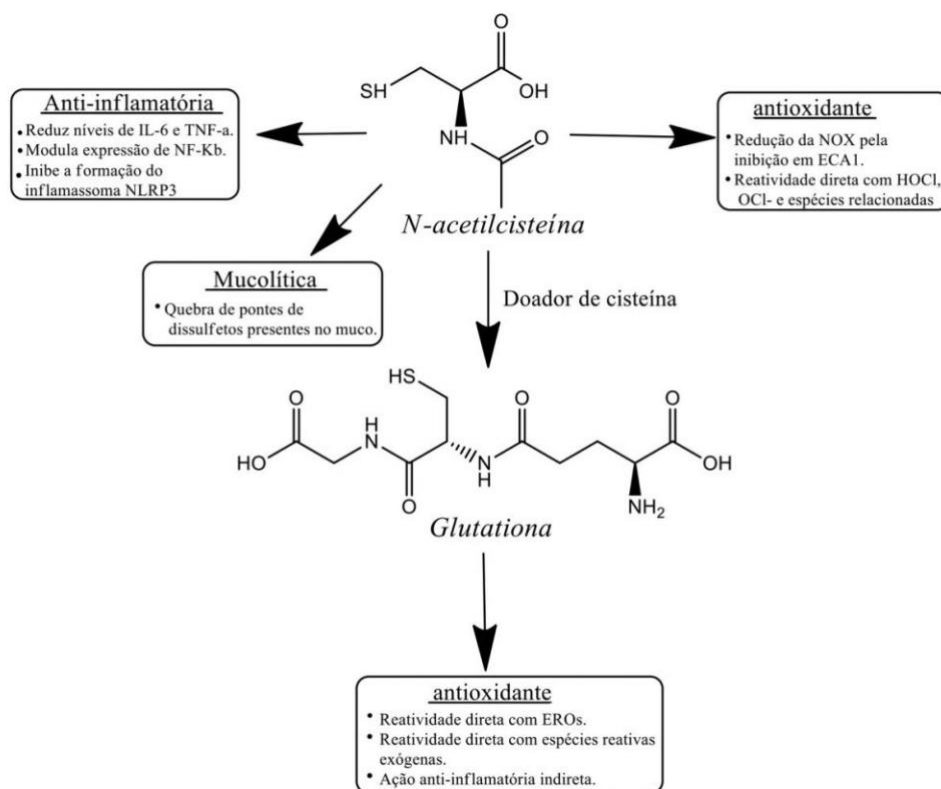


Figura 2: Atividade farmacológica da n-acetilcisteína, retirado de (108)

O poder antioxidante da NAC deve-se ao seu papel como precursor da GSH intracelular, que é um dos antioxidantes naturais mais importantes, já que pode reduzir a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) induzida pelo *stress* oxidativo. Além disso, descobriu-se que a NAC inibe a apoptose, *in vitro* em modelos de células germinativas ovarianas cultivadas. ⁽¹⁰⁵⁾

As propriedades da NAC incluem também o aumento da atividade da glutathione S-transferase, a reposição de GSH, a eliminação de radicais livres e a estabilização de estruturas proteicas através da ligação cruzada de moléculas de dissulfeto de cisteína. ⁽¹⁰³⁾

A NAC apresenta um perfil de segurança bem documentado e favorável para a sua utilização terapêutica, sendo seguro em adultos e crianças, mesmo em doses muito altas. ⁽¹⁰⁶⁾ Devido ao seu perfil, parece ser bem tolerada, com efeitos secundários mínimos quando utilizada como suplemento ou no tratamento de várias perturbações. ⁽¹⁰³⁾ A ausência de efeitos colaterais relatados torna o NAC um alvo atraente para pesquisa e, ao longo da última década, têm existido várias revisões sistemáticas da NAC na literatura, analisando vários ensaios clínicos em psiquiatria e neurologia, doenças metabólicas, doenças pulmonares, doenças infecciosas, incluindo a possível utilização em síndromes respiratórias agudas como o Corona Vírus (SARS-CoV-2) e em infertilidade ⁽¹⁰³⁾

Fertilização In Vitro (FIV)

As técnicas que envolvem a manipulação de oócitos fora do organismo são denominadas de tecnologia de reprodução assistida, sendo a FIV a forma mais comum. O termo '*in vitro*' significa fora de um organismo vivo, pois os oócitos amadurecem *in vivo* no ovário e os embriões desenvolvem-se no útero, mas os óvulos são fertilizados numa placa de *Petri*. ^(109,110)

Em 1978 ocorreu o primeiro nascimento fruto de FIV e, desde então, mais de 5 milhões de crianças em todo o mundo foram concebidas por esta técnica. Desde este grande avanço no tratamento da infertilidade, o campo da endocrinologia/infertilidade reprodutiva progrediu rapidamente, e a fertilização *in vitro* agora representa 1,6% e 4,5% de todos os nascidos vivos nos Estados Unidos e na Europa, respectivamente. ^(109,110)

A fertilização *in vitro* agora é amplamente aplicada para o tratamento da infertilidade devido a uma variedade de causas, incluindo endometriose, fator masculino e infertilidade de causa desconhecida ou inexplicável. A taxa de gravidez nos ciclos de fertilização *in vitro* está intimamente relacionada com a qualidade dos embriões transplantados e com a receptividade endometrial. ^(109,110)

Uso da N-Acetilcisteína na Fertilização In Vitro

A NAC é um poderoso antioxidante que pode ser usado para otimizar as condições *in vitro* durante o crescimento do folículo, a maturação dos oócitos e a criopreservação. Como referido anteriormente, é um precursor da cisteína que promove a síntese de GSH. ⁽¹⁰⁵⁾

Quanto aos efeitos da NAC durante o desenvolvimento embrionário *in vitro*, sabe-se que os embriões em desenvolvimento são suscetíveis ao *stress* oxidativo devido à maior vulnerabilidade das suas estruturas celulares a danos, como resultado do *stress* oxidativo e da falta de mecanismos de defesa bem desenvolvidos para esse *stress*. Após o transporte de NAC para essas células, há produção de cisteína, aumentando a biossíntese de GSH e, portanto, há efeitos benéficos no desenvolvimento embrionário. ⁽¹¹¹⁾

A GSH é importante para a eliminação de uma variedade de substâncias tóxicas, incluindo xenobióticos e peróxidos, e desempenha uma função essencial na proteção celular. No entanto, oócitos e embriões precoces que se desenvolveram no estágio anterior ao estágio de blastocisto só podem sintetizar uma quantidade limitada de GSH, e a GSH extracelular não pode penetrar na membrana celular e entrar nas células ⁽¹⁰⁷⁾⁽¹¹²⁾

De acordo com Sun *et al.*, foi demonstrado que a suplementação de meios de cultura com compostos de tiol, como a L-cisteína, melhora a taxa de maturação dos oócitos e aumenta o potencial de desenvolvimento de embriões precoces. ^(107,113–115)

A suplementação do meio de cultura com NAC é muito importante para apoiar o desenvolvimento *in vitro* a longo prazo dos folículos pré-antrais (óvulos imaturos), bem como para a otimização da maturação dos oócitos *in vitro* e, após a fertilização *in vitro*, o subsequente desenvolvimento embrionário. Para tal, compreender os mecanismos envolvidos no *stress* oxidativo e como a NAC tem a capacidade de reduzir os danos causados pelo *stress* oxidativo nas células pode contribuir para melhorias no desenvolvimento celular *in vitro*. ⁽¹¹¹⁾

A regulação da homeostase *redox* celular é fundamental para o desenvolvimento embrionário precoce, dado que a tensão de oxigénio no oviduto feminino é inferior a 8% e, no útero, é tão baixa quanto 3 a 5%. ⁽¹⁰⁷⁾⁽¹¹⁶⁾ Essa diferença no ambiente de crescimento entre *in vivo* e *in vitro* induz *stress*, o que leva ao comprometimento do desenvolvimento inicial e à fragmentação embrionária. ⁽¹¹⁷⁾

O sistema *redox* da GSH está profundamente envolvido na embriogénese para proteger os embriões pré-implantados dos efeitos adversos dos altos níveis de espécies reativas de oxigénio no fluido do trato reprodutivo. ⁽¹⁰⁷⁾

Quanto às evidências, existem estudos em que a NAC tem sido aplicada como terapia adjuvante para a infertilidade feminina (enquanto antioxidante e mucolítico), mencionando os efeitos benéficos da NAC no desenvolvimento de oócitos e embriões bovinos. Isto deve-se ao facto de que a própria NAC pode melhorar significativamente a qualidade dos oócitos e embriões, aumentando a síntese intracelular de GSH, reduzindo a produção de espécies reativas de oxigénio e inibindo a apoptose celular. ⁽¹⁰⁷⁾

A título excepcional, existe um estudo que demonstrou que a adição de 0,6 mM de NAC não melhorou significativamente a qualidade dos óvulos e embriões bovinos. No estudo em questão, os autores inferiram que a razão pode ser porque a NAC inibe a ativação da via NF-κB durante a maturação dos oócitos. ⁽¹⁰⁷⁾

Embora a NAC seja mais solúvel e estável do que a L-cisteína e tenha sido usada para aumentar a GSH intracelular e aliviar o *stress* oxidativo em células mitóticas, o seu efeito inibitório na via de sinalização NF-κB é um obstáculo para aplicação na cultura de oócitos e embriões. A via de sinalização NF-κB desempenha um papel fundamental na morfogénese e no desenvolvimento embrionário, considerando que a desregulação da via de sinalização NF-κB está relacionada com a senescência dos organismos. ⁽¹⁰⁷⁾

Um estudo anterior relatou que a concentração de NAC precisa ser superior a 1,0 mM para remover efetivamente as espécies reativas de oxigénio e as concentrações mais comumente usadas na cultura celular estão na faixa de 1-10 (ou mesmo 20) mM. ⁽¹⁰⁷⁾

Em 2016, Cheraghi *et al.* relataram que a NAC pode modular a abundância de fatores específicos e melhorar a maturação e a sobrevivência dos oócitos humanos *in vitro*.⁽¹¹⁸⁾ Noutra investigação, de Li *et al.*, foi concluído que o número de blastocistos de maior qualidade foi maior entre as pacientes que receberam ciclos de FIV juntamente com o tratamento NAC, do que as submetidas a ciclos de FIV com o mesmo protocolo sem NAC (grupo controlo), o que pode aumentar as hipóteses de uma gravidez clinicamente bem-sucedida. Este achado é concomitante com vários estudos em animais *in vitro*, que sugerem que a NAC poderia prevenir a apoptose e o envelhecimento, para melhorar a qualidade dos ovócitos.⁽¹¹⁹⁾

Em contrapartida, uma condicionante muitas vezes não considerada prende-se com a infertilidade masculina que, ainda que indiretamente, também pode impactar os resultados da FIV. Na medida em que a viscosidade do sémen desempenha um papel importante no processo de gravidez, dado que o esperma pode aderir à fibra ou muco do sémen, o que impede que o esperma migre do plasma seminal para o colo do útero e o local de fertilização.⁽¹²⁰⁾ Além disso, a NAC também pode reduzir as espécies reativas de oxigénio e a oxidação do DNA do esperma que, em condições fisiológicas normais, são essenciais para processos de pré-fertilização. No entanto, o excesso de espécies reativas de oxigénio pode comprometer a espermatogénese e a qualidade do sémen, sugerindo a associação de infertilidade idiopática masculina a uma maior carga de stress oxidativo.⁽¹²¹⁾

Na meta-análise de Wei *et al.*, a NAC mostrou uma melhoria na motilidade do esperma e na morfologia normal, além do efeito positivo na concentração de esperma e no volume de ejaculação.⁽¹²⁰⁾ Paralelamente, um ensaio clínico randomizado no contexto da infertilidade masculina (idiopática) utilizando a NAC mostrou uma melhoria do estado oxidativo juntamente com a qualidade do sémen (melhor motilidade viscosidade e volume). Neste caso, a posologia foi de 600 miligramas por dia.

Estes estudos foram corroborados por um ensaio clínico randomizado, em que se utilizava selénio e NAC em conjunto, e resultou na melhoria significativa na qualidade do sémen.^(103,122) Existem outros estudos sobre o uso de NAC em infertilidade masculina que relataram resultados semelhantes.^(123–125) No entanto, são necessários mais estudos neste contexto, para melhor esclarecimento e consolidação das evidências, dado que a maioria das pesquisas conclui que é necessária uma investigação mais aprofundada.⁽¹²¹⁾

Importa destacar que os resultados de estudos em animais confirmaram que a NAC não é nem teratogénica nem mutagénica, podendo ser usada com segurança em humanos.⁽¹⁰⁷⁾

Conclusão

O uso *off label* da NAC em FIV relaciona-se principalmente com as suas propriedades antioxidantes e mucolíticas, que podem ser benéficas em contextos de reprodução assistida.

A NAC é uma substância antioxidante promissora, que tem potencial para melhorar a eficácia das tecnologias reprodutivas assistidas, visto que pode aumentar significativamente os níveis de GSH, reduzir os níveis de ROS e promover o desenvolvimento de oócitos e embriões. ⁽¹⁰⁷⁾⁽¹⁰⁵⁾⁽¹²⁶⁾

A literatura sobre o uso de terapias adjuvantes para melhorar os resultados da FIV carece de estudos e, dos que existem, muitos evidenciam pouco consenso entre as descobertas. ⁽¹²⁷⁾ Contudo, alguns estudos demonstram um papel positivo da NAC na saúde reprodutiva, através da sua ação antioxidante e mucolítica, apontando benefícios como: a melhoria da função ovariana; a proteção celular contra *stress* oxidativo e outros danos, que pode ser relevante em procedimentos de FIV que envolvem manipulação de óvulos e embriões; o efeito positivo na receptividade endometrial e na implantação do embrião, bem como na qualidade dos oócitos e embriões produzidos e, consequentemente, na taxa de sucesso da FIV.

É importante ressaltar que, embora existam evidências encorajadoras, o uso *off-label* da acetilcisteína em FIV deve ser feito sob supervisão médica e com base em avaliação individualizada, já que a pesquisa neste campo ainda está em desenvolvimento e os resultados podem variar entre os utentes.

Além disso, os profissionais de saúde devem estar cientes da falta de aprovação da NAC para esse uso em Portugal e, portanto, decisões sobre o seu uso devem ser ponderadas considerando os potenciais benefícios e riscos.

Tema 2 – Prescrição *off-label* da tansulosina em sintomas do trato urinário inferior em mulheres

Contextualização

Aproximadamente 1 em cada 3 mulheres tem uma infecção do trato urinário (ITU) não complicada antes dos 24 anos. A prevalência ao longo da vida de pelo menos 1 ITU sintomática em mulheres é estimada em mais de 50%, com cerca de 26% das mulheres a demonstrar uma recorrência durante 6 meses de acompanhamento após o tratamento da ITU inicial. ^(128,129)

Estes dados permitem inferir sobre a frequência e incidência de ITUs em mulheres. As estimativas indicam que 40% a 60% das mulheres terão um episódio de ITU pelo menos uma vez na vida, o que significa que as ITUs são observadas com quatro vezes mais frequência em mulheres do que em homens, o que demonstra a relevância desta condição. Contudo, uma ITU também pode progredir para outras complicações, por exemplo aumentando o risco de desenvolvimento de cálculos renais, incontinência urinária, prostatite crônica e/ou afetando o trato urinário superior (pielonefrite, abscesso renal, insuficiência renal). ⁽¹³⁰⁾

Nos últimos anos, a tansulosina tem sido usada para o tratamento *off-label* de várias condições, incluindo sintomas do trato urinário inferior em mulheres com base na suposta atividade no alívio da obstrução funcional da saída da bexiga. ⁽¹³¹⁾ O uso da tansulosina em mulheres com este tipo de patologia pode abrir novas fronteiras no tratamento, oferecendo alternativas terapêuticas, uma vez que sintomas do trato urinário inferior parece ser um problema social e afeta a qualidade de vida em quase metade das mulheres afetadas. A par do mencionado, e motivada pelo crescente uso *off-label* e aplicações clínicas distintas da “prática habitual”, decidi aprofundar o meu conhecimento realizando uma pesquisa bibliográfica sobre este tema. ⁽¹³²⁾

Infecção do trato urinário

Uma infecção não complicada do trato urinário (ITU) é uma infecção do trato urinário inferior (uretra e bexiga), que se desenvolve em pacientes sem anormalidade estrutural e comorbidades. Geralmente, é conhecida como cistite ou ITU inferior, e manifesta-se com sintomas típicos, como frequência e urgência urinária, desconforto suprapúbico e disúria. A ITU não complicada envolve a bexiga, iniciando-se com a invasão da parede da mucosa da bexiga por bactérias e, nas mulheres, atendendo a que o tamanho da uretra é mais

curto, há maior facilidade para o uropatógeno invadir o trato urinário. Por este motivo, as ITUs são significativamente mais frequentes em mulheres. ⁽¹³⁰⁾

Sabe-se que a expulsão da urina requer a coordenação adequada da contração e relaxamento da bexiga e da saída da bexiga, respectivamente. Tanto a retenção urinária quanto a incontinência urinária pertencem aos “sintomas do trato urinário inferior”, um termo que abrange todos os sintomas urinários, ou seja, que afetam o armazenamento da urina, e o esvaziamento e pós-esvaziamento da bexiga. ⁽¹³⁰⁾

A disfunção do esvaziamento feminino abrange mulheres com dificuldade em esvaziar a bexiga, seja devido à incapacidade de contrair o músculo detrusor de forma eficaz, à obstrução do fluxo de saída da bexiga, à perda da coordenação detrusor-esfíncter ou a uma combinação destas condições. ⁽¹³³⁾ Estima-se que a prevalência geral da disfunção de esvaziamento em mulheres esteja entre 3% e 39%. ⁽¹³¹⁾

As ITUs recorrentes geralmente envolvem novas infecções com diferentes organismos bacterianos. Três quartos das ITUs recorrentes são causadas por *Escherichia coli*, mas outros organismos comumente encontrados incluem *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* ou *Staphylococcus*. ^(128,129)

A pesquisa indica uma relação complexa e pouco compreendida entre os microbiomas do intestino, vagina e trato urinário. Normalmente, a flora bacteriana retal contamina a área periuretral e a uretra e as bactérias podem progredir rapidamente e alcançar a bexiga. ^(128,129)

Neste contexto, é importante diferenciar a reinfecção rápida (um organismo diferente) de uma recaída (o mesmo organismo não completamente tratado). Uma recaída é definida como uma recorrência dentro de 2 semanas após a conclusão da terapia com o mesmo organismo. A reinfecção ocorre se uma nova infecção do mesmo organismo for diagnosticada mais de 2 semanas após o tratamento. A maioria das ITUs recorrentes normalmente diagnosticadas em consultórios médicos e clínicas são reinfecções e não justificam uma extensa avaliação urológica ou por imagem. ^(128,129)

Importa ressaltar que a disfunção miccional em mulheres é definida pela Sociedade Internacional de Incontinência e pela Associação Uroginecológica Internacional como micção anormalmente lenta e/ou incompleta, diagnosticada com base em sintomas e estudos urodinâmicos. Estima-se que a prevalência geral da disfunção miccional em mulheres esteja entre 3% e 39%. No entanto, considerando a atual falta de critérios diagnósticos padronizados e diretrizes clínicas, os sintomas do trato urinário inferior em mulheres provavelmente são negligenciados e subestimados, também pelo facto de permanecer pouco claro o mecanismo fisiopatológico dos sintomas do trato urinário inferior em mulheres. ⁽¹³⁴⁾

Não obstante das restantes etiologias, importa destacar que os distúrbios urinários (como retenção ou incontinência urinária, infecções do trato urinário, urolitíase, disfunção erétil em homens e fibrose retroperitoneal) podem também ter origem no uso de vários medicamentos - especialmente anticolinérgicos ou medicamentos com potencial anticolinérgico, analgésicos opióides, anti-inflamatórios não esteróides, antidepressivos, antipsicóticos de primeira geração (neurolépticos clássicos) e determinados medicamentos cardiovasculares. ⁽¹³⁰⁾

Tansulosina

A tansulosina é um antagonista seletivo dos receptores adrenérgicos alfa-1A e alfa-1D, que exerce maior efeito na próstata e na bexiga, onde esses receptores são mais comuns e predominantes. ^{(135,136)(137)} Este composto atua como antagonista seletivo de um subtipo específico de adrenoceptores, os adrenoceptores alfa-1A, que são expressos em diversos tecidos biológicos, incluindo musculatura lisa da próstata e da bexiga, ducto deferente, epidídimo e vesícula seminal. ⁽¹³⁸⁾ O antagonismo desses receptores leva ao relaxamento do músculo liso na próstata e dos músculos detrusores na bexiga, permitindo melhor fluxo urinário. ^(135,136)

A tansulosina está associada a um baixo potencial de vasodilatação e outros efeitos adversos cardiovasculares. Em contraste, outros antagonistas do recetor adrenérgico alfa-1 (por exemplo, prazosina, terazosina, doxazosina e alfuzosina) mostram seletividade mínima do subtipo alfa-1A. ⁽¹³⁷⁾ A seletividade da tansulosina veio colmatar o desafio de outros antagonistas dos receptores adrenérgicos alfa-1 desenvolvidos na década de 1980, já que eram menos seletivos e mais propensos a atuar no músculo liso dos vasos sanguíneos, resultando em reações adversas como a hipotensão. ^(135,136)

Como mencionado, a tansulosina é um bloqueador dos recetores adrenérgicos alfa com especificidade para os subtipos alfa-1A e alfa-1D e liga-se aos receptores alfa-1A 3,9 a 38 vezes mais seletivamente do que ao recetor alfa-1B e 3 a 20 vezes mais seletivamente do que ao recetor alfa-1D. ^(136,139) Tendo em conta que cerca de 70% dos recetores adrenérgicos alfa-1 na próstata são do subtipo alfa-1A, ao bloquear esses recetores, o músculo liso da próstata relaxa e o fluxo urinário melhora. O bloqueio dos adrenoceptores alfa-1D relaxa os músculos detrusores da bexiga, o que previne os sintomas de enchimento. A especificidade da tansulosina concentra os efeitos na área alvo, minimizando os efeitos em outras áreas. ^(136,140)

A tansulosina é metabolizada principalmente no fígado pelo citocromo P450 3A4 e 2D6, com algum metabolismo por outros citocromos. ^(136,141) A capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica é a característica que explica o seu efeito no sistema nervoso

central e que, talvez, explique também a sua participação no desenvolvimento de quadros de demência e doença de Alzheimer em alguns pacientes, além de outros transtornos psiquiátricos. ^(138,142)

A tansulosina exibe cinética linear após a administração de doses únicas e múltiplas, em que as concentrações plasmáticas estão associadas a uma considerável variabilidade interindividual, atingindo um estado estacionário geralmente dentro de 4 a 7 dias após o início do tratamento. ⁽¹³⁷⁾

Perante a alta afinidade e seletividade da tansulosina, tornou-se um dos quatro fármacos mais utilizados no tratamento dos sintomas do trato urinário inferior, especialmente presentes no processo natural de envelhecimento e na hiperplasia prostática benigna, com 12,6 milhões de prescrições no ano de 2010. ⁽¹³⁸⁾ A tansulosina é indicada para o tratamento dos sintomas funcionais da hiperplasia benigna da próstata. A dosagem recomendada na Europa é de 0,4 mg uma vez ao dia, tendo sido demonstrado que a dose padrão de 0,4mg/dia promove benefícios a partir da primeira administração. ⁽¹³⁷⁾

As diretrizes da Associação Europeia de Urologia sugerem que, em relação ao placebo, os bloqueadores do receptor alfa-1 adrenérgico reduzem os sintomas urinários e aumentam a taxa de fluxo máxima em homens com sintomas do trato urinário inferior, particularmente associado a hiperplasia benigna da próstata. Esta classe de fármacos aumentam o relaxamento muscular na próstata e no “pescoço” da bexiga, constituindo o tratamento medicamentoso de primeira linha de sintomas do trato urinário inferior masculinos, devido ao seu rápido início de ação, eficácia satisfatória e perfil de segurança aceitável. ⁽¹³⁴⁾

Atualmente, não é indicada para uso em mulheres, embora estudos em animais não tenham, por enquanto, demonstrado danos fetais, mas estudos em fêmeas de rato apresentaram um ligeiro aumento nas taxas de fibroadenomas e adenocarcinomas da glândula mamária. Além disso, a tansulosina não é mutagénica, mas pode ser cancerígena em níveis acima da dose máxima recomendada. ⁽¹³⁶⁾

Prescrição off-label da tansulosina em mulheres com sintomas ou infecções do trato urinário inferior

Alguns estudos têm vindo a evidenciar que as densidades e afinidades de recetores adrenérgicos alfa-1 nas uretras masculinas e femininas são semelhantes, sendo que Nasu *et al.* descobriram que o recetor adrenérgico alfa-1A era o subtipo predominante em amostras uretrais masculinas e femininas e que o subtipo 1D estava presente apenas em amostras femininas. Como os recetores adrenérgicos alfa-1A parecem desempenhar um

papel na função do trato urinário inferior e porque esses efeitos não prostáticos devem ser independentes de gênero, surgiu a dúvida se poderiam ser usados em mulheres, no caso com disfunção de esvaziamento. Todas estas descobertas sugerem que mecanismos semelhantes controlam o tônus uretral em ambos os sexos e, portanto, parece razoável considerar o uso de antagonistas de recetores adrenérgicos alfa-1 em mulheres. ⁽¹⁴³⁾

Um estudo em animais mostrou que as densidades e afinidades dos receptores adrenérgicos alfa-1 nas uretras masculinas e femininas são semelhantes. ⁽¹⁴⁴⁾ Com base nesta e nas anteriores premissas, muitos médicos prescreveram tratamentos semelhantes para mulheres com sintomas do trato urinário inferior, atendendo à suposição de que os bloqueadores $\alpha 1$ poderiam afetar de forma semelhante o “colo” da bexiga feminina. ⁽¹³⁴⁾

No entanto, no caso das mulheres, embora não estejam oficialmente registrados para o tratamento de sintomas do trato urinário inferior, os bloqueadores $\alpha 1$ têm sido usados para aliviar sintomas do trato urinário inferior em mulheres com base na sua esperada atividade no alívio da obstrução funcional da bexiga. Em parte, o uso atual de bloqueadores $\alpha 1$ para sintomas do trato urinário inferior em mulheres é baseado nos seus efeitos positivos no tratamento de sintomas do trato urinário inferior em homens. ^(134,145)

Segundo Meyer *et al.*, alguns ensaios mostraram melhorias estatisticamente significativas com a tamsulosina nos sintomas do trato urinário inferior feminino (especialmente em mulheres com disfunção acentuada), bem como melhorias na qualidade de vida e na qualidade do sono. ⁽¹⁴⁶⁾

Nos últimos anos, a tamsulosina tem vindo a ser associada ao tratamento de outras patologias do trato urinário, como retenção urinária aguda, prostatite, bexiga hiperativa, disfunções miccionais e cálculo renal, inclusive em grupos de pacientes femininos e pediátricos, mas ainda não existem muitos estudos que possam avaliar a segurança do uso nestas populações. ^(138,147)

Numa revisão sistemática e meta-análise que examinou estudos relevantes para determinar se a administração de bloqueadores alfa pode melhorar sintomas do trato urinário inferior, os resultados corroboraram que esses medicamentos podem ter um efeito positivo na redução dos sintomas do trato urinário inferior em mulheres, embora a magnitude do efeito e a relevância clínica variem. ⁽¹⁴⁸⁾

A tamsulosina também demonstrou eficácia em pacientes do sexo feminino com disfunção de esvaziamento da bexiga, com eficácias independentes do grau de obstrução. A maioria dos pacientes apresentou melhorias subjetivas e objetivas e ficou satisfeito com o tratamento, sugerindo que os antagonistas dos recetores adrenérgicos $\alpha 1$ oferecem uma opção de tratamento inicial para a disfunção de esvaziamento não neurológico em mulheres. ⁽¹⁴⁴⁾

Vários ensaios clínicos randomizados relataram a eficácia clínica e a segurança da tansulosina para sintomas do trato urinário inferior em mulheres, sugerindo que a tansulosina pode ajudar a relaxar os músculos da uretra e da bexiga, facilitando a micção e potencialmente reduzindo a sensação de desconforto durante infecções. Este fármaco pode contribuir para uma melhoria nos sintomas disúricos, tornando-se uma opção interessante na terapêutica múltipla dos sintomas do trato urinário inferior recorrentes em mulheres. ⁽¹⁴⁸⁾

Num outro estudo realizado por Reitz *et al.*, os resultados mostraram um efeito relaxante significativo da tansulosina no tônus uretral de repouso em mulheres saudáveis *in vivo*, sugerindo a tansulosina como uma nova abordagem farmacológica para tratar a retenção urinária devido à uretra hiperativa em mulheres. ⁽¹⁴⁹⁾ Já o estudo duplo-cego randomizado, que comparava a tansulosina com o placebo, sugeriu que a tansulina é mais eficaz do que o placebo no tratamento de sintomas do trato urinário inferior em mulheres. ⁽¹⁵⁰⁾

De acordo com Lee *et al.*, estudos recentes têm vindo a sugerir que os antagonistas de recetores adrenérgicos alfa-1 melhoram efetivamente os sintomas e os parâmetros de esvaziamento em mulheres com obstrução funcional da saída da bexiga ou subatividade do detrusor. ⁽¹⁴³⁾

À luz da literatura, as evidências atuais sugerem que a tansulosina pode ser um tratamento eficaz para o alívio dos sintomas do trato urinário inferior em mulheres, quando comparado com o placebo. ⁽¹³²⁾ Além disso, os artigos discutem possíveis efeitos colaterais e a necessidade de mais pesquisas para melhor compreensão do impacto a longo prazo e as implicações do uso de bloqueadores alfa neste contexto. ⁽¹⁴⁸⁾

Numa perspetiva diferente, têm surgido indícios de que o uso prolongado da tansulosina pode estar relacionado com efeitos indesejados, como o priapismo ou, em utentes idosos, maior risco de desenvolver quadros de demência. Contudo, a tansulosina mantém-se um dos tratamentos mais utilizados para quadros de hiperplasia benigna da próstata e ainda é um dos mais seguros e eficazes no uso clínico, sublinhando-se apenas a recomendação de informar os pacientes em relação aos possíveis efeitos adversos, mesmo que raros. ^(138,151)

Por fim, o tratamento certo surtirá efeito se a causa da condição for devidamente identificada. Existem medicamentos que predis põem ao desenvolvimento de ITUs, como as gliflozinas, e, se não forem interrompidos ou descontinuados, independentemente do tratamento, permanecerá o risco de recidiva. Neste sentido, importa referir que a retenção urinária induzida por medicamentos também pode resultar da estimulação dos receptores adrenérgicos alfa-1, o que leva à contração do esfíncter uretral interno e comprometimento do fluxo urinário. ⁽¹³⁰⁾

Conclusão

Esta pesquisa permitiu-me um auto-esclarecimento e esclarecer os outros acerca da possibilidade de utilização de antagonistas dos recetores adrenérgicos alfa em mulheres, em particular a tansulosina. Por se tratar de um uso *off-label* requereu uma análise ainda mais crítica e um entendimento de que, apesar de promissor, são necessários mais estudos que avaliem o uso de bloqueadores $\alpha 1$ para sintomas do trato urinário inferior em mulheres. ⁽¹³²⁾⁽¹³⁴⁾

Todavia, embora os bloqueadores $\alpha 1$ sejam eficazes para o tratamento de mulheres com sintomas do trato urinário inferior, o seu efeito deve ser avaliado de acordo com a causa subjacente. No futuro, serão necessários mais ensaios randomizados projetados com amostras maiores e que examinem os resultados a longo prazo, para que seja possível estabelecer um consenso sobre o uso de bloqueadores $\alpha 1$ para sintomas do trato urinário inferior em mulheres. ⁽¹³⁴⁾

Apesar dos potenciais benefícios, é fundamental que a sua utilização seja cuidadosamente avaliada, considerando os riscos e a eficácia em cada caso. Assim, investigar o uso da tansulosina em mulheres com sintomas do trato urinário inferior pode abrir novas fronteiras no tratamento, oferecendo alternativas terapêuticas que favoreçam a qualidade de vida das pacientes. ⁽¹³²⁾

De acrescentar que, esta pesquisa tornou-se ainda mais importante na medida em que, as ITUs são muito frequentes e, segundo a revisão da literatura, podem ser oriundas da medicação, sendo que as reações adversas a medicamentos que se manifestam no trato urinário são relatadas com menos frequência em comparação com, por exemplo, efeitos colaterais gastroenterológicos ou dermatológicos do medicamento. Neste sentido, o papel do farmacêutico é ainda mais preponderante para atuar numa fase inicial, aconselhando e sensibilizando, e, mesmo em fases tardias, auxiliando na identificação de casos recorrentes de ITUs que, muito provavelmente, merecerão um reencaminhamento para o médico. ⁽¹³⁰⁾

Finalmente, em termos de farmacovigilância e reconhecimento de reações adversas medicamentosas menos comuns, os farmacêuticos, que estabelecem a ponte entre o uso de medicamentos e o utente, desempenham uma função estrategicamente relevante.

Conclusão global

Os estágios proporcionaram uma experiência enriquecedora, que consolidou o conhecimento adquirido durante o percurso acadêmico no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, ilustrando a importância da investigação, da prática propriamente dita, da reflexão e inovação na profissão farmacêutica. Através das atividades desenvolvidas e dos temas científicos abordados, foi possível integrar teoria e prática, permitindo uma aprendizagem significativa e um fortalecimento das competências profissionais necessárias para enfrentar os desafios contemporâneos na área da saúde.

O estágio em Farmácia Comunitária na Farmácia Senos foi uma jornada de descobertas e transformações. Entre caixas e prescrições, aprendi que a verdadeira essência da farmácia vai além da medicação: trata-se de cuidado, empatia e trabalho em equipa. Aqui, aprendi a escutar, a saber escutar verdadeiramente e, também, a reforçar o “óbvio”, o “básico”. Cada dia trouxe novos desafios e lições, revelando a importância do farmacêutico como um aliado essencial na recuperação e orientação dos utentes, numa primeira linha (fase sintomática ligeira), numa segunda linha (fase sintomática gravada), numa terceira linha (fase de tratamento) e até em linhas posteriores, por exemplo, através da dispensa de medicação hospitalar.

Já no estágio em Farmácia Hospitalar no Hospital Infante D. Pedro, aprendi que o farmacêutico é um elo vital nas equipas hospitalares, garantindo que cada medicamento contribua de forma segura e eficaz para a terapêutica. A atuação clínica do farmacêutico vai além da simples distribuição de fármacos: envolve a interpretação de terapêuticas, a educação do utente e a colaboração interdisciplinar. Cada interação é uma oportunidade de impactar positivamente a vida do utente, transformando o cuidado farmacêutico num verdadeiro ato de solidariedade. Aqui, aprendi a importância e poder do sorriso, enquanto mecanismo facilitador da interação e, o que antes parecia apenas uma profissão, revela-se uma missão essencial no complexo universo hospitalar.

Na verdade, os estágios não apenas promoveram o desenvolvimento pessoal e profissional, mas também contribuíram para a formação de uma visão crítica, aberta e realista sobre a prática farmacêutica no futuro, onde conhecimento e compaixão caminham juntos. A experiência foi não só um complemento ao conhecimento teórico obtido ao longo do curso, como também uma oportunidade valiosa para o desenvolvimento de competências práticas e de reflexão crítica no âmbito da área farmacêutica, permitindo compreender o universo farmacêutico além do que conhecia previamente – a radiofarmácia.

Esta foi uma etapa que, sem dúvida, deixará marcas profundas na minha trajetória profissional e inspirará a contribuir para a saúde e o bem-estar da comunidade.

Bibliografia

1. Presidência do Conselho de Ministros. Decreto-Lei nº 102/2023. Diário da República nº215/2023. 2023;(27):5–13.
2. Unidade Local de Saúde de Aveiro | Serviços Farmacêuticos [Internet]. [citado 20 de Outubro de 2024]. Disponível em: <https://www.ulsra.min-saude.pt/prestacao-de-cuidados/farmacia/>
3. Unidade Local de Saúde da Região de Aveiro, EPE – SNS [Internet]. [citado 20 de Outubro de 2024]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/entidades-de-saude/unidade-local-de-saude-da-regiao-de-aveiro/>
4. Ministério da Saúde. Decreto-lei n.º15/93, de 22 de Janeiro. Diário da República, 1ª série, nº 18 Portugal: Diário da República; Jan 22, 1993 p. 234–52.
5. Ordem dos Farmacêuticos. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar Capítulo I: Processos de Suporte. 2018 Fev.
6. Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. Manual de Preparação de Citotóxicos. Ordem dos Farmacêuticos, editor. Ordem dos Farmacêuticos. Lisboa; 2013.
7. Steinmetz JD, Seeher KM, Schiess N, Nichols E, Cao B, Servili C, et al. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet Neurol [Internet]. Abril de 2024;23(4):344–81. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442224000383>
8. Enxaqueca e outros distúrbios de dor de cabeça [Internet]. [citado 20 de Outubro de 2024]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>
9. Oliveira R, Gil-Gouveia R, Puleda F. CGRP-targeted medication in chronic migraine - systematic review. J Headache Pain [Internet]. 5 de Abril de 2024 [citado 20 de Outubro de 2024];25(1):51. Disponível em: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-024-01753-y>
10. Cooper D, Laidig WD, Sappington A, MacGregor G, Cooper D, Laidig W, et al. A Pharmacological Review of Calcitonin Gene-Related Peptide Biologics and Future Use for Chronic Pain. Cureus [Internet]. 17 de Fevereiro de 2023 [citado 21 de Outubro de 2024];15(2). Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/135553-a-pharmacological-review-of-calcitonin-gene-related-peptide-biologics-and-future-use-for-chronic-pain>

11. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, Diener HC, Mitsikostas DD, Sinclair AJ, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. Vol. 17, Nature Reviews Neurology. Nature Research; 2021. p. 501–14.
12. Lampl C, MaassenVanDenBrink A, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, Jassal T, Sanchez-del-Rio M, et al. The comparative effectiveness of migraine preventive drugs: a systematic review and network meta-analysis. The Journal of Headache and Pain 2023 24:1 [Internet]. 19 de Maio de 2023 [citado 11 de Novembro de 2024];24(1):1–14. Disponível em: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-023-01594-1>
13. Deng H, Li GG, Nie H, Feng YY, Guo GY, Guo WL, et al. Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine - An updated systematic review and meta-analysis. BMC Neurol [Internet]. 15 de Fevereiro de 2020 [citado 11 de Novembro de 2024];20(1):1–12. Disponível em: <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-020-01633-3>
14. Haridas MP, Tripathy A, Maiti R, Srinivasan A. Efficacy and Safety of Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Prevention of Chronic Migraine: A Bayesian Network Meta-analysis. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience [Internet]. 29 de Fevereiro de 2024 [citado 11 de Novembro de 2024];22(1):23–32. Disponível em: <https://www.cpn.or.kr/journal/view.html?doi=10.9758/cpn.23.1109>
15. Saccà F, Braca S, Sansone M, Miele A, Stornaiuolo A, De Simone R, et al. A head-to-head observational cohort study on the efficacy and safety of monoclonal antibodies against calcitonin gene–related peptide for chronic and episodic migraine. Headache: The Journal of Head and Face Pain [Internet]. 1 de Junho de 2023 [citado 11 de Novembro de 2024];63(6):788–94. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/head.14528>
16. Tereshko Y, Dal Bello S, Pez S, Belgrado E, Lettieri C, Ercole BH, et al. Comparative Study of the Efficacy of Anti-CGRP mAbs on Migraineurs: Analysis of the First Year of Therapy, 1-Month Suspension Period, and Reprisal. Journal of Clinical Medicine 2023, Vol 12, Page 7329 [Internet]. 26 de Novembro de 2023 [citado 11 de Novembro de 2024];12(23):7329. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/23/7329/htm>
17. CHMP. ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO.
18. Ajovy (Fremanezumab) 2.
19. CHMP. ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO.
20. Aimovig (Erenumab) 2.

21. ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO.
22. RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO EMGALITY (GALCANEZUMAB).
23. CHMP. ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO.
24. Vyepiti (Eptinezumab) 2.
25. Ferrusi IL, Leighl NB, Kulin NA, Marshall DA. Do Economic Evaluations of Targeted Therapy Provide Support for Decision Makers? Am J Manag Care [Internet]. Maio de 2011 [citado 20 de Outubro de 2024];17(0 5 0):SP61. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3918963/>
26. Qureshi N, Keller MS. Identifying Implementation Factors for the Development, Operation, and Sustainment of Ambulatory Care Pharmacy Programs: a Qualitative Study. J Gen Intern Med [Internet]. 1 de Novembro de 2023 [citado 22 de Outubro de 2024];38(15):3381. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10682305/>
27. Ashp. ASHP Guidelines: Minimum Standard for Ambulatory Care Pharmacy Practice 484 Practice Settings-Guidelines.
28. Dispensa exclusiva em farmacia hospitalar - Dispensa de medicamentos ao domicílio ou através da Internet - INFARMED, I.P. [Internet]. [citado 12 de Novembro de 2024]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/licenciamentos/farmacias/servicos-aos-utentes/dispensa_domicilio_internet?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=/asset_publisher/view_content&_101_assetEntryId=26225&_101_type=content&_101_urlTitle=dispensa-exclusiva-em-farmacia-hospitalar&inheritRedirect=false&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&_3_modifieddayTo=25&_3_cur=1&_3_keywords=medicamentos%2Bao%2Bdomicilio&_3_advancedSearch=false&_3_delta=20&_3_modifiedyearFrom=2016&_3_modifiedfrom=24%252F11%252F2016&_3_modifiedselection=0&_3_assetTagName=dispensa%2Bem%2Bfarm%25C3%25A1cia%2Bhospitalar&_3_modified=&_3_modifiedmonthFrom=10&_3_modifiedto=25%252F11%252F2016&_3_struts_action=%252Fsearch%252Fsearch&_3_modifiedyearTo=2016&_3_entryClassName=&_3_formDate=1520276077386&_3_modifieddayFrom=24&_3_format=&_3_resetCur=false&_3_andOperator=true&_3_documentsSearchContainerPrimaryKeys=20_PORTLET_2462228&_3_reorderBy=orderByDate&_3_paginationPhase=true&_3_assetCategoryIds=&_3_modifiedmonthTo=10
29. Circular Normativa Conjunta n.º 002 DE-SNS/ACSS/INFARMED.

30. Normas de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde a utentes em regime de ambulatório hospitalar.
31. Haeuber D. Recent advances in the management of biotherapy-related side effects: flu-like syndrome. *Oncol Nurs Forum*. 1989;16(6 Supl):35–41.
32. Managing hazardous drug exposures: information for healthcare settings. [Internet]. 2023 Abr. Disponível em: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2023-130/>
33. NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2016.
34. National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH List of Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2020. 2020.
35. Hazardous Drug Exposures in Healthcare | Healthcare Workers | CDC [Internet]. [citado 23 de Outubro de 2024]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/niosh/healthcare/hazardous-drugs/index.html>
36. Drogas Perigosas - Meio Ambiente, Saúde e Segurança [Internet]. [citado 12 de Novembro de 2024]. Disponível em: <https://ehs.unc.edu/topics/hazardous-chemicals/hazardous-drugs/>
37. Nielson CM, Bylsma LC, Fryzek JP, Saad HA, Crawford J. Relative Dose Intensity of Chemotherapy and Survival in Patients with Advanced Stage Solid Tumor Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist* [Internet]. 1 de Setembro de 2021 [citado 12 de Novembro de 2024];26(9):e1609. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8417866/>
38. Engle JA, Traynor AM, Campbell TC, Wisinski KB, LoConte N, Liu G, et al. Assessment of adherence and relative dose intensity with oral chemotherapy in oncology clinical trials at an academic medical center. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 29 de Julho de 2018;24(5):348–53.
39. Pak J, Nyrop KA, Muss HB, Forster MK, Lund JL. Quantifying Chemotherapy Delivery in Older and Younger Women With Early-Stage Breast Cancer Using Longitudinal Cumulative Dose. *Oncologist* [Internet]. 4 de Abril de 2024 [citado 23 de Outubro de 2024];29(4):311–5. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1093/oncolo/oyad349>
40. Khaitan B, Gupta S. Total cumulative dose of methotrexate is not the same as continuous cumulative dose: A clinician's perspective. *Indian Dermatol Online J*. 2020;11(3):425.
41. Webster-Clark M, Keil AP, Sanoff HK, Sturmer T, Westreich D, Lund JL. Longitudinal cumulative dose: A novel measure to assess multiple dimensions of chemotherapy adherence over time. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 20 de Maio de 2020

- [citado 23 de Outubro de 2024];38(15_suppl):3522–3522. Disponível em: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.3522
42. Webster-Clark M, Keil AP, Sanoff HK, Stürmer T, Westreich D, Lund JL. Introducing longitudinal cumulative dose to describe chemotherapy patterns over time: Case study of a colon cancer trial. *Int J Cancer* [Internet]. 15 de Julho de 2021 [citado 23 de Outubro de 2024];149(2):394–402. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.33565>
 43. Forster M, Deal AM, Page A, Vohra S, Wardell AC, Pak J, et al. Dose delay, dose reduction, and early treatment discontinuation in Black and White women receiving chemotherapy for nonmetastatic breast cancer. *Oncologist*. 3 de Outubro de 2024;29(10):e1246–59.
 44. He H, Cao Y. Chemotherapeutic Dosing Implicated by Pharmacodynamic Modeling of in vitro Cytotoxic Data: a case study of paclitaxel. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* [Internet]. 1 de Outubro de 2017 [citado 23 de Outubro de 2024];44(5):491. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6505692/>
 45. Grupo de Revisão das Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). 2009 Jun.
 46. Ministério da Saúde. Diário da República, 1.ª série-N.º 211-2 de Novembro de 2007. Portaria n.º 1427/2007 Portugal; Nov 2, 2007.
 47. Presidência do Conselho de Ministros. Decreto Lei 128/2023, de 26 de dezembro. Diário da República Portugal; Dez 26, 2023.
 48. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 106-A/2010, de 1 de Outubro. Diário da República, Portugal, Portugal; Out 1, 2010.
 49. Ministério da Justiça. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro. Diário da República Jan 22, 1993.
 50. What is a CGM device? • #1 Continuous Glucose Monitoring App Australia | Vively [Internet]. [citado 24 de Outubro de 2024]. Disponível em: <https://www.vively.com.au/post/what-is-a-cgm-device>
 51. Reddy N, Verma N, Dungan K. Monitoring Technologies- Continuous Glucose Monitoring, Mobile Technology, Biomarkers of Glycemic Control. *Endotext* [Internet]. 8 de Julho de 2023 [citado 24 de Outubro de 2024]; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279046/>
 52. Jing Y, Chang SJ, Chen CJ, Liu JT. Review—Glucose Monitoring Sensors: History, Principle, and Challenges. *J Electrochem Soc* [Internet]. 18 de Maio de 2022 [citado 24 de Outubro de 2024];169(5):057514. Disponível em: <https://iopscience.iop.org/article/10.1149/1945-7111/ac6980>

53. Longo RR, Joshi R. The Devil Is in the Details: Use, Limitations, and Implementation of Continuous Glucose Monitoring in the Inpatient Setting. *Diabetes Spectrum* [Internet]. 1 de Novembro de 2022 [citado 24 de Outubro de 2024];35(4):405–19. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.2337/dsi22-0009>
54. Mathew TK, Zubair M, Tadi P. Blood Glucose Monitoring. *Medical Devices and Systems* [Internet]. 23 de Abril de 2023 [citado 24 de Outubro de 2024];66-1-66–10. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555976/>
55. Flockhart M, Larsen FJ. Continuous Glucose Monitoring in Endurance Athletes: Interpretation and Relevance of Measurements for Improving Performance and Health. *Sports Medicine* [Internet]. 1 de Fevereiro de 2024 [citado 24 de Outubro de 2024];54(2):247–55. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40279-023-01910-4>
56. Jarvis PRE, Cardin JL, Nisevich-Bede PM, McCarter JP. Continuous glucose monitoring in a healthy population: understanding the post-prandial glycemic response in individuals without diabetes mellitus. *Metabolism* [Internet]. 1 de Setembro de 2023 [citado 24 de Outubro de 2024];146:155640. Disponível em: <http://www.metabolismjournal.com/article/S0026049523002445/fulltext>
57. Hall H, Perelman D, Breschi A, Limcaoco P, Kellogg R, McLaughlin T, et al. Glucotypes reveal new patterns of glucose dysregulation. *PLoS Biol* [Internet]. 24 de Julho de 2018 [citado 24 de Outubro de 2024];16(7):e2005143. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.2005143>
58. Ehrhardt N, Al Zaghal E. Continuous Glucose Monitoring As a Behavior Modification Tool. *Clin Diabetes* [Internet]. 1 de Abril de 2020 [citado 24 de Outubro de 2024];38(2):126. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7164990/>
59. Natale P, Chen S, Chow CK, Cheung NW, Martinez-Martin D, Caillaud C, et al. Patient experiences of continuous glucose monitoring and sensor-augmented insulin pump therapy for diabetes: A systematic review of qualitative studies. *J Diabetes* [Internet]. 1 de Dezembro de 2023 [citado 24 de Outubro de 2024];15(12):1048. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10755613/>
60. Wu J, Liu Y, Yin H, Guo M. A new generation of sensors for non-invasive blood glucose monitoring. *Am J Transl Res* [Internet]. 2023 [citado 24 de Outubro de 2024];15(6):3825. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10331674/>
61. Ana Paula Mendes. Fotossensibilidade induzida por medicamentos (e-Publicação) [Internet]. Vol. 12, e-Publicação CIM - Ordem dos Farmacêuticos. Centro de Informação do Medicamento; 2024 [citado 25 de Outubro de 2024]. p. 1–17. Disponível em:

- https://ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim_e_publicacoes_fotosensibilidade_induzida_por_medicamentos_127716767266a0f1898b817.pdf
62. Centro Andaluz de Información de Medicamentos. CADIME. Protección solar y fármacos fotosensibilizantes. Boletín Terapéutico Andaluz. 2024;(Centro Andaluz de Información de Medicamentos. CADIME).
 63. Sánchez-Quiles I, Nájera-Pérez MD, Espuny-Miró A, Titos-Arcos JC. Revisión de la estabilidad de los medicamentos fotosensibles. Farmacia Hospitalaria. 1 de Julho de 2011;35(4):204–15.
 64. Mora RM, Diego L, Sabaté LR. Fotosensibilidade inducida por fármacos. FMC. Junho de 2021;28(6):357–70.
 65. Photosensitivity disorders (photodermatoses): Clinical manifestations, diagnosis, and treatment - UpToDate [Internet]. [citado 25 de Outubro de 2024]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/photosensitivity-disorders-photodermatoses-clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment>
 66. Hofmann GA, Weber B. Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, potential mechanisms and clinical consequences. J Dtsch Dermatol Ges [Internet]. 1 de Janeiro de 2021 [citado 25 de Outubro de 2024];19(1):19–29. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33491908/>
 67. Blakely KM, Drucker AM, Rosen CF. Drug-Induced Photosensitivity-An Update: Culprit Drugs, Prevention and Management. Drug Saf [Internet]. 1 de Julho de 2019 [citado 25 de Outubro de 2024];42(7):827–47. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30888626/>
 68. Lozzi F, Di Raimondo C, Lanna C, Diluvio L, Mazzilli S, Garofalo V, et al. Latest Evidence Regarding the Effects of Photosensitive Drugs on the Skin: Pathogenetic Mechanisms and Clinical Manifestations. Pharmaceutics [Internet]. 1 de Novembro de 2020 [citado 25 de Outubro de 2024];12(11):1104. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7698592/>
 69. Monteiro AF, Rato M, Martins C. Drug-induced photosensitivity: Photoallergic and phototoxic reactions. Clin Dermatol. 1 de Setembro de 2016;34(5):571–81.
 70. The Sun and Your Medicine | FDA [Internet]. [citado 25 de Outubro de 2024]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/special-features/sun-and-your-medicine>
 71. Monteiro AF, Rato M, Martins C. Drug-induced photosensitivity: Photoallergic and phototoxic reactions. Clin Dermatol. Setembro de 2016;34(5):571–81.
 72. I. Da Silva. Fotossensibilidade Induzida por Fármacos [Internet] [Mestrado em Ciências Farmacêuticas]. Instituto Universitário Egas Moniz; 2021 [citado 12 de Novembro de 2024]. Disponível em: https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/36254/1/Silva_Inês_Lopes_da.pdf

73. Gouveia M, Gameiro A, Coutinho I, Gonçalo M. Drug-Induced Photosensitivity. Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology [Internet]. 3 de Agosto de 2016 [citado 25 de Outubro de 2024];74(2):123–35. Disponível em: <https://revista.spdv.com.pt/index.php/spdv/article/view/548>
74. Montgomery S, Worswick S. Photosensitizing drug reactions. Clin Dermatol [Internet]. 1 de Janeiro de 2022 [citado 25 de Outubro de 2024];40(1):57–63. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35190066/>
75. Reported Photosensitizing Medications.
76. Relatório de fotossensibilidade - Medicamentos - The Skin Cancer Foundation [Internet]. [citado 25 de Outubro de 2024]. Disponível em: <https://www.skincancer.org/pt/risk-factors/photosensitivity/medications/#1565204198107-18a2b47b-eb9d>
77. Photosensitive Medications - Body Beautiful Laser Medi-spa [Internet]. [citado 25 de Outubro de 2024]. Disponível em: <https://bodybeautifullasermedi-spa.com/premium-pittsburgh-laser-treatments/pre-and-post-recommendation-sheet/photosensitive-medications-safety-list/>
78. Qi W, Xiao X, Tong J, Guo N. Progress in the clinical treatment of keloids. Front Med (Lausanne). 16 de Novembro de 2023;10.
79. Ekstein SF, Wyles SP, Moran SL, Meves A. Keloids: A Review of Therapeutic Management. Int J Dermatol [Internet]. 1 de Junho de 2020 [citado 25 de Outubro de 2024];60(6):661. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7940466/>
80. Bronte J, Zhou C, Vempati A, Tam C, Khong J, Hazany S, et al. A Comprehensive Review of Non-Surgical Treatments for Hypertrophic and Keloid Scars in Skin of Color. Clin Cosmet Investig Dermatol [Internet]. 18 de Junho de 2024 [citado 25 de Outubro de 2024];17:1459–69. Disponível em: <https://www.dovepress.com/a-comprehensive-review-of-non-surgical-treatments-for-hypertrophic-and-peer-reviewed-fulltext-article-CCID>
81. Queloides e cicatriz hipertrófica: O que são e tratamento | MD.Saúde [Internet]. [citado 25 de Outubro de 2024]. Disponível em: <https://www.mdsaude.com/dermatologia/queloide/>
82. BARROS LFL, TEIXEIRA VinF, PONTE LCT DA, QUARESMA JASim. Tratamento de queloides e cicatrizes hipertróficas: Uma revisão descritiva. Revista Brasileira de Cirurgia Plástica [Internet]. 18 de Dezembro de 2023 [citado 25 de Outubro de 2024];38(4):e0749. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbcp/a/Gn5VLhKrQt8RWpt78b9y97Q/>

83. Murakami T, Shigeki S. Pharmacotherapy for Keloids and Hypertrophic Scars. *International Journal of Molecular Sciences* 2024, Vol 25, Page 4674 [Internet]. 25 de Abril de 2024 [citado 25 de Outubro de 2024];25(9):4674. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/9/4674/htm>
84. Latoni DI, McDaniel DC, Tsao H, Tsao SS. Update on the Pathogenesis of Keloid Formation. *JID Innov.* 1 de Novembro de 2024;4(6):100299.
85. Halim AS, Emami A, Salahshourifar I, Kannan TP. Keloid Scarring: Understanding the Genetic Basis, Advances, and Prospects. *Arch Plast Surg.* 1 de Maio de 2012;39(03):184–9.
86. Walsh LA, Wu E, Pontes D, Kwan KR, Poondru S, Miller CH, et al. Keloid treatments: an evidence-based systematic review of recent advances. *Systematic Reviews* 2023 12:1 [Internet]. 14 de Março de 2023 [citado 25 de Outubro de 2024];12(1):1–33. Disponível em: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-023-02192-7>
87. Huang C, Wu Z, Du Y, Ogawa R. The Epidemiology of Keloids. *Textbook on Scar Management* [Internet]. 2020 [citado 12 de Novembro de 2024];29–35. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-44766-3_4
88. Sadiq A, Khumalo NP, Bayat A. Genetics of Keloid Scarring. *Textbook on Scar Management* [Internet]. 8 de Dezembro de 2020 [citado 12 de Novembro de 2024];61–76. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK586075/>
89. Khan HA, Sahibzada MN, Paracha MM. Comparison of the efficacy of intralesional bleomycin versus intralesional triamcinolone acetonide in the treatment of keloids. *Dermatol Ther.* 8 de Setembro de 2019;32(5).
90. Cicatrizes quelóides: Diagnóstico e tratamento [Internet]. [citado 25 de Outubro de 2024]. Disponível em: <https://www.aad.org/public/diseases/a-z/keloids-treatment>
91. Evron E, Nourmohammadi N, Worswick S. 27925 Keloid treatment: A systematic review with a focus on antineoplastic therapies. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1 de Setembro de 2021 [citado 12 de Novembro de 2024];85(3):AB40. Disponível em: <http://www.jaad.org/article/S0190962221012895/fulltext>
92. Walsh LA, Wu E, Pontes D, Kwan KR, Poondru S, Miller CH, et al. Keloid treatments: an evidence-based systematic review of recent advances. *Syst Rev.* 14 de Março de 2023;12(1):42.
93. Memariani H, Memariani M, Moravvej H, Shahidi-Dadras M. Emerging and Novel Therapies for Keloids. *Sultan Qaboos University Medical Journal [SQUMJ]*. 15 de Março de 2021;21(1):e22-33.

94. Corrêa PM, Passos CEF, De Souza EM, Batista GAS, De Oliveira Jacintho J, De Oliveira LB, et al. Tratamento para queloides: revisão de literatura. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica* [Internet]. 1AD [citado 25 de Outubro de 2024];34(3):391–8. Disponível em: <http://www.rbcp.org.br/details/2656/pt-BR/tratamento-para-queloides--revisao-de-literatura>
95. Corrêa PM, Passos CEF, De Souza EM, Batista GAS, De Oliveira Jacintho J, De Oliveira LB, et al. Tratamento para queloides: revisão de literatura. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica* [Internet]. 16 de Junho de 2023 [citado 25 de Outubro de 2024];34(3):391–8. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbcp/a/FJyCv7jFC5SwZpdHCh7Lf9h/?lang=pt>
96. Usadi RS, Merriam KS. On-label and off-label drug use in the treatment of female infertility. *Fertil Steril* [Internet]. 1 de Março de 2015 [citado 28 de Outubro de 2024];103(3):583–94. Disponível em: <http://www.fertstert.org/article/S0015028215000485/fulltext>
97. Usadi RS, Merriam KS. On-label and off-label drug use in the treatment of female infertility. *Fertil Steril* [Internet]. 1 de Março de 2015 [citado 26 de Outubro de 2024];103(3):583–94. Disponível em: <http://www.fertstert.org/article/S0015028215000485/fulltext>
98. N-acetyl-L-cysteine for use in in vitro fertilization. 6 de Novembro de 2013;
99. Barbosa C, Matos MF. Prescrição off-label, direito à informação, consentimento informado e processo clínico eletrônico no direito português. *Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário*. 30 de Setembro de 2016;5(3):157–79.
100. Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, Graudins L V., Ward RL, Campbell TJ. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Medical Journal of Australia* [Internet]. 1 de Novembro de 2006 [citado 26 de Outubro de 2024];185(10):544–8. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.5694/j.1326-5377.2006.tb00689.x>
101. O'Malley PG. What Does Off-label Prescribing Really Mean? *Arch Intern Med* [Internet]. 28 de Maio de 2012 [citado 26 de Outubro de 2024];172(10):759–60. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/1149636>
102. Drenska M, Naseva E, Getov I. Physician's knowledge and experience with the off-label use of medicines. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 1 de Janeiro de 2021;35(1):111–6.
103. Schwalfenberg GK. N-Acetylcysteine: A Review of Clinical Usefulness (an Old Drug with New Tricks). *J Nutr Metab* [Internet]. 2021 [citado 26 de Outubro de 2024];

- 2024];2021:9949453. Disponível em:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8211525/>
104. Sahasrabudhe SA, Terluk MR, Kartha R V. N-acetylcysteine Pharmacology and Applications in Rare Diseases—Repurposing an Old Antioxidant. *Antioxidants*. 21 de Junho de 2023;12(7):1316.
 105. Barrozo LG, Paulino LRFM, Silva BR, Barbalho EC, Nascimento DR, Neto MFL, et al. N-acetyl-cysteine and the control of oxidative stress during in vitro ovarian follicle growth, oocyte maturation, embryo development and cryopreservation. *Anim Reprod Sci*. 1 de Agosto de 2021;231:106801.
 106. Pedre B, Barayeu U, Ezeriņa D, Dick TP. The mechanism of action of N-acetylcysteine (NAC): The emerging role of H₂S and sulfane sulfur species. *Pharmacol Ther*. 1 de Dezembro de 2021;228:107916.
 107. Sun WS, Jang H, Park MR, Oh KB, Lee H, Hwang S, et al. N-acetyl-L-cysteine improves the developmental competence of bovine oocytes and embryos cultured in vitro by attenuating oxidative damage and apoptosis. *Antioxidants* [Internet]. 1 de Junho de 2021 [citado 26 de Outubro de 2024];10(6):860. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8229896/>
 108. Carvalho MG de O, Carvalho VM. Pharmacological and toxicological evaluation of the N-acetylcysteine in clinical management of COVID-19. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. 2021;53(2).
 109. Sunderam S, Kissin DM, Crawford SB, Folger SG, Boulet SL, Warner L, et al. Assisted Reproductive Technology Surveillance — United States, 2015. *MMWR Surveillance Summaries* [Internet]. 16 de Fevereiro de 2018 [citado 4 de Novembro de 2024];67(3):1. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5829941/>
 110. Choe J, Shanks AL. In Vitro Fertilization. *StatPearls* [Internet]. 4 de Setembro de 2023 [citado 4 de Novembro de 2024]; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562266/>
 111. Barrozo LG, Paulino LRFM, Silva BR, Barbalho EC, Nascimento DR, Neto MFL, et al. N-acetyl-cysteine and the control of oxidative stress during in vitro ovarian follicle growth, oocyte maturation, embryo development and cryopreservation. *Anim Reprod Sci*. 1 de Agosto de 2021;231:106801.
 112. de Matos DG, Furnus CC, Moses DF, Baldassarre H. Effect of cysteamine on glutathione level and developmental capacity of bovine oocyte matured in vitro. *Mol Reprod Dev*. 4 de Dezembro de 1995;42(4):432–6.
 113. Takahashi M, Nagai T, Hamano S, Kuwayama M, Okamura N, Okano A. Effect of Thiol Compounds on in Vitro Development and Intracellular Glutathione Content of Bovine Embryos. *Biol Reprod*. 1 de Agosto de 1993;49(2):228–32.

114. Caamaño JN, Ryoo ZY, Thomas JA, Youngs CR. β -Mercaptoethanol Enhances Blastocyst Formation Rate of Bovine in Vitro-Matured/in Vitro-Fertilized Embryos1. *Biol Reprod*. 1 de Novembro de 1996;55(5):1179–84.
115. Furnus CC, de Matos DG, Picco S, García PP, Inda AM, Mattioli G, et al. Metabolic requirements associated with GSH synthesis during in vitro maturation of cattle oocytes. *Anim Reprod Sci*. Dezembro de 2008;109(1–4):88–99.
116. Ufer. The roles of glutathione peroxidases during embryo development. *Front Mol Neurosci*. 2011;
117. Peng ZF, Shi SL, Jin HX, Yao GD, Wang EY, Yang HY, et al. Impact of oxygen concentrations on fertilization, cleavage, implantation, and pregnancy rates of in vitro generated human embryos. *Int J Clin Exp Med* [Internet]. 2015 [citado 4 de Novembro de 2024];8(4):6179. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4483955/>
118. Cheraghi E, Mehranjani MS, Shariatzadeh MA, Esfahani MHN, Ebrahimi Z. N-Acetylcysteine improves oocyte and embryo quality in polycystic ovary syndrome patients undergoing intracytoplasmic sperm injection: an alternative to metformin. *Reprod Fertil Dev* [Internet]. 2016 [citado 4 de Novembro de 2024];28(6):723–31. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25482371/>
119. Li X, Wang Z, Wang H, Xu H, Sheng Y, Lian F. Role of N-acetylcysteine treatment in women with advanced age undergoing IVF/ICSI cycles: A prospective study. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 4 de Outubro de 2022 [citado 28 de Outubro de 2024];9:917146. Disponível em: www.chictr.org.cn,
120. Wei G, Zhou Z, Cui Y, Huang Y, Wan Z, Che X, et al. A Meta-Analysis of the Efficacy of L-Carnitine/L-Acetyl-Carnitine or N-Acetyl-Cysteine in Men With Idiopathic Asthenozoospermia. *Am J Mens Health*. 27 de Março de 2021;15(2).
121. Jannatifar R, Parivar K, Roodbari NH, Nasr-Esfahani MH. Effects of N-acetyl-cysteine supplementation on sperm quality, chromatin integrity and level of oxidative stress in infertile men. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 16 de Dezembro de 2019;17(1):24.
122. Safarinejad MR, Safarinejad S. Efficacy of Selenium and/or N-Acetyl-Cysteine for Improving Semen Parameters in Infertile Men: A Double-Blind, Placebo Controlled, Randomized Study. *Journal of Urology*. Fevereiro de 2009;181(2):741–51.
123. Zhou Z, Cui Y, Zhang X, Zhang Y. The role of N-acetyl-cysteine (NAC) orally daily on the sperm parameters and serum hormones in idiopathic infertile men: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Andrologia*. 6 de Março de 2021;53(2).

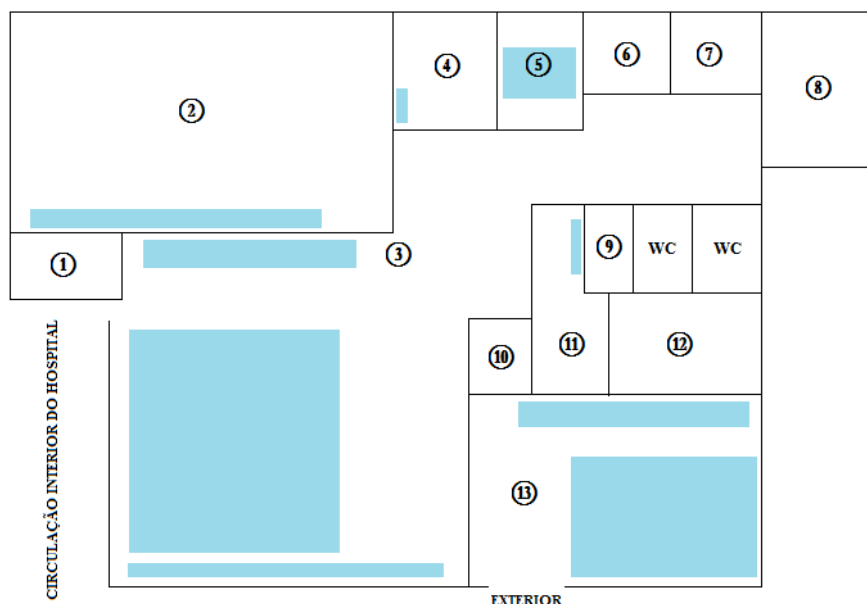
124. Ciftci H, Verit A, Savas M, Yeni E, Erel O. Effects of N-acetylcysteine on Semen Parameters and Oxidative/Antioxidant Status. *Urology*. Julho de 2009;74(1):73–6.
125. Benjamongkolchai K, Phaliwong P, Kim J, Prasongvej P, Smanchat B, Prommas S, et al. Effects of N-Acetylcysteine Supplementation on Semen Analysis, Hormonal Profile and Spontaneous Pregnancy Rate in Idiopathic Infertile Men: Before and After Clinical Trial. *Siriraj Med J*. 1 de Março de 2024;76(3):125–34.
126. Elgindy EA, El-Huseiny AM, Mostafa I, Gaballah AM, Ahmed TA. N-Acetyl cysteine: could it be an effective adjuvant therapy in ICSI cycles? A preliminary study. *Reprod Biomed Online*. 1 de Junho de 2010;20(6):789–96.
127. Hart RJ. Nutritional supplements and IVF: an evidence-based approach. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 1 de Março de 2024 [citado 28 de Outubro de 2024];48(3). Disponível em: <http://www.rbmojournal.com/article/S1472648323008696/fulltext>
128. Aydin A, Ahmed K, Zaman I, Khan MS, Dasgupta P. Recurrent urinary tract infections in women. *Int Urogynecol J* [Internet]. 20 de Novembro de 2015 [citado 5 de Novembro de 2024];26(6):795–804. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25410372/>
129. Aggarwal N, Leslie SW, Lotfollahzadeh S. Recurrent Urinary Tract Infections. 2 de Maio de 2024 [citado 5 de Novembro de 2024]; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557479/>
130. Dobrek L. Lower Urinary Tract Disorders as Adverse Drug Reactions—A Literature Review. *Pharmaceuticals* [Internet]. 1 de Julho de 2023 [citado 5 de Novembro de 2024];16(7):1031. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10383968/>
131. Kim DK, Lee JY, Jung JH, Kim JH, Hah YS, Hong CH, et al. Alpha-1 Adrenergic Receptor Blockers for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms in Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int Neurourol J* [Internet]. 2019 [citado 15 de Novembro de 2024];23(1):56. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6449654/>
132. Zhang HL, Huang ZG, Qiu Y, Cheng X, Zou XQ, Liu TT. Tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in women: a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res* [Internet]. 1 de Julho de 2017 [citado 5 de Novembro de 2024];29(4):148–56. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28424499/>
133. Pischedda A, Pirozzi Farina F, Madonia M, Cimino S, Morgia G. Use of α -Blockers in Female Functional Bladder Neck Obstruction. *Urol Int*. 2005;74(3):256–61.

134. Kim DK, Lee JY, Jung JH, Kim JH, Hah YS, Hong CH, et al. Alpha-1 adrenergic receptor blockers for the treatment of lower urinary tract symptoms in women: A systematic review and meta-analysis. *Int Neurourol J.* 2019;23(1):56–68.
135. Van Asseldonk B, Barkin J, Elterman DS. Medical therapy for benign prostatic hyperplasia: a review. *Can J Urol.* Outubro de 2015;22 Suppl 1:7–17.
136. Tamsulosin: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online [Internet]. [citado 6 de Novembro de 2024]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00706>
137. Dunn CJ, Matheson A, Faulds DM. Tamsulosin: A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the management of lower urinary tract symptoms. *Drugs Aging* [Internet]. 31 de Agosto de 2002 [citado 6 de Novembro de 2024];19(2):135–61. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165/00002512-200219020-00004>
138. Dra Elaine Cristina Gavioli P. UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE CENTRO DE BIOCÊNCIAS PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOBIOLOGIA EFEITOS COMPORTAMENTAIS DA TANSULOSINA- ANTAGONISTA SELETIVO DE ADRENOCEPTOR α 1A-EM CAMUNDONGOS Mestranda: Mirella Salgues de Carvalho.
139. Dunn CJ, Matheson A, Faulds DM. Tamsulosin: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the management of lower urinary tract symptoms. *Drugs Aging.* 2002;19(2):135–61.
140. Resumo das Características do Medicamento - Tamsulosina. [citado 6 de Novembro de 2024]; Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
141. Soeishi Y, Matsushima H, Watanabe T, Higuchi S, Cornelissen K, Ward J. Absorption, metabolism and excretion of tamsulosin hydrochloride in man. *Xenobiotica.* Junho de 1996;26(6):637–45.
142. Kim CH, Ko IG, Kim SE, Shin MS, Kang YH, Cho JW, et al. Alpha-Adrenoceptor Antagonists Improve Memory by Activating NMDA -Methyl-D-Aspartate-Induced Ion Currents in the Rat Hippocampus. *Int Neurourol J.* 28 de Dezembro de 2015;19(4):228–36.
143. Lee KS, Han DH, Lee YS, Choo MS, Yoo TK, Park HJ, et al. Efficacy and Safety of Tamsulosin for the Treatment of Non-neurogenic Voiding Dysfunction in Females: A 8-Week Prospective Study. *J Korean Med Sci.* 2010;25(1):117.
144. Lee KS, Han DH, Lee YS, Choo MS, Yoo TK, Park HJ, et al. Efficacy and Safety of Tamsulosin for the Treatment of Non-neurogenic Voiding Dysfunction in Females: A 8-Week Prospective Study. *J Korean Med Sci* [Internet]. Janeiro de 2009 [citado 6

- de Novembro de 2024];25(1):117. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2800025/>
145. Shim SR, Kim JH, Chang IH, Shin IS, Hwang SD, Kim KH, et al. Is Tamsulosin 0.2 mg Effective and Safe as a First-Line Treatment Compared with Other Alpha Blockers?: A Meta-Analysis and a Moderator Focused Study. *Yonsei Med J* [Internet]. 1 de Março de 2016 [citado 6 de Novembro de 2024];57(2):407–18. Disponível em: <https://doi.org/10.3349/ymj.2016.57.2.407>
 146. Meyer LE, Brown JN. Tamsulosin for voiding dysfunction in women. *Int Urol Nephrol* [Internet]. Dezembro de 2012 [citado 15 de Novembro de 2024];44(6):1649–56. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK143326/>
 147. Kaplan SA, Chughtai BI. Safety of Tamsulosin: A Systematic Review of Randomized Trials with a Focus on Women and Children. *Drug Saf*. 8 de Setembro de 2018;41(9):835–42.
 148. Kang TW, Kim SJ, Chang KD, Kim MH, Chung HC. Effect of the symptom-based alpha-blocker treatment on lower urinary tract symptoms in women: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Urol* [Internet]. 2021 [citado 5 de Novembro de 2024];13:17562872211053680. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8554554/>
 149. Reitz A, Haferkamp A, Kyburz T, Knapp PA, Wefer B, Schurch B. The effect of tamsulosin on the resting tone and the contractile behaviour of the female urethra: A functional urodynamic study in healthy women. *Eur Urol* [Internet]. 1 de Agosto de 2004 [citado 15 de Novembro de 2024];46(2):235–40. Disponível em: <http://www.europeanurology.com/article/S0302283804001770/fulltext>
 150. Pummangura N, Kochakarn W. Efficacy of Tamsulosin in the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) in Women. *Asian J Surg*. 1 de Abril de 2007;30(2):131–7.
 151. Duan Y, Grady JJ, Albertsen PC, Helen Wu Z. Tamsulosin and the risk of dementia in older men with benign prostatic hyperplasia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 9 de Março de 2018;27(3):340–8.
 152. TPG folitécnico 1 da Guarda Po lytechnie of Guarda RELATÓRIO DE ESTÁGIO Licenciatura em Farmácia Andreia Filipa Neves de Meio fl.
 153. Ullah N, Vishrolia C. Keloid scars: recognition and management. *Pharmaceutical Journal*. 1 de Abril de 2022;308(7960).

Anexos

*Anexo 1: Planta dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Infante D. Pedro (Aveiro).
Retirado de (152).*



Anexo 2: Protocolo para o tratamento profilático da enxaqueca crónica com fármacos biológicos.

1. Objetivo

Definição da gestão da abordagem terapêutica, através da descrição, comparação e avaliação económica (custo-benefício) dos medicamentos, no contexto clínico de Enxaqueca Crónica.

2. Âmbito

Tratamento Profilático da Enxaqueca em doentes adultos que têm pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês e que tenham tido três ou mais falências terapêuticas prévias.

3. Definições

CFT – Comissão de Farmácia e Terapêutica

CGRP – Péptido relacionado com o gene da calcitonina

CHBV – Centro Hospitalar Baixo Vouga

FNM – Formulário Nacional do Medicamento

IV – Intravenoso
RAE – Relatório de Avaliação Económica
SC – Subcutâneo
ULS – Unidade Local de Saúde

4. Descrição

4.1. Fundamentação

Os medicamentos antagonistas do peptídeo relacionados ao gene da calcitonina (CGRP) tornaram-se a base do tratamento da enxaqueca aguda e crônica em ambiente ambulatorial. No entanto, o seu papel na prática é limitado ao tratamento de enxaquecas, apesar da presença onipresente da molécula em todo o corpo, tais como o gânglio trigeminal. O CGRP é um neuropeptídeo que modula a sinalização nociceptiva e um vasodilatador que foi associado com a patofisiologia da enxaqueca. Em contraste com outros neuropeptídeos, foi demonstrado que os níveis de CGRP aumentam significativamente durante a enxaqueca e regressam ao normal com o alívio da cefaleia. Em doentes, a perfusão intravenosa de CGRP induz cefaleia do tipo enxaqueca, devendo-se à presença de concentrações elevadas de CGRP no sangue. A inibição dos efeitos do CGRP poderá teoricamente atenuar a vasodilatação compensatória em condições relacionadas com isquemia.

4.2. Abordagem terapêutica – Medicamentos usados na Enxaqueca

4.2.1. Fremanezumab (AJOVY®)

O Fremanezumab é um anticorpo monoclonal IgG2 Δ a/kappa humanizado, produzido em células de ovário de *hamster* chinês através de tecnologia de ADN recombinante. O fremanezumab liga-se seletivamente ao ligando do péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) e impede as duas isoformas do CGRP (α e β -CGRP) de se ligarem ao recetor do CGRP. Embora se desconheça o mecanismo de ação exato através do qual o fremanezumab previne as crises de enxaqueca, acredita-se que é conseguida pelo seu efeito modulador do sistema trigeminal. Os níveis de CGRP mostraram aumentar significativamente durante a enxaqueca e voltaram ao normal com o alívio da dor de cabeça. O fremanezumab é altamente específico para o CGRP e não se liga a membros da família intimamente.

4.2.1.1. Posologia e forma de administração

Este medicamento destina-se exclusivamente a injeção subcutânea, sendo que uma caneta pré-cheia contém 225 mg de fremanezumab. O regime posológico é de 225 mg uma vez por mês (regime mensal). Não é necessário o ajuste posológico a doentes idosos ou com compromisso renal ou hepático; no entanto, a segurança e eficácia não foram ainda estabelecidas em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

4.2.1.2. Precauções e cuidados

Contraindicações: hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes presente. Têm sido relatadas reações anafiláticas raramente com fremanezumab. A maioria das reações ocorreram nas primeiras 24 horas após a administração, embora algumas reações tenham sido atrasadas.

A utilização concomitante de medicamentos para o tratamento agudo da enxaqueca (especificamente analgésicos, ergotamina e triptanos) e para a prevenção da enxaqueca durante os estudos clínicos não afetaram a farmacocinética do fremanezumab.

4.2.1.3. Encargo económico

Cada caneta de Fremanezumab de 225 mg / 1,5 ml tem um custo associado de 344,37€ em qualquer fase do tratamento, sendo constante nos anos subsequentes. Uma vez que é administrado 1 vez por mês, acarreta na totalidade um custo de 4 132,44€ por ano.

4.2.2 Erenumab (Aimovig®)

O erenumab é um anticorpo monoclonal IgG2 totalmente humano produzido por tecnologia de ADN recombinante em células de ovário do hamster Chinês, que se liga ao CGRP. Erenumab, compete potente e especificamente com a ligação do CGRP e inibe a sua função no recetor CGRP, e não tem atividade significativa contra outros membros da família dos recetores da calcitonina.

4.2.2.1 Posologia e forma de administração

Erenumab é para utilização por via subcutânea, sendo que cada caneta pré-cheia contém 70 mg ou 140 mg de erenumab. A dose recomendada é 70 mg de erenumab a cada 4 semanas. Alguns doentes podem beneficiar de uma dose de 140 mg a cada 4 semanas. Cada dose de 140 mg é dada ou com uma injeção subcutânea de 140 mg ou com duas injeções subcutâneas de 70 mg.

4.2.2.2 Precauções e cuidados

Têm sido notificadas reações de hipersensibilidade graves incluindo erupção cutânea, angioedema e reações anafiláticas na experiência pós-comercialização com erenumab. Estas reações podem ocorrer em minutos, apesar de algumas poderem ocorrer mais de uma semana após o tratamento. Neste contexto, os doentes devem ser alertados sobre os sintomas associados às reações de hipersensibilidade e, se ocorrer uma reação de hipersensibilidade séria ou grave, deve ser iniciada terapêutica apropriada e o tratamento com erenumab deve ser interrompido.

4.2.2.3 Encargo económico

Cada caneta de Erenumab de 140 mg / 1 ml tem um custo associado de 359,85€ em qualquer fase do tratamento, sendo constante nos anos subsequentes. Uma vez que é administrado 1 vez a cada 4 semanas, acarreta na totalidade um custo de 4 318,20€ num ano. Na dose recomendada de 70 mg / 1 ml (por caneta) a cada 4 semanas, terá um custo estimado de 2 159,10€ por ano.

4.2.3 Galcanezumab (Emgality®)

Galcanezumab é um anticorpo monoclonal IgG4 humanizado produzido em células de ovário de hamster chinês por tecnologia de ADN recombinante, que se liga ao CGRP e

impede a sua atividade biológica. A presença de concentrações elevadas de CGRP no sangue tem sido associada às crises de enxaqueca. Galcanezumab atua sobre o CGRP, ligando-se com elevada afinidade e elevada especificidade.

4.2.3.1 Posologia e forma de administração

Galcanezumab é administrado por injeção subcutânea, sendo que cada caneta pré-cheia contém 120 mg de galcanezumab em 1 ml. A dose recomendada é de 120 mg uma vez por mês (regime mensal), com uma dose de carga inicial de 240 mg.

4.2.3.2 Precauções e cuidados

Contraindicações: hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. Não foram realizados estudos de interação medicamentosa. Com base nas características de galcanezumab, não são de esperar quaisquer interações medicamentosas farmacocinéticas.

4.2.3.3 Encargo económico

Cada caneta de Galcanezumab de 120 mg / 1 ml tem um custo associado de 225,50€ na fase de manutenção do tratamento, variando apenas na fase inicial (dose de carga 2 vezes maior). Uma vez que é administrado 1 vez por mês, acarreta na totalidade um custo de 2 706,00€€ por ano, na dose de manutenção.

4.2.4 Eptinezumab (Vyepti®)

O eptinezumab é um anticorpo da imunoglobulina G1 (IgG1) recombinante humanizado, produzido em células da levedura *Pichia pastoris*, que se liga às formas α e β do ligando do CGRP humano com uma baixa afinidade picomolar (4 e 3 pM Kd, respetivamente). O eptinezumab impede a ativação dos recetores do CGRP e, consequentemente, a cascata que se segue de acontecimentos fisiológicos associados ao início de ataques de enxaqueca. O eptinezumab inibe a inflamação neurogénica e a vasodilatação mediadas pelo CGRP α e β . O eptinezumab é altamente seletivo.

4.2.4.1 Posologia e forma de administração

O medicamento destina-se a ser utilizado por via intravenosa apenas após a diluição. Após a diluição, administrar a perfusão de VYEPTI, ao longo de aproximadamente 30 minutos. A dose recomendada é de 100 mg administrados por perfusão intravenosa a cada 12 semanas. Alguns doentes podem beneficiar da administração de 300 mg por perfusão intravenosa a cada 12 semanas. A necessidade de aumento da dose deve ser avaliada 12 semanas após o início do tratamento.

4.2.4.2 Precauções e cuidados

O profissional de saúde que administra o tratamento deve observar ou monitorizar os doentes durante e após a perfusão, de acordo com a prática clínica normal. Não deve ser administrado como injeção em bólus.

4.2.4.3 Encargo económico

Cada concentrado para solução para perfusão de Eptinezumab de 100 mg / ml tem um custo associado de 799,99€ em qualquer fase do tratamento, sendo constante nos anos subsequentes. Uma vez que é administrado uma vez a cada 12 semanas, acarreta na totalidade um custo de 3 199,96€ por ano.

4.3 Avaliação económica e custo-efetividade)

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica aquando da avaliação económica do **Infarmed** na indicação “tratamento profilático da enxaqueca em adultos que têm pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês e que tenham tido três ou mais falências terapêuticas prévias, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, admite-se a utilização dos medicamentos Fremanezumab, Erenumab, Galcanezumab e Eptinezumab em meio hospitalar”.

Com base no stock disponível na ULS do CHBV Região de Aveiro, encontra-se descrito na tabela 1 o impacto orçamental das alternativas terapêuticas disponíveis, na categoria dos medicamentos biológicos, no contexto clínico em questão.

Tabela 4: Impacto orçamental dos medicamentos na ULS CHBV Região de Aveiro.

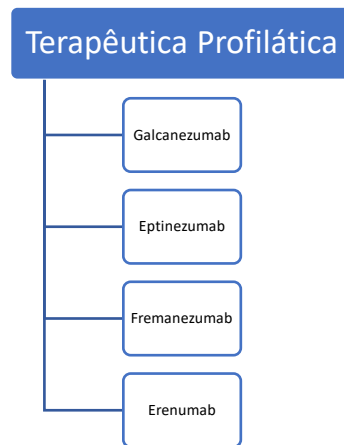
Medicamento	Dose	Posologia	Custo para 1 ano (desde 2º ano)
Fremanezumab (AJOVY®)	225 mg / 1.5 mL (por caneta)	1 vez por mês (mensal)	344,37 x 12 meses = 4 132,44€
Erenumab (Aimovig®)	140 mg / 1 mL (por caneta)	1 vez a cada 4 semanas (mensal)	359,85 x 12 meses = 4 318,20€
	DOSE RECOMENDADA: 70 mg / 1 mL (por caneta)	1 vez a cada 4 semanas (mensal)	4 318,20€ / 2 = 2 159,10€
Galcanezumab (Emgality®)	120 mg / 1 mL (por caneta)	1 vez por mês (mensal)	225,50 x 12 meses = 2 706,00€
Eptinezumab (Vyepti®)	100 mg / mL (concentrado perfusão)	1 vez a cada 12 semanas (trimestral)	799,99 x 4 tomas = 3 199,96€

4.3.1 Proposta de Algoritmo

Havendo medicamentos *on-label* ou *off-label* com custo inferior, esse facto deve ser tido em conta na opção entre alternativas terapêuticas.

Com base na avaliação económica previamente apresentada, considera-se mais vantajoso, e por isso recomenda-se, o algoritmo de abordagem terapêutica (figura 1), onde deve-se avançar para a terapêutica seguinte sempre que a anterior se revele ineficaz ou desadequada para o doente em questão. O algoritmo encontra-se ordenado por custo-efetividade, sendo que o custo da terapêutica anterior é inferior ao custo da terapêutica alternativa seguinte.

Figura 1: Algoritmo da terapêutica profilática na enxaqueca para a ULS CHBV Região de Aveiro.



4.4 Monitorização do tratamento

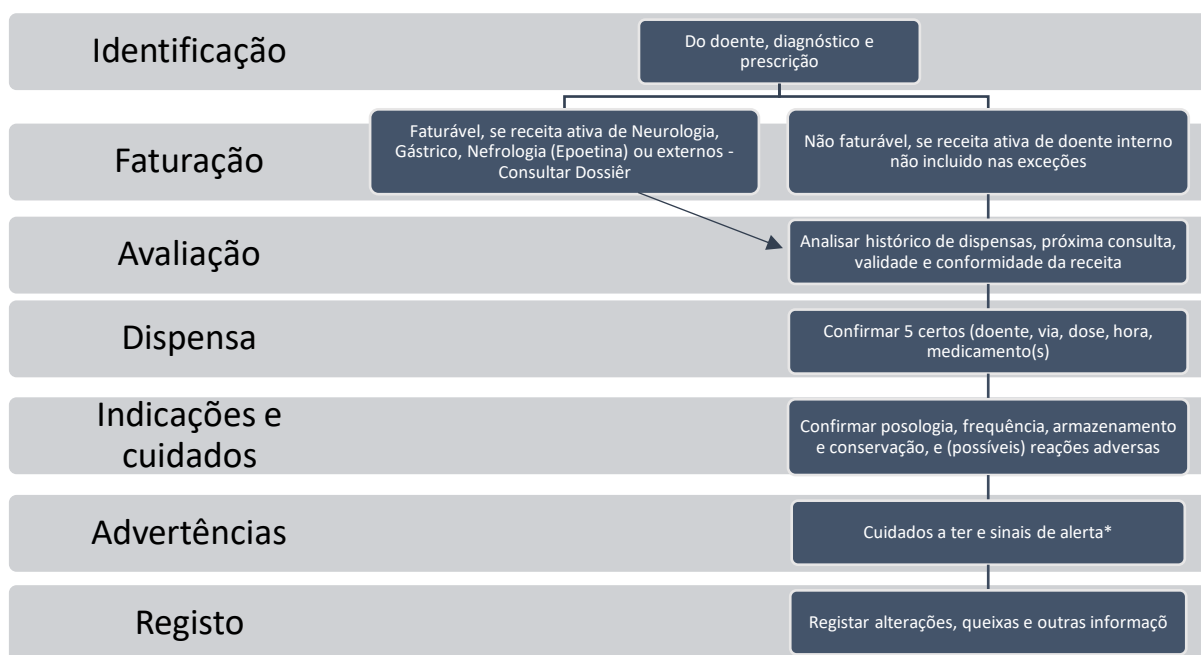
À exceção do eptinezumab, deve avaliar-se o benefício do tratamento no período de 3 meses após o início do tratamento (50% de redução do número de dias mensais de enxaqueca) e reavaliação da continuidade do tratamento, pela CFT local. No caso do eptinezumab (trimestral), o benefício global e a continuação do tratamento devem ser avaliados 6 meses após o início do tratamento.

O risco de efeito *rebound* deve ser acautelado. Qualquer decisão subsequente para continuar com o tratamento deverá ser tomada com base no doente individual. Daí em diante, recomenda-se que se avalie regularmente a necessidade de continuar com o tratamento.

5 Bibliografia

- Resumo das Características do Medicamento (RCM): Fremanezumab consultado em infarmed.pt, em Março de 2024.
- Resumo das Características do Medicamento (RCM): Erenumab consultado em infarmed.pt, em Março de 2024.
- Resumo das Características do Medicamento (RCM): Galcanezumab consultado em infarmed.pt, em Março de 2024.
- Resumo das Características do Medicamento (RCM): Eptinezumab consultado em infarmed.pt, em Março de 2024.
- Cooper, D., Laidig, W. D., Sappington, A., & MacGregor, G. (2023). A Pharmacological Review of Calcitonin Gene-Related Peptide Biologics and Future Use for Chronic Pain. *Cureus*, 15(2), e35109. <https://doi.org/10.7759/cureus.35109>
- Eigenbrodt, A.K., Ashina, H., Khan, S. *et al.* Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol* 17, 501–514 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00509-5>
- Sacco, S., Amin, F.M., Ashina, M. *et al.* European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention – 2022 update. *J Headache Pain* 23, 67 (2022). <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01431-x>
- Diener, H.-C., Förderreuther, S., Kropp, P., & Rostock. (n.d.). *Treatment of migraine attacks and preventive treatment of migraine* Published by the guideline commission of the German Society for Neurology (Deutsche Gesellschaft für Neurologie - DGN) in collaboration with the German Migraine and Headache Society (Deutsche Migräne-und Kopfschmerzgesellschaft e.V. -DMKG). https://ihs-headache.org/wp-content/uploads/2023/06/DMKG_Treatment-of-migraine-attacks-and-preventive-treatment-of-migraine-2022.pdf

Anexo 3: Algoritmo de atendimento da unidade de farmácia de ambulatório da Unidade Local da Região de Aveiro.



***Notas:**

Os cuidados a ter devem ser adaptados ao contexto clínico e farmacoterapia do doente, mas, a título de exemplo, apresento algumas questões que poderiam ser colocadas consoante o caso.

- Questionar se tem distúrbios gastrointestinais ou dores ósseas, no caso das TARV; sintomas gripais ou irritação cutânea, no caso dos biológicos; tosse, dor lombar ou diarreia, no caso da Esclerose Múltipla; dor óssea ou muscular, no caso da oncologia, mais especificamente retenção de líquidos (tamoxifeno) e dormência, formigamento ou visão turva (linezolida); e cefaleias (epoetina) ou alergias (bicarbonato de sódio), no caso da nefrologia.

O *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) divulga uma lista de medicamentos perigosos, que inclui agentes citotóxicos e não citotóxicos comumente usados, para minimizar a exposição a riscos no local de trabalho.

Segundo o domínio eletrônico oficial do NIOSH, estão disponíveis dois novos documentos (2023) que abordam medicamentos perigosos em ambientes de saúde: *Procedures for Developing the NIOSH List of Hazardous Drugs in Healthcare Settings* e *Managing Hazardous Drug Exposures: Information for Healthcare Settings*.

O primeiro, *Procedures for Developing the NIOSH List of Hazardous Drugs in Healthcare Settings*, descreve a metodologia que o NIOSH usa para adicionar substâncias à sua Lista de Medicamentos Perigosos em Ambientes de Saúde. O documento também descreve o processo para solicitar a remoção ou introdução de medicamentos na lista, assim como recomenda que a mesma seja usada em serviços de saúde e outros ambientes.

Com base no *Procedures for Developing the NIOSH List of Hazardous Drugs in Healthcare Settings*, atualmente o NIOSH define medicamento “perigoso” como um medicamento que é:

- A. Aprovado para uso em humanos pela *Food and Drug Administration* (FDA);
- B. Aprovado pelo Centro de Avaliação e Pesquisa de Medicamentos (CDER);
- C. Não regulamentado de outra forma pela Comissão Reguladora Nuclear dos Estados Unidos da América.

Qualquer um destes medicamentos:

1. Está acompanhado de informações de prescrição na “bula” que inclui informações de manipulação especial do fabricante
ou
2. Está determinado a ser um perigo cancerígeno, perigo para a reprodução, perigo genotóxico ou outro perigo para a saúde, exibindo um ou mais dos seguintes critérios de toxicidade em humanos, modelos animais ou sistemas in vitro: carcinogenicidade, toxicidade para o desenvolvimento (incluindo teratogenicidade), toxicidade reprodutiva, genotoxicidade, toxicidade orgânica em doses baixas ou estrutura e perfil de toxicidade que mimetiza os medicamentos existentes, considerados perigosos por exibirem qualquer um dos cinco tipos de toxicidade anteriores.

Embora apenas medicamentos aprovados pela FDA para uso em humanos estejam incluídos na definição de medicamento perigoso, alguns desses medicamentos podem ser usados em ambientes veterinários para o tratamento de animais, podendo ser um perigo para os profissionais nos cuidados veterinários. Apesar de produtos biológicos como vacinas, sangue e componentes sanguíneos, alergénios, células somáticas, terapia genética, tecidos e proteínas terapêuticas recombinantes estejam incluídos na definição de medicamento da FDA, estes não estão incluídos nos medicamentos que o NIOSH avalia para possível inclusão, nem estão na Lista, porque são aprovados para uso pelo Centro de Avaliação e Pesquisa Biológica (CBER) da FDA, e não pelo Centro de Avaliação e Pesquisa de Medicamentos (CDER).

O segundo documento, *Managing Hazardous Drug Exposures: Information for Healthcare Settings*, destina-se a ajudar os empregadores a estabelecer procedimentos de

gestão de riscos específicos do local de trabalho para medicamentos perigosos, podendo ser usado como ponto de partida para o desenvolvimento estratégico de planos de gestão de risco. O documento de procedimentos pode ser usado por unidades de saúde para avaliar novos medicamentos e estabelecer as suas próprias listas de medicamentos perigosos.

Além do referido, um aviso designado *Federal Register* (Registo Federal), publicado em 2023, descreve o desenvolvimento desses documentos e discute as alterações feitas em resposta aos comentários recebidos sobre as versões preliminares disponibilizadas para revisão pelo NIOSH em 2020.

De acordo com o NIOSH, fatores exclusivos de cada ambiente de trabalho podem afetar as exposições potenciais dos trabalhadores, devido à manipulação de medicamentos perigosos. Entre esses fatores estão a frequência, duração e magnitude das exposições, bem como a presença ou ausência de controlo de exposição.

A Lista NIOSH de Medicamentos Perigosos em Ambientes de Saúde era anteriormente conhecida como Lista NIOSH de Antineoplásicos e Outros Medicamentos Perigosos em Ambientes de Saúde. A lista baseia-se num alerta do NIOSH de 2004, que alarmou empregadores e trabalhadores da área da saúde sobre os riscos de trabalhar com medicamentos perigosos e discutiu medidas que poderiam tomar para proteger a saúde. O NIOSH anunciou a reformulação da lista em 2020, explicando no Registo Federal que "qualquer um dos medicamentos atualmente usados para combater o cancro funciona de forma diferente dos usados anteriormente" e que "os medicamentos antineoplásicos já não são todos produtos químicos citotóxicos, genotóxicos e altamente perigosos". No mesmo período, o NIOSH também propôs reorganizar a lista para agrupar os medicamentos por perigo e não pela sua função.

A Lista NIOSH de 2020 está disponível sob a forma de rascunho, enquanto a Lista de 2016 permanece a atualização oficial. Segundo a própria agência, a Lista de Medicamentos Perigosos em Ambientes de Saúde de 2023 será publicada no site do NIOSH assim que for finalizada, sendo que, à data de hoje, ainda não se encontra publicada (Maio, 2024).

As tabelas do documento oficial mais atual (2016) do NIOSH dividem os medicamentos perigosos em três grupos:

1. Tabela 1 (medicamentos antineoplásicos citotóxicos e/ou de risco reprodutivo);
2. Tabela 2 (medicamentos não antineoplásicos que preenchem um ou mais dos critérios do NIOSH para um medicamento perigoso);
3. Tabela 3 (medicamentos não antineoplásicos que primariamente apresentam risco reprodutivo ou podem ser excretados no leite materno).

A mudança para a Lista NIOSH de 2020 é a redução das três tabelas em duas: medicamentos com orientação especial de manipulação do fabricante e/ou cancerígenos conhecidos/suspeitos *versus* todos os outros medicamentos perigosas.

A **Tabela 1** inclui os medicamentos que:

- ✓ atendem à definição do NIOSH de um medicamento perigoso;
- ✓ contêm instruções especiais de manipulação do fabricante; e/ou
- ✓ sejam classificados pelo Programa Nacional de Toxicologia (PNT) como carcinogénicos humanos conhecidos; e/ou

- ✓ sejam classificados pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) como cancerígenos ou provavelmente carcinogênicos.

A **Tabela 2** inclui os medicamentos que:

- ✓ atendem à definição do NIOSH de um medicamento perigoso, mas não contenham instruções especiais de manipulação do fabricante; ou
- ✓ não sejam classificados pelo PNT como cancerígenos humanos conhecidos; ou
- ✓ não sejam classificados pela IARC como cancerígenos ou provavelmente cancerígenos.

O risco de exposição a drogas perigosas varia consoante a sua toxicidade, a sua forma farmacêutica, a via de exposição e a atividade profissional, sendo iminente desde o transporte, armazenamento, administração até à limpeza após uso ou derrame. A exposição a medicamentos perigosos tem sido associada a muitos efeitos adversos, como o aumento do risco de leucemia e outros tipos de cancro, risco de danos a órgãos ou sistemas orgânicos, entre outros.

Já em 2024, o NIOSH reavaliou as recomendações iniciais para mudar o *status* de dois medicamentos, pertuzumab e liraglutido, na Lista de Antineoplásicos e Outros Medicamentos Perigosos em Ambientes de Saúde. Em resposta aos pedidos de reavaliação dos fabricantes, o NIOSH reavaliou a colocação do pertuzumab e liraglutido na Lista. Com base nesta reavaliação, a recomendação do NIOSH é remover ambos da Lista, dado que, devido às propriedades moleculares intrínsecas do pertuzumab e do liraglutido e à natureza do perigo específico representado pela exposição ao mesmo, não é provável que reflita um perigo para os trabalhadores em ambientes de saúde, não atendendo à definição do NIOSH de medicamento perigoso.

Para o pertuzumab, o possível efeito adverso é o aumento do potencial de anomalias no desenvolvimento fetal durante a gravidez. No entanto, além de ser um processo reversível, exigiria exposições repetidas ao pertuzumab, que fossem suficientemente elevadas para causar danos durante o período relevante de desenvolvimento.

Para o liraglutido, em estudos com animais, foi relatado que provoca tumores da tiroide específicos das células C. Este efeito carcinogénico deveu-se à atividade mitogénica e a progressão exigiu exposição contínua ao liraglutido. A relevância da formação de tumor da tiroide específico das células C em resposta à exposição ao liraglutido em humanos é desconhecida, mas não pode ser excluída. Potenciais anomalias no desenvolvimento fetal também são observadas em alguns estudos com animais e pode haver risco para o feto em pacientes grávidas. No entanto, as propriedades moleculares intrínsecas do peptídeo liraglutido diminuem amplamente a biodisponibilidade dérmica, oral e por inalação. À semelhança do pertuzumab, os perigos relacionados com a exposição ao liraglutido exigiriam repetidos ferimentos com agulhas, não sendo provável que as exposições sistémicas nos locais de trabalho atinjam os níveis necessários para que os potenciais efeitos adversos representem um perigo.

Referências Bibliográficas:

1. [CDC-2018-0004-0064_content \(2\).pdf](#)
2. [Managing Hazardous Drug Exposures: Information for Healthcare Settings \(cdc.gov\)](#)
3. Revisão Pertuzumab - [NIOSH Reevaluation of Pertuzumab on the NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings \(cdc.gov\)](#)
4. **Federal Register Notice 1 (16 de 2024):** [2024-00693_1.pdf \(cdc.gov\)](#)

Anexo 5: Pesquisa sobre doses cumulativas.

A maioria dos regimes de quimioterapia são administrados com base em parâmetros específicos do paciente (área de superfície corporal ou peso corporal), sendo estes regimes muitas vezes complicados pela ocorrência de condições graves e potencialmente fatais, incluindo neutropenia febril, anemia e trombocitopenia, garantindo assim uma redução na dose ou atraso no tratamento planejado. Contudo, a evidência clínica sugere que são alcançados melhores resultados com regimes de quimioterapia padrão de uma forma dose-dependente, ou seja, os pacientes que recebem intensidades de dose mais altas apresentam melhor sobrevida global, sobrevida livre de progressão e sobrevida livre de doença, do que os pacientes que recebem intensidades de dose mais baixas do que o planejado. É, no entanto, bastante relevante quantificar a dose recebida ou acumulada durante o tratamento, entre tratamento e no fim dos tratamentos.

Para medir a dose recebida, frequentemente recorre-se à Intensidade de Dose Relativa (IDR), uma estatística resumida usada para avaliar a dose total de quimioterapia recebida. Esta é definida como a razão entre a intensidade da dose administrada (dose por unidade de área de superfície corporal por unidade de tempo [mg/m^2 por semana]) e a intensidade da dose padrão ou planejada para um regime de quimioterapia, ou seja, a razão entre a quantidade de um medicamento realmente administrado ao paciente e a quantidade planejada para um período fixo. A IDR de cada medicamento é adquirida como uma fração da intensidade da dose real e da intensidade da dose planejada (de acordo com as doses completas dos medicamentos e o número total de ciclos), enquanto a IDR média do regime de quimioterapia é uma soma da IDR de cada medicamento dividida pelo número de medicamentos num regime.

O objetivo do cálculo da IDR é avaliar se a intensidade da dose projetada para um tratamento quimioterápico foi realmente alcançada ou não. Por exemplo, para agentes quimioterápicos de 4 ciclos infundidos a cada 21 dias, um paciente sem reduções ou atrasos de dose tem uma IDR de 100% no dia 64 (após 3 ciclos). Se o tratamento for interrompido após o terceiro ciclo, mas até esse ponto o paciente receber tratamento completo e dentro do prazo, a sua IDR deverá ser de 75%, o que representaria o número esperado de dias para o ciclo final perdido.

Num outro prisma, e segundo o Instituto Nacional do Câncer (*National Cancer Institute*, Estados Unidos da América), dose cumulativa, em Medicina, diz respeito à “quantidade total de medicamento ou radiação administrada a um paciente ao longo do tempo”. Neste âmbito, existem outras determinações para a dose cumulativa, tais como

dose cumulativa total (soma de todas as doses já administradas ao paciente), dose cumulativa contínua (soma de todas as doses tomadas contínua e semanalmente pelo paciente ou com período livre da terapêutica inferior a 6 meses) e, mais recentemente, a dose cumulativa longitudinal (DCL).

As medidas tradicionais de administração de quimioterapia, como a IDR, medem a quantidade total de quimioterapia recebida até ao final do tratamento baseado no regime programado, mas não fornecem informações sobre o momento das alterações no plano de tratamento. Essas alterações podem ser importantes para a realização de intervenções oportunas, para apoiar a adesão e diminuir o risco de recorrência. Face às desvantagens supracitadas, a literatura recente propõe a DCL como uma forma de integrar o impacto das múltiplas dimensões do tratamento (ou seja, atrasos, reduções ou alterações de dose, interrupção ou descontinuação do tratamento) em cada ciclo ao longo do tempo.

A DCL foi calculada para quantificar a administração de quimioterapia para cada paciente, integrando os impactos das reduções de dose, doses perdidas e atrasos de dose ao longo do tempo. É definida como a quantidade de um agente quimioterápico específico administrado num determinado tempo, t , dividida pela dose total planeada de quimioterapia padrão, com o numerador e o denominador ajustados para a área de superfície corporal. Nesta métrica, foi considerado um atraso na quimioterapia a administração 3 ou mais dias depois do indicado no plano de tratamento inicial. Por exemplo, para agentes de quimioterapia de 4 ciclos infundidos a cada 21 dias, um paciente sem reduções ou atrasos de dose tem uma DCL de 25% nos dias 1-21, 50% nos dias 22-42, 75% nos dias 43-63, e atinge uma DCL de 100% no dia 64. Se o paciente sofrer uma redução da dose pela metade após receber a dose inicial, ele terá uma DCL de 25% dos dias 0 a 21, e após 4 ciclos, a sua DCL será de 62,5 %.

Assim como a IDR, a DCL no final do tratamento também pode ser superior a 100% se um paciente receber infusões extras ou doses superiores ao padrão. As DCLs de nível individual podem então ser agregados para quantificar as estatísticas resumidas das DCL de nível populacional, que podem ser comparadas entre subgrupos. Se calculadas adequadamente, a DCL e a IDR deverão ser equivalentes no final do tratamento planeado. Na literatura existente, são descritos estudos realizados para determinação da DCL, de entre os quais o *“Quantifying Chemotherapy Delivery in Older and Younger Women With Early-Stage Breast Cancer Using Longitudinal Cumulative Dose”*, (Fevereiro, 2024), de pacientes com cancro do cólon em regime com oxaliplatina e fluorouracilo, tanto em ambientes de ensaio quanto de prática clínica. No cenário experimental, a relação entre a DCL e a IDR indicou uma concordância justa entre as duas medidas, sendo que as diferenças observadas entre ambas foram motivadas principalmente por várias modificações no tratamento ao longo do tempo.

Ainda no mesmo estudo, uma vez que o tratamento do cancro da mama em estágio inicial é geralmente bem tolerado e amplamente realizado, os autores exploraram a DCL neste contexto, com 725 pacientes do sexo feminino, com 18 anos ou mais e diagnóstico de cancro da mama em estágio I-III, entre abril de 2014 e dezembro de 2019 e que iniciaram um regime de 4 ciclos de docetaxel/ciclofosfamida a cada 21 dias. O docetaxel/ciclofosfamida foi selecionado intencionalmente para este estudo por estar entre os regimes de quimioterapia adjuvante mais usados e eficazes para cancro da mama inicial e a quimioterapia adjuvante de eleição para mulheres mais velhas. Como esperado, os pacientes diagnosticados com cancro da mama em estágio inicial que necessitaram de reduções de dose e atrasos no tratamento, tiveram maior probabilidade de sofrer recorrência da doença e morte em comparação com aqueles que completaram a dose planeada de quimioterapia a tempo. Além disso, em comparação com mulheres mais jovens, as mulheres mais velhas apresentaram maior quimiotoxicidade, resultando em reduções de dose e atrasos no tratamento. As diferenças ao comparar a DCL final com a IDR foram insignificantes, sugerindo que os pacientes aderiram à terapêutica “ideal”. Este achado corrobora estudos anteriores, uma vez que atrasos e reduções de dose são observados com menos frequência no regime de docetaxel/ciclofosfamida. No entanto, se um doente não aderir ao tratamento “ideal”, a IDR irá sobrestimar a adesão ao tratamento, uma vez que pode ser uma métrica enganadora quando os doentes interrompem o tratamento precocemente e os dias perdidos de tratamento não são incluídos.

Embora a DCL aumente constantemente ao longo do tempo (ou seja, os pacientes atingem uma DCL final de 100% após receberem a dose padrão completa de um determinado agente), a IDR é uma medida fixa quando o paciente interrompe o tratamento. Assim, examinar os padrões de quimioterapia recorrendo à DCL fornece uma compreensão mais clara da dose efetivamente recebida pelos pacientes ao longo do tempo, como se pôde constatar estratificado por idade e regime, onde o estudo demonstrou que as mulheres mais velhas atrasaram a administração da dose completa, com diferenças a surgirem após 48 dias - descoberta que seria mascarada pela IDR. Contudo, este é um estudo de uma única instituição num hospital universitário e, como tal, os resultados podem não ser generalizáveis para outras populações.

Na literatura, destaca-se que, uma diminuição na IDR abaixo de 85% (ou abaixo de 80% em alguns estudos) foi considerada uma redução clinicamente significativa da terapia padrão, tendo a manutenção da IDR sido associada a uma melhor sobrevida no cancro avançado de ovário e de mama, em ambos os estudos clínicos randomizados, ensaios clínicos e estudos observacionais retrospectivos. Já a revisão sistemática do impacto da IDR na sobrevida em pacientes com cancro metastático de pulmão, mama ou ovário, a realizar quimioterapia entre janeiro de 2000 e abril de 2013, concluiu que a manutenção de

uma IDR de $\geq 85\%$ teve um impacto favorável na sobrevida. A necessidade de agrupar estudos por diversos tipos de tumores, regimes de tratamento e diferentes níveis de IRD reduziu o número dentro de cada classificação e tornou a meta-análise inviável para a maioria dos estudos.

Porém, a temática das doses cumulativas ainda carece de informações, na medida em que muitas publicações não descrevem o método de cálculo da IDR e outras não definiam nenhum limite específico do mesmo, não estando padronizado. Além disso, é difícil prever uma diminuição da IDR antes do início do tratamento ou durante o tratamento, apesar dos potenciais atrasos programados nas doses ou reduções, não relacionadas com a toxicidade induzida pela quimioterapia.

A título de exemplo, no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E. (CHUCB) foram desenvolvidas e implementadas estratégias a nível informático para sinalização de doses cumulativas, doente a doente, a todos os profissionais de saúde que acedem à prescrição de protocolos de medicamentos citotóxicos, face ao crescente número de doentes com terapêutica citotóxica por via intravenosa. De entre vários requisitos definidos para a aceitação de uma prescrição de medicamentos citotóxicos e de parâmetros recomendáveis de serem analisados aquando da validação desta, encontra-se demarcada a confirmação de doses cumulativas.

A partir dessa fase, para todos os doentes com terapêutica em curso com fármacos cuja dose cumulativa máxima esteja documentada, é calculada a dose cumulativa do fármaco citotóxico em cada ciclo/dia de quimioterapia. Esta dose cumulativa é sempre validada, atualizada e comparada face à dose cumulativa máxima passível de ser administrada ao doente. No caso de a dose cumulativa máxima ser atingida ou excedida, o médico prescriptor é contactado.

Futuramente, o grupo pretende parametrizar informaticamente o cálculo automático da dose cumulativa máxima de determinado fármaco, por doente, aquando da prescrição e da validação deste. No fundo, pretende-se garantir a validação médica e farmacêutica da dose cumulativa do fármaco citotóxico, permitindo assim incrementar a segurança do doente.

Referências Bibliográficas:

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8934568/>
2. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.3522
3. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.33565>
4. <https://academic.oup.com/oncolo/article/29/4/311/7603918>
5. <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2022.13440>

6. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/cumulative-dose>
7. <https://theoncologist.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/onco.13822>
8. <https://www.uptodate.com/contents/dosing-of-anticancer-agents-in-adults#H390293890>
9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6855968/>
10. <https://www.scielo.br/j/bjorl/a/6cBKMZB6745xL65cGvf8FZz/?lang=pt>
11. [Total Cumulative Dose of Methotrexate is Not the Same as Continuous Cumulative Dose: A Clinician's Perspective - PMC \(nih.gov\)](#)
12. <http://difh.ordemfarmaceuticos.pt/gpis/validacao-informatizada-de-doses-cumulativas-de-farmacos-citotoxicos/>
13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6505692/>
14. <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-020-07663-x>
15. <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2022.800842/full>
16. <https://www.mdpi.com/2072-6694/16/6/1208>
17. <https://academic.oup.com/ndt/article/17/11/1931/1896624>
18. <https://www.slaop.org/pdf/946CisplatinCumDoseImpactonMBSurvivalNageswara2014.pdf>
19. <https://www.scielo.br/j/bjorl/a/6cBKMZB6745xL65cGvf8FZz/?lang=pt>
20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9773989/table/T2/?report=objectonly>

Anexo 6: Cartazes dos rastreios decorridos na Farmácia Senos durante o estágio. Rastreio mini-facial da L'ORÉAL (em cima) e do rastreio de doença venosa crónica (em baixo).



Anexo 7: Tabela de indexação das formações realizadas durante o estágio curricular.

Formação	Entidade Formadora	Intervalo Temporal	Local
<i>Radiopharmacy Advanced Course</i>	<i>King's College of London</i>	19-3-2024 a 22-3-2024	Presencial
Fundamentos de Imagiologia para Profissionais de Saúde	Escola Superior da Cruz Vermelha Portuguesa de Lisboa	12 e 13-4-2024; 19 e 20-4-2024	Híbrido
A importância da Nutrição clínica no envelhecimento ativo e saudável - Laboratório do Envelhecimento	Farmácia Senos e Fresenius Kabi	22-5-2024	Presencial
Patologias do olho	Edol	5-6-2024	Presencial
Suplementação com Ómega	Angelini	27-6-2024	Presencial
Sifarma	Glintt	17-7-2024	Online
Azia e Indigestão Reckitt	FirstPharma	21-8-2024	Online
Produtos Depuralina e Drenaslim	Uriach	-	Presencial

O QUE NÃO FAZER:

- Não entre em pânico - o sensor não altera os níveis de açúcar no sangue, o seu comportamento sim!
- Não compre mais do que o necessário - seja racional, cada sensor dura cerca de 14 dias.



CONTACTOS E RECURSOS

Se surgir alguma dúvida:



Linha de apoio

800 200 891

Disponível de segunda a sexta-feira, entre as 09h00 e as 18h00.



Website

www.freestylelibre.pt



Consulte o seu médico.



FARMÁCIA SENOS



"A crise dos sensores de glicemia"

O MEU SENSOR ESGOTOU. E AGORA?

A Monitorização Contínua de Glicose (MCG) consiste no rastreio contínuo dos níveis de glicose, através de um sensor, um transmissor e um recetor.



Consulte a sua farmácia e faça o seu pedido.

Tel. 234 322 742

"Perto de si. A pensar em si."

FreeStyle
Libre 2 Plus
SENSOR



VANTAGENS

- Monitorização contínua e em tempo real.
- Sistema de alertas e alarmes para níveis abaixo ou acima do limiar.
- Análise de tendências, traçando um perfil glicémico.
- Maior autonomia do paciente.

PANORAMA ATUAL

MAS AFINAL, O QUE SE PASSA?

Face ao aumento acentuado da demanda pelos sensores, quer por diabéticos quer por desportistas, houve uma sobrecarga na cadeia de fornecimento (maior procura do que oferta), que provocou uma rotura temporária de stock destes produtos.



HAVERÁ ALGUMA ALTERNATIVA?

SOLUÇÕES



Monitorizar sintomas de hiperglicemia (fadiga, sede ou hálito frutado) e hipoglicemia (fraqueza, tontura, etc).



Medir a glicemia capilar ("picada no dedo") em casa ou na farmácia - esta é a auto-medição mais real!



Sabia que, mesmo com sensor, deve confirmar a glicemia com a "picada no dedo" quando houver alterações bruscas ou sintomas?

Fotossensibilidade induzida por medicamentos

Fátima Ribeiro | Farmácia Senos



"Perto de si. A pensar em si."



CONCEITO



MECANISMOS



CLASSIFICAÇÃO



FÁRMACOS



ESTRATÉGIAS

Aveiro, Setembro de 2024



Conceito

"A ingestão ou aplicação tópica de certos compostos com características fotossensibilizantes, em conjunto com a exposição da pele à luz solar, pode originar reações cutâneas - reações de fotossensibilidade."
Fotossensibilidade induzida por medicamentos, se causada por fármaco, podendo ser devida a exposição a radiação ultravioleta (UV) ou luz visível.

DISTINÇÃO

Terminologia

Fotosensível *versus* Fotossensibilizante

A reação de fotossensibilidade é devida à absorção de fótons pelo medicamento, que atua como um cromóforo exógeno contra a exposição à radiação solar.



Reações de Fotossensibilidade

Critérios para erupção cutânea causada por fármacos:

- Ocorrer apenas em contexto de exposição a radiação;
- Presença cutânea do fármaco, ou de um dos seus metabolitos, aquando da exposição à radiação;
- Fármaco e/ou o(s) seu(s) metabolito(s) com capacidade de absorver radiação visível ou UV.



CARACTERÍSTICAS



MOLECULAR



ESPECTRO

Características

Causa significativa de morbidade

Até 8% das reações adversas medicamentosas cutâneas

Reações aumentam com idade

Cerca de 20% num estudo

Varia com etnia e geografia

Relação com fotótipos cutâneos, padrões de uso de protetor solar e de exposição à radiação

Reações subreportadas

Normalmente atribuem a queimaduras

Difícil identificação

Semelhanças com outras condições dermatológicas

Molecular

+ de 300 fármacos associados a reações de fotossensibilidade

Espetro

- Cada fármaco fotossensibilizante absorve um comprimento de onda específico.
- Radiação UVA mais frequentemente implicada em reações de fotossensibilidade (mais penetrante).



Classificação

As reações de fotossensibilidade manifestam-se geralmente como uma erupção cutânea em áreas expostas à luz, nomeadamente a face, pescoço, colo, antebraços e mãos, de forma habitualmente simétrica.

*Consoante o seu mecanismo fisiopatológico, podem ser classificadas em dois tipos principais: **fotoalérgicas** ou **fototóxicas**.*



R. Fototóxicas



R. Fotoalérgicas

Resumo

Reações Fototóxicas

Mais comuns em fármacos sistêmicos.

1	Mais frequente fotodermatose por medicamentos
2	Danos associados à formação de radicais livres e de ROS - não imunológico
3	Dependente da dose, do fármaco e da radiação
4	Queimaduras solares exacerbadas, eritema, prurido, ardor e edema (até 1 semana)
5	Imediato ou tardio, só em zonas expostas à radiação

FÁRMACOS

Fármacos

Associadas a medicamentos como: quinolonas, tetraciclina, anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs), retinóides sistêmicos e quimioterapêuticos, entre outros.



Reações Fotoalérgicas

Mais comuns em fármacos tópicos.

1	Mecanismo imunológico , correspondente a reações de hipersensibilidade de tipo IV
2	Manifestações por exposição a pequenas quantidades da substância e de radiação solar*
3	Podem ocorrer reações cruzadas com substâncias relacionadas
4	Patogénese semelhante à da dermatite de contacto alérgica
5	Erupção eczematosa e pruriginosa em zonas expostas após 24 a 48h, podendo alastrar

Mecanismo

R.
“photorecall”

Mecanismo

Decorrem do contacto com uma substância que adquiriu características antigénicas após exposição à radiação UV – fotoalérgeno e se uniu a uma proteína endógena, originando um fotoantigénio. É apresentado aos linfócitos T presentes nos nódulos linfáticos; a subsequente ativação destes linfócitos T diferenciados é responsável pelo desenvolvimento dos sintomas (sensibilização).

Associado a fármacos como: AINEs tópicos, piroxicam, quinidina, griseofulvina, quinolonas e sulfonamidas, entre outros.

Reações de "Photorecall"

Semelhante, mas que não requer exposição solar.

Associadas à toma de antineoplásicos.

Manifestação clínica: mesmo padrão de distribuição de uma queimadura solar que ocorreu há meses ou anos, mas sem exposição atual.

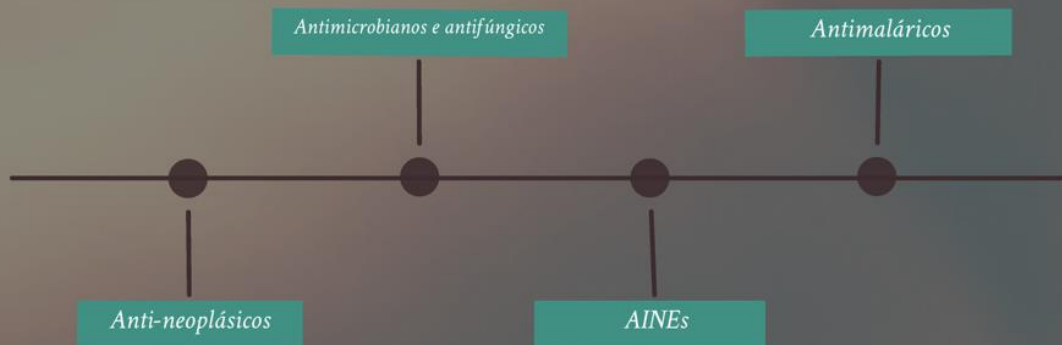
Tabela Resumo

Factor	Reacción de fototoxicidad	Reacción fotoalérgica
Incidencia	Frecuente. Puede afectar al 100% de la población	Poco frecuente. Afecta a personas predispuestas
Tipología de la reacción	Tóxica no inmunológica	Inmunológica de hipersensibilidad retardada tipo IV
Cantidad de fármaco necesario	Elevada	Pequeña
Dependiente de la dosis	Sí	No
Vía de administración más frecuente	Sistémica	Tópica
Inicio de la reacción	Minutos-horas. Desde la primera exposición	24 h o más. Retardada (requiere inducción)
Afectación	Generalmente solo superficie expuesta	Superficie expuesta y no expuesta
Manifestación clínica	Quemadura solar excesiva	Ecematosa
Reacción cruzada	No	Sí
Cronificación	No	Sí



Fármacos

Principais classes de fármacos associados a reações de fotossensibilidade



Estratégias

Papel do farmacêutico



Avaliação

Perante a suspeita:

- História detalhada.
- Duração dos sinais e sintomas.

Casos indeterminado: fototestes, se suspeita de reações de fototoxicidade, e testes fotoepicutâneos (fotopatch), se reações fotoalérgicas.

Casos Clínicos



Uma reação fotossensível
eczematosa induzida pela
tansulosina



Uma erupção medicamentosa
fototóxica devido a um AINE oral



Fotossensibilidade devido a um
diurético tiazídico

Tratamento

Identificação e evicção do agente causal, o tratamento sintomático e a implementação de medidas preventivas.

Reações fototóxicas:

Autolimitadas. Tratamento semelhante a queimadura solar.

Reações fotoalérgicas:

Necessária a descontinuação permanente do fármaco e a conversão para uma alternativa terapêutica. Tratamento semelhante ao da dermatite de contacto alérgica, com a aplicação de corticosteroides tópicos.

Prevenção e Aconselhamento

- Evicção à exposição solar
- Aplicação diária de protetor solar de largo espetro
- Uso de roupas protetoras
- Administrar o fármaco ao final do dia.
- Uso de corticosteroides tópicos se fármaco fotossensibilizante não poder ser descontinuado.

Conclusão

- A evidência é limitada, uma vez que provém de relatos ou séries de casos, maioritariamente sem testes confirmatórios.
- Crescente número de estudos aponta para uma provável relação entre o uso de fármacos fotossensibilizantes e o desenvolvimento futuro de neoplasias cutâneas.
- Relação com risco de cancro provavelmente multifatorial.
- Inquérito: https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSf8NQ-7Ujepsf9QbTxCcf9E3LU1VON9cuTimg9Ob2VCEhSVw/viewform?usp=pp_url

Fotossensibilidade induzida por medicamentos

Fátima Ribeiro | Farmácia Senos



"Perto de si. A pensar em si."



Aveiro, Setembro de 2024

Anexo 10: Tabela de fármacos associados a reações de fotossensibilidade, retirado de (61).

ANTIBACTERIANOS	Tetraciclinas: tetraciclina; doxiciclina
	Fluoroquinolonas: ciprofloxacina; levofloxacina; ofloxacina
	Cefotaxima; ceftazidima
OUTROS ANTIMICROBIANOS	Dapsona Isoniazida, Pirazinamida, Sulfonamidas, Trimetoprim
ANTIFÚNGICOS	Cetoconazol*; itraconazol; voriconazol , Terbinafina
ANTIMALÁRICOS	Atovaquona/proguanilo; cloroquina; hidroxicloroquina; quinina
ANTIRRETROVÍRICOS	Efavirenz; tenofovir
ANTIDEPRESSORES	Antidepressores tricíclicos: clomipramina; imipramina
	Inibidores seletivos da recaptção da serotonina: fluoxetina; fluvoxamina; paroxetina; sertralina

ANTI-PSICÓTICOS	Clorpromazina, Clozapina
ANSIOLÍTICOS	Alprazolam
ANTI-HIPERTENSORES	Diuréticos: furosemida; hidroclorotiazida ; triamtereno
	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina: enalapril; ramipril
	Antagonistas dos receptores da angiotensina II: candesartan; irbesartan; losartan; olmesartan; valsartan
	Antagonistas dos canais do cálcio: amlodipina; diltiazem; nifedipina
ANTIARRÍTMICOS	Amiodarona ; quinidina
ANTIAGREGANTES PLAQUETARES	Clopidogrel; triflusal
ANTIDISLIPIDÉMICOS	Estatinas: atorvastatina; sinvastatina; Fenofibrato
ANTIÁCIDOS E ANTIULCEROSOS	Esomeprazol; pantoprazol, Ranitidina
ANTI-DIABÉTICOS	Sulfonilureias: glibenclamida, Metformina
ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES (AINE)	Benzidamina*; celecoxib; cetoprofeno*; diclofenac*; etofenamato; ibuprofeno; naproxeno; piroxicam*
FÁRMACOS USADOS EM AFEÇÕES CUTÂNEAS	Ácido aminolevulínico e aminolevulinato de metilo, Cloro-hexidina Compostos de alcatrão Psoralenos
	Retinoides*
ANTINEOPLÁSICOS	Antimetabolitos: capecitabina; fluorouracilo*; metotrexato
	Alquilantes: dacarbazina; hidroxycarbamida
	Antimicrotúbulos: docetaxel; paclitaxel; vinblastina
	Inibidores das tirosinases: crizotinib; dabrafenib ; erlotinib; imatinib; vandetanib; vemurafenib
	Antiandrogénios: bicalutamida; flutamida
FÁRMACOS DIVERSOS	Carbamazepina
	Contraceptivos hormonais: etinilestradiol, Difenidramina Pirfenidona
OUTROS	Hipericão

A negrito: fármacos para os quais existe uma melhor evidência; aqueles para os quais existem relatos com administração sistémica e tópica estão assinalados com (*).



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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