



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Ana Filipa Loureiro Figueiredo

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Ana Filipa Loureiro Figueiredo

Klinička bolnica “Sveti Duh”

22 de janeiro de 2024 a 22 de abril de 2024

Farmácia do Dragão

27 de maio de 2024 a 22 de agosto de 2024

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

Orientador: Professora Doutora Beatriz Quinaz

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr.^a Vlatka Brezar Špojar

Monitor Farmácia Comunitária: Dr.^a Teresa Pinto

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 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

Ana Filipa Loureiro Figueiredo

Resumo

O presente relatório foi desenvolvido no âmbito da unidade curricular Estágio, como parte da avaliação para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, culminando o Mestrado Integrado nesta mesma área.

O estágio curricular teve uma duração total de 6 meses, tendo o seu início na *Klinička bolnica "Sveti Duh"*, hospital clínico localizado em Zagreb, Croácia, sob o programa ERASMUS+ (janeiro a abril de 2024) e terminando na Farmácia do Dragão, no Porto (maio a agosto de 2024).

Estruturalmente, o relatório encontra-se dividido em duas partes. A primeira parte (Parte I), designada de “Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular”, descreve o contexto do estágio, assim como as tarefas e as experiências executadas. Está subdividida nas secções A e B, referente ao estágio em Farmácia Hospitalar e Farmácia Comunitária, respetivamente. No que diz respeito à Secção A, as atividades destacadas são: a preparação galénica de uma solução oftálmica extemporânea de metotrexato, o funcionamento na dispensa de antibióticos a nível hospitalar na Croácia, e uma análise da suplementação intravenosa de ferro no tratamento da deficiência de ferro. Quanto à Secção B, as atividades realizadas são: a toxocaríase e o seu problema na saúde pública, a dispensa de PrEP nas Farmácias Comunitárias e, por fim, a interação entre mebendazol e carbamazepina.

Além disso, ambas as secções apresentam uma breve contextualização e descrição de atividades gerais realizadas ao longo do estágio. A segunda parte (Parte II), denominada de “Temas de desenvolvimento”, apresenta de forma mais detalhada e com um maior rigor científico dois projetos elaborados, ambos com pertinência para o local de estágio em Farmácia Comunitária, sendo estes “Utilização da oxibutinina no tratamento da hiperidrose” e “Vacinação oral contra a cólera”.

Tal como é possível observar a partir dos vários tópicos discutidos no relatório, esta experiência permitiu a obtenção de novos conhecimentos, diferentes capacidades e ainda uma maior perceção sobre a importância do setor Farmacêutico na área da Saúde.

Agradecimentos

Nem parece real que este ciclo está mesmo a chegar ao fim. Estes 5 anos tornaram-se tudo o que eu nunca tinha vivido, nem sequer sonhara viver, e isso deve-se, sobretudo, às pessoas com quem tive oportunidade de me cruzar neste caminho.

À minha Faculdade, a Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, que me fez aprender tanto e me aperceber que ainda há tanto por descobrir. Um agradecimento especial aos meus professores, principalmente à Prof. Dr.^a Beatriz Quinaz, que me acompanhou no final deste percurso e que teve sempre uma palavra de motivação para partilhar no desenvolvimento do meu relatório.

À equipa da *Klinička bolnica Sveti Duh*, que me acolheu de braços abertos num país desconhecido, acabando por se tornar numa casa durante 3 breves meses. Obrigada por se esforçarem constantemente por proporcionar a melhor experiência possível, tanto profissional como pessoal - vocês conseguiram. Levo as memórias criadas nesse país com grande carinho no meu coração. *Hvala puno*.

À equipa da Farmácia do Dragão, que me fez acreditar mais em mim e é graças a todos vocês que tive esta experiência tão enriquecedora nos 3 meses a partilhar o local de trabalho convosco. Em especial, à Teresa que sempre se esforçou por me acompanhar e me ajudar sempre que precisava. Acreditem que os vossos ensinamentos e carinho sempre me acompanharão na profissional de saúde que me quero tornar.

À Casa de Farmácia, que consegui ser casa desde o primeiro dia. Obrigada por me fazerem sentir que tenho algo a acrescentar neste mundo e me darem a confiança para ser eu mesma, sem julgamentos. Obrigada por todas as pessoas bonitas, especialmente do meu ano, com quem partilhei tantos momentos tão ou mais bonitos e que recordarei para o resto da vida. Nunca acordar cedo de manhã para chegar à faculdade às 8h01 soube tão bem e nunca vai custar tanto saber que isso não vai voltar.

Às minhas queridas Sirigaitas, que foram o meu pilar durante estes 5 anos. Sem vocês este percurso não chegaria até ao fim. Obrigada por tornarem tudo o que tocam em algo belo e digno de ser vivido e aproveitado. Posso já ter perdido a conta da quantidade de finos que já partilhamos juntas, mas nunca perderei conta das memórias a vosso lado. As segundas e quartas feiras nunca mais serão as mesmas.

Aos meus amigos, que me conhecem melhor que ninguém e me fizeram sentir pela primeira vez completamente integrada em algum lugar. Sem vocês não teria valido a pena. Em

especial, à Mari, ao Jó, à Nica, à Teni, à Xana, à Lino, e à Luz, por me mostrarem diversas vezes que não estou sozinha e que ainda tenho muito para dar.

Aos meus pais, à minha avó, à minha madrinha e ao meu irmão. A minha família. Tudo o que sou hoje o devo a vocês. A minha personalidade cheia de paixão pelo que me rodeia é um reflexo de todo o amor que recebi de vocês desde sempre. Obrigada por me apoiarem em tudo e me deixarem viver tudo tão ao máximo quanto gostaria. Vocês fazem parte de mim em qualquer lugar que vá.

Por último, tenho de agradecer-me. Penso que dá para entender pelos inúmeros penteados e cores de cabelo que já tive nestes últimos 5 anos a quantidade de vidas que experienciei debaixo destes tetos. Sei que tanto o meu eu do passado como o meu eu do futuro não me reconhecem ou se revêm em mim, mas sei que estão orgulhosas até onde cheguei.

Ainda não tendo a certeza no que me tornarei, só espero que mantenha o meu coração puro, que continue a lutar por aquilo em que acredito e, acima de tudo, que a vida me ensine a acreditar mais em mim e a ser bondosa comigo própria. Até lá, só me resta partir rumo à primavera.

A todas as minhas vidas passadas e as próximas, um obrigada por conseguirem aguentar até aqui.

**«Não tenhamos pressa,
mas não percamos tempo.»**

José Saramago em *A Caverna* (2000)

Índice Geral

Índice de Figuras	ix
Índice de Tabelas	ix
Índice de Anexos	ix
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECTION A – Hospital Pharmacy	1
1. Contextualization of the curricular Internship	1
2. Schedule and its explanation	2
3. Developed Activities	4
Activity 1: Preparation of methotrexate extemporaneous ophthalmic solution	4
Activity 2: Reservation of antibiotics for hospital use	6
Activity 3: Intravenous iron supplementation in the treatment of iron deficiency at hospital level	8
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária	11
1. Contextualização do Estágio Curricular	11
2. Cronograma do estágio e sua explicação	11
3. Atividades desenvolvidas	14
Atividade 1: Toxocaríase e o problema na Saúde Pública	14
Atividade 2: Dispensa de PrEP em Farmácia Comunitária	16
Atividade 3: Interação medicamentosa entre a carbamazepina e mebendazol	19
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento	21
Tema 1 – Utilização da Oxibutinina no tratamento da hiperidrose	21
1. Introdução	21
2. Diferença entre as glândulas écrinas e apócrinas	21
3. Hiperidrose	22
4. Epidemiologia e Prevalência de Hiperidrose na População Mundial	22
5. Etiologia	23
5.1. Distinção entre hiperidrose primária e secundária	23
6. Fisiopatologia	23
7. Diagnóstico	24
8. Tratamento	24
9. Oxibutinina	25
9.1 Características gerais	25
9.2. Farmacocinética	26
9.3. Mecanismo de ação	27
10. A eficácia no uso de oxibutinina para o tratamento de hiperidrose primária	27
11. Efeitos adversos, contra-indicações e precauções no uso da oxibutinina	28

12. Intervenção Farmacêutica	29
13. Conclusão	29
Tema 2 - Vacinação oral contra a cólera	30
1. Introdução	30
2. Cronologia e classificação da vacinação	30
3. Vantagens e desvantagens entre vacinação oral e vacinação parentérica	31
4. Cólera	32
4.1 Epidemiologia	32
4.2 Fisiopatologia.....	33
4.3 Diagnóstico, possíveis tratamentos e profilaxia	35
5. Histórico de vacinação contra a cólera.....	35
6. Vacina oral viva atenuada contra a cólera.....	36
6.1 Características gerais.....	36
7. Eficácia e perfil de segurança contra a exposição da cólera	37
8. Intervenção Farmacêutica	38
9. Conclusão	38
Conclusão global.....	40
Bibliografia	41
Anexos	52

Índice de Figuras

Figura 1. Estrutura molecular da Oxibutinina.....	27
Figura 2. Distribuição geográfica mundial de casos de cólera desde setembro de 2023 a agosto de 2024, retirado da European Centre for Disease Prevention and Control.	33

Índice de Tabelas

Table 1. <i>Internship timetable at Klinička bolnica “Sveti Duh”.</i>	2
Table 2. <i>Reference values for iron deficiency.</i>	9
Tabela 3. Cronograma das Atividades Desenvolvidas no Estágio Curricular na Farmácia do Dragão.	12

Índice de Anexos

Appendix 1. <i>Klinička bolnica “Sveti Duh” Patient File.</i>	52
Anexo 2. Cronograma das Formações assistidas durante o estágio em Farmácia Comunitária.	53
Anexo 3. Folheto Informativo da Toxocaríase.	54
Anexo 4. <i>PowerPoint</i> Formação Interna.....	56

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

ADN – Ácido desoxirribonucleico

AINEs – Anti-inflamatórios Não Esteroides

ATP – Adenosina trifosfato

BTX – Toxina Botulínica

CARnet – Croatian Academic and Research Network

CT – Toxina da Cólera

CYP3A4 – Citocromo P450 3A4

DGS – Direção-Geral da Saúde

ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control

EMA – European Medicines Agency

ESCCAP – European Scientific Counsel Companion Animal Parasites

EU – European Union

EU/EEA – European Union/European Economic Area

EUA – Estados Unidos da América

FDA – Food and Drug Administration

HDSS – Hyperhidrosis Disease Severity Scale

ICG - International Coordinating Group

ISKRA - Interdisciplinarna Sekcija za Kontrolu Rezistencije na Antibiotike

MNSRM – Medicamentos não sujeitos a receita médica

MSRM – Medicamentos sujeitos a receita médica

OMS – Organização Mundial da Saúde

PEP – Profilaxia Pós-Exposição

PrEP – Profilaxia Pré-Exposição

SmPC – Summary of product characteristics

SNC – Sistema Nervoso Central

UE/EEE – União Europeia/Espaço Económico Europeu

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

WHO – World Health Organization

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECTION A – Hospital Pharmacy

1. Contextualization of the curricular Internship

The Curricular Internship in the field of Hospital Pharmacy took place at the *Klinička bolnica “Sveti Duh”* located in Zagreb, Croatia, as part of the ‘ERASMUS+’ programme, and lasted a total of 3 months (January 19th to April 22nd), under the supervision of Dr. ^a Vlatka Brezar Špojar.

With a population of around 4.1 million, Croatia presents a low birth rate, which may be related to the Croatian War of Independence between 1991-1995, and it is also important to mention that it became a member of the European Union (EU) in 2013. The average life expectancy is 77.8 years, down 2.8 years on the EU average, with women living about 6.2 years longer than men. This rate is lower than the EU average, although social inequality appears less pronounced. Among the biggest public health concerns is the high consumption of tobacco and alcohol, obesity, as well as a low consumption of fruit and vegetables, and low physical activity. The biggest causes of death in the country are cardio-respiratory diseases and malignant neoplasms, mainly in the prostate and lungs. Chronic diseases are also widespread among the population, with around 60% over the age of 65 reporting having at least one comorbidity ^[1].

The Clinical Hospital was founded in 1804, is under the ownership of the city of Zagreb and is the oldest in the country. It is organised into 7 different Clinical Units, 4 Departments and 3 Institutes, and is mainly recognised for its unique role in the field of Ophthalmology. In 2020, the Hospital's Pharmacy moved facilities to obtain a cytostatic therapy center and the opportunity to prepare specific medication in an aseptic environment. At the moment, the Hospital Pharmacy team is composed of the Internal Manager of the Hospital Pharmacy, Dr.^a Anita Šimić, 7 Pharmacists, specialised in different areas such as Pharmaceutical Technology (1), Control and Testing of Pharmaceutical Preparations (1), and Clinical Pharmacy (2); 5 Pharmacy Technicians, 3 Store Assistants, and 2 Administrators. The Pharmacy is also divided into 4 departments: Administration, Galenic Laboratory, Reception and Dispensing of Medicines, and Preparation of Cytotoxics.

The Hospital Pharmacy aims to ensure and improve the health services provided by the Hospital to the population, as well as serving as a place of learning for students from various Faculties, as it is a

member of CARnet, a national research and education network in Croatia funded by the Government. In order to continue the evolution and education of the field, these professionals also actively participate in various national and international congresses^[2]. To summarise, during these 3 months I was able to explore and understand the crucial role of the hospital pharmacist for the proper functioning and patient care in Hospitals, regardless of the country where one is located.

2. Schedule and its explanation

During my three-month internship, I had the opportunity to take an active part in the different departments at the hospital pharmacy, such as the Galenic Pharmacy Department, the Medication and Medical Equipment Reception and Dispensing Department, and the Cytotoxic Medicines Preparation Department, as demonstrated at **Table 1**. The computer system used by the hospital is Vektor 2024.

In this way, I was able to contact all the departments and understand how they relate to each other and collaborate to ensure the hospital runs smoothly.

Table 1. Internship timetable at Klinička bolnica “Sveti Duh”.

Departments	January	February	March	April
Galenic Pharmacy				
Medication and medical equipment reception and dispensing				
Cytotoxic Medicines Preparation				

❖ Galenic Pharmacy Department:

Initially I was at the Galenic Pharmacy Department, where we came across the most varied preparations of medicines made in the Hospital Laboratory, such as material for sterilising materials and surfaces, or capsules, among other pharmaceutical forms, which are either not available on the market, or which are economically worthwhile because they cost more than galenic production at the Hospital. Pharmacists are responsible for maintaining the proper functioning of the laboratory, as well as good manufacturing practices. All the prescriptions requested by the doctors are verified by the pharmacists in charge, requiring the presentation of the prescription in manuscript with information about the patient (full name), the posology in Latin and the quantity to be prepared in Roman numerals, as well as the signature of the prescribing doctor. This section allowed to come

into close contact with the laboratory's functionalities, the benefit-risk analyses of the medication, and the importance of communication between the doctor and the pharmacist in favour of the best treatment for the patient.

❖ Medication and Medical Equipment Reception and Dispensing Department:

In order to ensure the management of medication in the hospital, both pharmacists and pharmacy technicians are actively involved in ordering and receiving medication. The Hospital Pharmacy is divided into two different sections to carry out these tasks, one of which receives orders and the other dispenses medication and medical supplies to the different units of the Hospital.

As far as the placing of orders is considered, if the pharmacy had a partnership contract with a distribution company, the order would be placed via electronic mail. Otherwise, the supply from different stockists and industries must be evaluated. Once the order has been sent, the data is entered into Vektor 2024, where the name of the distributor, the order number, the hospital unit, and for each medicine, the name, price, box number, quantity and discount, if any, are entered.

When taking orders, the pharmacist in charge must sign the order receipt document and enter the products received into the computer system. In addition, this section is responsible for distributing medication and medical supplies to the hospital's units, through orders in the system where they are separated and stored in boxes labelled with the number and letter corresponding to each unit. The medicines are organised and stored according to the anatomical and therapeutic activity of the drug.

❖ Cytotoxic Medicines Preparation Department:

Throughout the internship I also witnessed the work carried out in the Cytotoxic Medicines Preparation Department, which is responsible for preparing medicines for oncological use and is divided into two separate rooms. In one of the rooms, designated as the support room, all the disinfection is completed, both medicines and the diluents, confirmation of the calculation of quantities needed for preparation, and appropriate labelling for later information to the patient. In the main preparation room, which consists of two antechambers under appropriate temperature and pressure control, there is a production chamber in an aseptic environment and, lastly, the cytotoxic drugs are prepared following good manufacturing practices.

In addition to these departments, I also had the opportunity to study certain medications for off-label use to help clinical pharmacists calculate the dose adjustment according to the patient's needs.

3. Developed Activities

Activity 1: Preparation of methotrexate extemporaneous ophthalmic solution

Contextualization:

The Pharmacist is a health professional with several skills, one of which I will focus on in this activity, which is the ability to prepare extemporaneous solutions, when necessary, since they are mainly concerned with knowledge of the drug and how to take advantage of its characteristics, including its off-label use. Since the hospital is a healthcare institution where this approach is often necessary due to the different situations that professionals encounter on a daily basis, it seems relevant to address this topic - the development of an ophthalmic extemporaneous solution for off-label use.

With the diagnosis of a patient with diffuse large B-cell lymphoma, it was necessary to implement an ophthalmic extemporaneous solution of methotrexate for off-label use.

Development:

Methotrexate is an antimetabolic drug whose therapeutic indications include the treatment of non-Hodgkin's lymphoma, among others, due to its antagonistic effects on folic acid, a substance that is crucial for the synthesis and repair of DNA and which subsequently inhibits cell proliferation^[3,4]. It should also be noted that this component is insoluble in water, only soluble in dilute mineral acids and dilute solutions of alkaline hydroxides and carbonates^[5].

Recently, its off-label efficacy in ophthalmic diseases has been demonstrated through intravitreal application, as there seems to be an increase in the bioavailability of the drug in intraocular tissues, as well as a reduction in systemic adverse effects^[6]. With the emergence of this patient, whose file can be found in **Appendix 1**, it was necessary to investigate the best treatment to be used. The Clinical Hospital's Ophthalmology Department contacted the pharmacist specialising in Pharmaceutical Technology, Gabrijela Kos, and she said that the use of intravitreal methotrexate, although never having been done by the hospital team before, would be an asset to the patient's quality of life. With that I had the opportunity to accompany the pharmacist in researching the most appropriate dosage and method of preparation, taking into account the ultimate goals of the treatment. Since the 'Sveti Duh' Clinical Hospital does not have a document containing the Hospital Guidelines, the introduction of this new treatment was based on the indications provided by the Summary of Product Characteristics (SmPC) of the active substance used, in this case the 50mg/2mL solution for injection, by the TEVA Pharmaceutical Industry, as well as the support of research studies to assess, along with the Hospital Committee, the best dosage to be indicated for the patient.

In 1997^[7], a protocol was developed for the treatment of intraocular lymphoma through the intravitreal injection of methotrexate, where the effective concentration was 400 µg twice a week

until the vitreous zone was free of cells. After this achievement, it was administered only weekly for 1 month, consequently monthly injections for 1 year. At this dose, both the survival rate and recurrence of patients with primary central nervous system lymphoma showed improvements, concluding that intravitreal chemotherapy can result in better progress in the treatment of intraocular lymphoma with reduced morbidity ^[7]. There are also some records of the use of intravitreal injection of methotrexate in the same concentration as mentioned above, with equally positive results in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma, the same condition as the patient in question. It is reported that after the second injection of methotrexate, the conjunctival lesions initially observed on admission disappeared almost completely ^[6].

As a result, the final concentration of methotrexate diluted in Physiological Solution for Infusion was 0.4mg/0.1mL, and it was administered weekly in order to reduce the frequency of travelling to the healthcare institution. During this process, I assisted the Hospital Pharmacist with the extemporaneous preparation of methotrexate. As it is a cytotoxic drug^[8], its preparation requires some specific precautions, such as the entire preparation being performed in a biological safety cabinet, in which it is necessary to sterilise the cabinet beforehand and leave the UV light on for at least 30 minutes, as well as using sterile gloves and previously sterilised material with Physiological Solution for Perfusion.

First of all, calculations need to be made regarding the volume of methotrexate required from the 1mL injection vial corresponding to a concentration of 50 mg/2 mL, to achieve a final concentration of 0.4 mg/0.1 mL. The calculations are carried out by 2 pharmacists and at the end the results are compared or, if both pharmacists can't be present, the same pharmacist repeats the calculations, using different methods, in order to minimise as many errors as possible.

Example of calculation:

50 mg methotrexate – 2 mL solution for injection

25 mg methotrexate – 1 mL solution for injection

Given that we need to obtain 0.4 mg/ 0.1 mL.

0.4 mg methotrexate – 0,1 mL total volume

25 mg methotrexate – X total volume

X = 6.25 mL total volume

6.25 mL total volume – 1 mL methotrexate = 5.25 mL F.O. (fisiologic solution)

Therefore, 5.25 mL of physiological solution is added to 1 mL of methotrexate of 50 mg/2 mL concentration, in order to obtain the desired final concentration.

After performing and confirming the results of the calculations, the components are finally measured. With the help of sterilised closed-system syringes, the necessary volumes of both methotrexate and

physiological solution are withdrawn through a 0.22 µm filter into a previously sterilised 10 mL glass bottle. Then, 0.1 mL of this solution is removed into two different syringes in a closed system with a capacity of 1 mL through a 0.22 µm filter and packed separately in sterile plastic bags and jointly into an anti-UV plastic bag due to the photosensitivity of methotrexate and, at the last, into a plastic bag containing all the patient's information (Name, Treatment, Dosage). The preparation is then sent to the Ophthalmology department, where the surgery will take place. As for its packaging and stability^[5,9], it is reported that it must be protected from light between 20-25°C in a properly sealed container for up to 24 hours^[3,8,9].

Conclusion:

Given all this information, the pharmacist's ability to overcome the most complicated occurrences and how crucial he is to the development of the treatments provided in the hospital area is notorious. It is necessary to continually strengthen close collaboration between all health professionals in hospitals in order to improve the services provided to users and thus find the best individualised treatment - medication at the right time, in the right dose, for the right patient.

Activity 2: Reservation of antibiotics for hospital use

Contextualization:

Antimicrobial resistance is an increasingly emerging concern, with the World Health Organization (WHO) declaring it one of the top 10 public health threats worldwide in 2019. That same year, 1.27 million deaths were reported worldwide due to antimicrobial resistance^[10], and around 35000 deaths are estimated annually in the European Union/European Economic Area (EU/EEA)^[11].

When Croatia joined the EU in 2013, it was also bound by European principles and laws in an attempt to combat resistance to antimicrobials, particularly antibiotics. However, data shows that it is still one of the European countries with the highest rates of antimicrobial use and consequent resistance^[12].

Development:

Croatia is one of the European countries that uses antimicrobial therapy the most, often inappropriately, although since the end of the century it has shown concern in this area. This is demonstrated by the creation of the Croatian Committee for Monitoring Antibiotic Resistance at the Croatian Academy of Medical Sciences in 1996. In addition, the Croatian Intersectoral Coordination Mechanism for the Control of Antimicrobial Resistance (*Interdisciplinarna Sekcija za Kontrolu Rezistencije na Antibiotike*, ISKRA) is the entity responsible for coordinating all activities associated with the control of antibiotic resistance at the national level, having been formed in 2006. Unjustified medical prescribing, the overuse of broad-spectrum antibiotics and the fact that more than 90 per

cent of antibiotics prescribed in this country are on an outpatient basis, increasing the likelihood of ineffectiveness or the creation of resistance through misuse, actively contribute to antimicrobial resistance^[12,13].

A research article published in 2023 evaluates antimicrobial resistance in 2019 in Croatia, showing that of 5333 deaths associated with infectious syndromes, 4160 were caused by bacterial pathogens. Of these, 2546 deaths were attributed to bacterial antimicrobial resistance. The five most identified pathogens related to antibiotic resistance were: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. It should also be noted that the most used antibiotics in Croatia nowadays are amoxicillin and amoxicillin with clavulanic acid, both beta-lactamase inhibitors to which *E. coli* has high resistance. This demonstrates the importance of deciding on the safest and most correct therapy, to mitigate further deaths of this nature^[12].

When it comes to controlling antimicrobial resistance at hospital level, each healthcare institution is responsible for creating its own internal principles and methods of action. In the case of *Klinička bolnica "Sveti Duh"*, the antibiotics prescribed are first assessed and approved by the Hospital Drug Committee, which is made up of doctors elected for this purpose and is changed every 4 years. After approval, the clinical pharmacist through the *Sustav Prijema Pacijenata* server accesses the dosage prescribed by the doctor and evaluates it again. If they disagree, they contact the doctor and jointly discuss the best therapeutic alternative. The justification for the change must be left in writing and then signed and stamped by both. The guidelines normally used by the hospital are ISKRA and EMA (European Medicines Agency) or, if there is no information on both, guidelines drawn up independently by specialised entities^[14]. The hospital also has a Hospital Infections Department, which assesses cleaning and sterilisation procedures, and an Antimicrobial Resistance Department, where microbiologists report annually on antimicrobial resistance.

Conclusion:

New antibiotic resistances are reported every year, which makes it progressively necessary to implement measures regarding their correct use, as well as methods of publicising and educating the population. Active community thinking is needed, especially given the growth in tourism worldwide, which significantly increases the spread of communicable diseases and the need for antimicrobial treatment.

Activity 3: Intravenous iron supplementation in the treatment of iron deficiency at hospital level

Contextualization:

During my three-month internship at *Klinička bolnica "Sveti Duh"*, I witnessed the importance of the pharmacist in monitoring the therapy of hospitalised patients, particularly in evaluating the treatment of ferropenic anaemia, one of the most common diseases worldwide and also within hospitals. Along with the pharmacists in charge, I assessed the safety and efficacy of the treatment of iron deficiency using intravenous Ferrlicit® at a concentration of 12.5 mg/L, taking into account the other options on the market.

Development:

Iron is one of the essential minerals for the proper functioning of the body, given its importance both in the supply and storage of oxygen and in contributing to immunity and erythropoiesis, among other fundamental factors. It is present in the body in two forms: ferrous iron (Fe^{2+}) and ferric iron (Fe^{3+}). In order for intestinal absorption and incorporation by ferritin to occur, Fe^{3+} has to be reduced to Fe^{2+} .^[15] The majority of iron is found in the haemoglobin of red blood cells, so its deficiency is the main cause of anaemia, known as ferropenic anaemia. Iron deficiency remains the most common nutritional deficit worldwide, with around 1.6 billion people affected, affecting both developed and developing countries. In Europe, data indicates that 26.8% of the population suffers from iron deficiency, not according to gender, but according to age, where the population aged 70 and over is the most prevalent^[16].

In order to make a therapeutic choice for the treatment of iron deficiency, it is necessary to first carry out clinical blood tests, such as blood count, reticulocytes and biochemical parameters of iron metabolism, including transferrin saturation and ferritin. All this is done to understand the severity of the situation and its possible cause. It's important to note that the most common cause of reduced iron deficiency is blood loss, usually due to menstruation or inflammatory and chronic diseases. This is the reason why individuals of fertile age who menstruate are among the most affected populations worldwide by iron deficiency, in addition to the elderly. After the results of the clinical analyses and their subsequent assessment, always taking into consideration gender, sex and pregnancy status, it is possible to establish the appropriate therapy^[17,18]. **Table 2** shows the assessment parameters defined by the WHO for iron deficiency^[17,18,19]. In addition, it is necessary to take into account the clinical history and possible symptoms in order to carry out a correct evaluation, since a large proportion of individuals are asymptomatic^[17,18].

Table 2. Reference values for iron deficiency.

<i>Iron deficiency</i>				
	Men	Non-pregnant women	Children, < 5 years	Pregnant women
<i>Haemoglobin</i>	≤ 130g/L	≤ 120g/L	≤ 110g/L	≤ 110g/L
<i>Serum ferritin</i>	< 30 µg/L	< 30 µg/L	< 12 µg/L	
<i>Transferrin saturation</i>	< 15%	< 15%	< 7%	

Treatment with orally administered iron formulas, usually consisting of ferrous sulphate, are considered the first line of treatment, due to their low cost and ease of administration, as well as their effective ability to improve iron reserves^[18,20]. The usual daily recommendation is between 100 and 200 mg of elemental iron per day for adults, depending on the severity. The recommended paediatric dose in these cases is 3 to 6 mg of elemental iron/kg per day, with a maximum daily dose of 210 mg. The treatment should be maintained for 2 to 3 months^[18,21] however, due to its undesirable effects on the gastrointestinal tract, including diarrhoea, abdominal pain and constipation, many patients end up discontinuing the treatment^[17].

When the patient is intolerant to orally administered iron, the need for a rapid response in iron stores, or the presence of diseases that make it impossible to absorb, intravenous administration is preferred. Its high cost is a major disadvantage, so it is necessary to carry out a benefit-risk assessment at hospital level in order to choose the correct therapy^[17,18,20].

Iron for intravenous administration consists of the iron core, in the form of iron (III) hydroxide, with a carbohydrate coating to stabilise and protect the complex. This coating is able to bind firmly to the iron, stabilising the molecule and controlling the release of elemental iron. The choice of intravenous iron formulation depends on the duration of the infusion, the cost, the maximum dose allowed in a single infusion and the safety profile^[15,17].

Ferlecit® consists of sodium ferric gluconate complex, a macromolecular complex that has a negative charge at an alkaline pH and contains 62.5 mg of elemental iron, at a concentration of 12.5 mg/mL. It is indicated in the treatment of iron deficiency anaemia in patients undergoing chronic haemodialysis who are receiving supplementary erythropoietin therapy. However, it can also be used off-label to treat cases of ferropenic anaemia in patients not undergoing haemodialysis. The recommended administration vehicle is 100 mL of 0.9% sodium chloride for intravenous infusion over 1 hour.

For haemodialysis patients, the recommended weekly dose is 125 mg of elemental iron, i.e. 10 mL of Ferlecit® per week. For patients not on haemodialysis, the recommended dose is also 125 mg, but it can be increased up to 250 mg per dose. Doses can be repeated until total iron requirements are reached. In any case, the dosage schedule depends on the iron deficit and ease of programming, and is calculated based on body weight, current haemoglobin level and the amount of elemental iron per millilitre of iron product. It should be noted that most patients require a minimum cumulative dose

of 1.0 gram of elemental iron administered over eight sessions in sequential dialysis treatments in order to achieve a favourable response. It is also contraindicated in any case of hypersensitivity to any component of this formulation and the main undesirable effects are hypertension, hypotension, tachycardia, diarrhoea and vomiting ^[22,23].

Conclusion:

The nutritional needs of the population should be a priority for the government, by facilitating access to literacy and health care. Awareness of the causes and symptoms allows for the early identification of these nutritional deficiencies, which leads to a better prognosis, as well as lower health costs at hospital level by reducing hospitalisations.

Since iron deficiency is the most deficiency prevalent worldwide, it needs to be better monitored and publicised in order to prevent its progression and consequent complications.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1. Contextualização do Estágio Curricular

De forma a culminar o meu Estágio Curricular, durante 3 meses (27 de maio a 27 de agosto) realizei o Estágio Curricular em Farmácia Comunitária na Farmácia do Dragão, situada no Centro Comercial Alameda *Shop & Spot*, na freguesia de Campanhã, onde estive sob orientação da Farmacêutica Dr.^a Teresa Pinto. Através deste percurso, consegui assimilar cada vez mais da realidade de um Farmacêutico Comunitário e da sua importância diária para a população.

Apesar de ser uma Farmácia relativamente recente, consegue abranger uma diversidade de utentes, seja pela localização movimentada dada à sua proximidade com o Estádio do Dragão e outros pontos de interesse da cidade do Porto, ou pela própria pertença ao Centro Comercial, o que proporciona maior afluência nesta área. Para além disto, encontra-se aberta ao público durante 24 horas todos os dias do ano. Todos estes pontos proporcionaram uma experiência de atendimento distintos, através do contacto próximo com utentes regulares, pontuais ou turistas, pelo que havia uma constante necessidade de adaptação e personalização.

Relativamente aos Recursos Humanos da Farmácia do Dragão, esta é constituída por uma equipa dinâmica com um total de 17 colaboradores, 7 dos quais são farmacêuticos, e os restantes são técnicos auxiliar de farmácia e técnicos de farmácia. Sendo que a direção técnica está ao encargo da Dr.^a Matilde Monjardino.

Os Serviços Farmacêuticos prestados pela Farmácia incluem a medição de parâmetros bioquímicos, como a medição de colesterol total e glicemia, assim como a medição de outros parâmetros como a pressão arterial. Inclusivamente, há a disponibilidade de administração de vacinas e outros injetáveis, a dispensa individualizada de medicamentos e entregas ao domicílio. Estes serviços são praticados numa sala adaptada a esse fim.

2. Cronograma do estágio e sua explicação

Durante o período de estágio efetuei várias tarefas e atividades, sempre com o acompanhamento, quando necessário, da Monitora e da restante equipa. Na **Tabela 3** é possível observar o cronograma das atividades, assim como a sua descrição ao longo da secção B da parte I do relatório.

Tabela 3. Cronograma das Atividades Desenvolvidas no Estágio Curricular na Farmácia do Dragão.

Atividades Desenvolvidas	Período			
	Maio	Junho	Julho	Agosto
Receção e verificação de encomendas.				
Armazenamento de medicamentos e gestão de stocks.				
Devoluções a Fornecedores.				
Preparação e envio de encomendas a Instituições parceiras.				
Formações no âmbito de Ciências Farmacêuticas.				
Aconselhamento Farmacêutico – Observação de Atendimentos.				
Aconselhamento Farmacêutico – Atendimento Supervisionado.				
Aconselhamento Farmacêutico – Atendimento Autónomo.				
Medição de Parâmetros Bioquímicos e Pressão Arterial.				
Conferência do Receituário e Faturação.				
Auxílio da Preparação Individualizada da Medicação.				
Verificação de Prazos de Validade.				

Durante as primeiras 3 semanas, estive principalmente encarregue por tarefas de *backoffice* como a receção e verificação de encomendas, tanto de medicamentos como de outros produtos de saúde, com recurso ao *Sifarma 2000®*. Após estas etapas procedemos ao seu armazenamento nos respetivos locais apropriados, desde o *robot*, armazém, lineares e frigorífico, o que me permitiu a familiarização com os diferentes produtos disponíveis para venda na Farmácia, assim como a sua disposição, melhorando consecutivamente a eficácia do atendimento. Quando necessário, também realizei a devolução de produtos na Farmácia aos Fornecedores respetivos através do contacto telefónico ou

do *Sifarma 2000*®, assim como a preparação e envio de encomendas a Instituições Parceiras, com recurso ao mesmo sistema informático e aplicando os devidos descontos.

Após esse intervalo de tempo, comecei a assistir a atendimentos de modo a entender como utilizar corretamente o sistema informático, Novo Módulo de Atendimento *Sifarma*®, reconhecer os diferentes medicamentos de venda livre e as suas respetivas funções e posologia, e, acima de tudo, como abordar de maneira empática e adequada os diferentes utentes que se deslocam à Farmácia. Todos estes cuidados, como foi possível observar ao longo de todo o estágio, aumentam a adesão do paciente à medicação dispensada, fora o acréscimo de confiança nos profissionais de saúde e na Farmácia, associando-a a um local seguro e sem julgamentos. Posteriormente, dei início ao atendimento supervisionado e, por último, ao atendimento autónomo, etapa em que me deparei com imensos desafios, desde o aconselhamento de dermocosmética, a dispensa de receitas manuais, receitas eletrónicas desmaterializadas e materializadas, até à gestão e dispensa de psicotrópicos e estupefacientes - substâncias químicas que exigem um grau de atenção superior, além de outras etapas específicas na sua dispensa.

No final de cada mês, também tive a oportunidade de observar e realizar os processos de verificação dos prazos de validade, conferência do receituário e da faturação, e do auxílio da preparação individualizada da medicação.

Por fim, encontra-se no **Anexo 2** as formações a que assisti ao longo dos três meses de estágio em Farmácia Comunitária.

3. Atividades desenvolvidas

Atividade 1: Toxocaríase e o problema na Saúde Pública

Contextualização:

Nos últimos anos tem-se debatido quais as estratégias para prevenir a transmissão de microrganismos e as suas infecções, tentando evitar assim a sua proliferação a nível mundial. No caso das parasitoses, este estudo é crucial, já que os animais domésticos fazem constantemente parte do nosso quotidiano e são um importante veículo na disseminação destes. O conceito de *OneHealth* destaca a interdependência entre o meio ambiente, animais e pessoas, para alcançar um futuro mais saudável e sustentável ^[24]. Posto isto, decidi desenvolver um folheto informativo sobre a toxocaríase, uma das parasitoses mais comuns e negligenciadas atualmente, de forma a alertar a população sobre a sua relevância, especialmente pela possibilidade de transmissão a Humanos.

Desenvolvimento:

A toxocaríase é uma parasitose causada pelo nemátodes *Toxocara canis* e *Toxocara cati*, tendo como hospedeiro definitivo o cão e o gato, respetivamente ^[25,26]. Embora existam outras espécies de *Toxocara spp.*, estas serão as principais devido à sua ampla distribuição global, provocada pela domesticação desses animais ^[26].

Apesar de ainda não ser totalmente compreendido, o ciclo de vida deste parasita intestinal é bastante complexo e só se torna completo nos hospedeiros definitivos. A infeção começa com a ingestão de ovos embrionados viáveis de *T. cani* ou *T. cati*, que eclodem na forma de larva infeciosa no duodeno num período de 2 a 4 horas, geralmente. Estas larvas adultas penetram na mucosa do intestino, invadem os vasos linfáticos e migram para o fígado via circulação portal dentro de 24 horas. A maioria das larvas continua a sua migração do fígado, através da veia cava, para o pulmão, pela artéria pulmonar, cerca de 72 horas após infeção. Deste modo, há a possibilidade de uma infeção somática, assim como a possível propagação pelo meio ambiente através das fezes do animal com a presença de ovos não embrionados. Nos Humanos, como é um hospedeiro inadequado, o ciclo inicia igualmente pela ingestão de ovos embrionados, onde a larva em desenvolvimento penetra a parede intestinal e através da circulação sanguínea alcançam o fígado. Apesar da maioria das larvas permanecer no fígado, algumas podem atingir outros órgãos vitais, como o cérebro ou pulmões ^[26,27]. No entanto, elas permanecem encapsuladas e não conseguem completar o seu ciclo de vida, pelo que não há a possibilidade de transmissão na sua forma final. Isto é, a forma em que for ingerida, é na qual irá permanecer até conseguir atingir o hospedeiro definitivo, de modo a concluir o seu ciclo de vida e, por fim, originar descendência ^[28,29].

Os modos de transmissão variam tendo em conta o hospedeiro em questão. Em relação à *T. canis*, pode ser por via fecal-oral, transplacentária e pelo leite materno. Enquanto a *T. cati* é transmitida principalmente por via fecal-oral e pelo leite materno. Os cães e os gatos mais jovens são mais suscetíveis à infeção pela maior facilidade de migração larvar^[27,30]. Os Humanos podem ser infetados por qualquer espécie de *Toxocara spp.*, sendo a mais comum a *T. canis*, provavelmente por ser a mais estudada^[29].

No que concerne à viabilidade dos ovos podem permanecer na sua forma viável até cerca de 1 ano^[31], quando apresentados no solo, com a temperatura ideal para incubação que se encontra entre os 23°C e 35°C, podendo evoluir para a fase infecciosa dentre de 3 a vários meses. Tanto a luminosidade direta durante longos períodos, como condições de seca, podem levar à destruição dos ovos, impedindo a sua infeção. Portanto, países com elevada humidade e precipitação apresentam uma maior probabilidade de infeções por *Toxocara spp.*^[32].

Devido às diferentes formas de transmissão do parasita intestinal, além da crescente procura por animais de estimação, como os cães e gatos, é essencial a implementação de certas medidas no quotidiano, sendo isso um dos pontos fulcrais que descrevi no folheto informativo. Os ovos de *Toxocara spp.* persistem no solo em quantidade elevada dado a resistirem a vários fatores ambientais^[32], tornando fundamental a remoção adequada dos dejetos dos animais. Um estudo realizado na Polónia^[25] mostra maior prevalência de ovos em áreas urbanas do que em zonas rurais, pelo que não devemos cingir as atenções apenas para certos locais. Embora ainda não haja dados concretos, há suspeitas sobre a transmissão dos ovos por pelos dos animais^[27]. Os animais abandonados são igualmente uma adversidade dado ao seu estilo de vida e não estando devidamente esterilizados tornam-se sujeitos a serem contaminados mais facilmente^[33]. Além das medidas não farmacológicas, a ESCCAP (*European Scientific Counsel Companion Animal Parasites*) recomenda a desparasitação interna de cães e de gatos, pelo menos, 4 vezes por ano^[34]. A confeção correta dos alimentos também é relevante, uma vez que os ovos ou larvas conseguem se conservar nesses meios, por conseguinte é desaconselhado o consumo de carne mal cozinhada e vegetais mal lavados^[25,33].

Após a infeção por *Toxocara spp.* em Humanos, pode surgir sintomas como dor abdominal, febre, perda de peso, náuseas, dores de cabeça, vômitos, faringite, pneumonia, tosse, pieira e aumento dos gânglios linfáticos – sintomas não-específicos. Estes sintomas fazem parte da toxocaríase comum, apesar de na maioria das vezes a infeção apresentar-se de forma assintomática. Em casos graves, onde as larvas migram para outras zonas do organismo, podem ocorrer complicações como *Larva Migrans* Visceral, em que o fígado é o órgão mais afetado e é comum entre crianças de 1 e 7 anos, com sintomas como erupção cutânea, prurido, eczema, paniculite, urticária e vasculite. A *Larva Migrans* Ocular apresenta-se sob a forma de lesões na retina e perda de visão, caso não seja detetada e tratada precocemente, principalmente em criança se adolescentes. Ainda que seja menos frequente,

também pode atingir o cérebro, designado por Neurotoxocaríase, causando geralmente problemas de memória, dor de cabeça, febre, confusão mental e letargia ^[29,31]. A manifestação da infeção vai depender da carga parasitária, da distribuição da larva pelos tecidos e da intensidade da resposta inflamatória.

Por último, o tratamento disponível deve ser avaliado pelo médico responsável pelo diagnóstico. A prescrição normalmente utilizada são os anti-helmínticos ^[31], sendo que não se encontra nas dosagens aconselhadas para este fim em venda livre nas Farmácias Comunitárias, daí os farmacêuticos comunitários não se encontrarem aptos para efetuar essa avaliação.

Conclusão:

Apenas conseguiremos alcançar um bem-estar comum quando implementarmos múltiplas medidas sanitárias que reforcem a saúde do meio ambiente, animais e pessoas, pois somos interdependentes de todos estes fatores, tal como é possível observar através do exemplo do parasita *Toxocara spp.* Apenas trabalhando e agindo em comunidade é que conseguiremos alcançar uma boa qualidade de vida e, para tal, é necessário reforçar cada vez mais a literacia em saúde e a implementação de medidas sanitárias, por forma a atingirmos a evolução de forma saudável e sustentável.

Atividade 2: Dispensa de PrEP em Farmácia Comunitária

Contextualização:

Desde o primeiro caso de Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) nos Estados Unidos da América (EUA) em 1981 ^[34], houve avanços significativos no tratamento e numa possível cura. Em 2012, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou a introdução no mercado da PrEP (Profilaxia Pré-Exposição) e PEP (Profilaxia Pós-Exposição), como medida profilática à infeção por VIH ^[35]. No ano de 2018 Portugal aprovou estas medidas, inicialmente disponíveis apenas em Farmácias Hospitalares ^[36]. A partir deste ano, a PrEP e a PEP também estarão disponíveis em Farmácias Comunitárias. Dada a relevância deste tema, decidi incluí-lo como Formação Interna para preparar melhor os profissionais de saúde face a esta nova medicação e dos cuidados prestados necessários.

Desenvolvimento:

O VIH, pertencente à família *Retroviridae*, é um vírus com genoma ssRNA de cadeia positiva ^[37]. Existem duas estirpes: VIH-1, mais prevalente, e VIH-2, menos virulenta. Portugal enfrenta uma alta

taxa de infeção, em parte devido ao histórico de deslocação de portugueses para a África do Sul, onde o VIH é endémico.

O avanço no conhecimento da replicação do vírus ^[38,39] possibilitou o desenvolvimento de novos medicamentos e medidas profiláticas, como a Profilaxia de Pré-Exposição (PrEP) e a Profilaxia Pós-Exposição (PEP). A PrEP é destinada a pessoas que não infetadas pelo vírus e apenas protege contra a infeção por VIH e não de outras infeções de transmissão sexual. Em relação à PEP, é uma medida de emergência para prevenir a infeção após exposição ao VIH, por contexto ocupacional ou não ocupacional, sendo a terapêutica definida após avaliação médica e não confere proteção contra outras infeções ^[40].

Em dezembro de 2023, foi regulamentado no Diário da República a Portaria n.º 402/2023 a dispensa de PrEP em Farmácias Comunitárias em Portugal, anteriormente disponível apenas em Farmácias Hospitalares. Segundo a Portaria, a dispensa é realizada apenas pelo Farmacêutico e a comparticipação pelo Estado corresponde a 69% do preço de venda ao público praticado no SNS. Já no Artigo 7º é citado que a prescrição dos fármacos é por “via eletrónica desmaterializada” e que para o regime de comparticipação seja válido tem de ser “expressa na receita desmaterializada”. No Artigo 8º é mencionado que a “cada utente, as farmácias podem apenas dispensar: um máximo de duas embalagens, por cada dispensa; e por cada período de seis meses, um máximo de sete embalagens” ^[41]. Para além destas informações, a Direção Geral de Saúde (DGS) também publicou um conjunto de normas clínicas que definem alguns pontos cruciais sobre a iniciação e interrupção da PrEP, assunto abordado mais tarde na atividade ^[42].

A administração de PrEP, após avaliação por um médico especializado, utiliza a combinação de emtricitabina e tenefovir disoproxil, em doses de 200mg e 245 mg, respetivamente ^[42]. Ambos são inibidores da transcriptase reversa, pelo que impedem a conversão do ssRNA em dsDNA, a sua forma proviral, e a sua integração no genoma da célula hospedeira, prevenindo a infeção e proliferação do vírus ^[38,39]. Estes fármacos de administração por via oral pertencem ao grupo farmacêutico de antirretrovirais. São administrados preferencialmente com alimentos para otimizar a absorção e não são metabolizados por CYP450, o que reduz as interações medicamentosas, mas como a excreção é realizada principalmente pelos rins, não é aconselhado a sua toma concomitante com AINEs para evitar sobrecarga renal. Não são recomendados na população pediátrica, grávidas ou lactantes devido à falta de dados suficientes disponíveis até ao momento. Quanto aos efeitos secundários, os mais notificados são náuseas, diarreia e vómitos, o que dificulta a adesão à terapêutica para além do esquema profilático complexo ^[43].

O seu esquema profilático está dependente do estilo de vida do utente, dividido entre pessoas em risco permanente e com exposição ocasional. Pessoas em risco permanente incluem adultos e adolescentes que praticaram relações sexuais desprotegidas nos últimos seis meses, grávidas com parceiro/a

infetado/a por VIH, usuários de drogas injetadas com materiais não esterilizados e pessoas que têm relações sexuais a troco de dinheiro ou outros bens. Em pessoas com exposição ocasional ao risco, estão incluídos os homens cisgênero que têm sexo com homens sem infecção por VIH, utilizando PrEP *on demand* ^[44].

Para a população de risco permanente, recomenda-se a toma diária de um comprimido, dependendo do intervalo de tempo entre as exposições. Se o intervalo entre exposições for inferior a 7 dias, a PrEP deve tomar um comprimido 2 a 24 horas antes da exposição, seguido de um comprimido a cada 24 horas até 7 dias após a última exposição. Se o intervalo for superior a 7 dias, é aconselhado a administração de dois comprimidos 2 a 24 horas antes da exposição e continuar com um comprimido a cada 24 horas até 7 dias após o último contacto. No que diz respeito à exposição ocasional ao risco, a posologia definida passa a dois comprimidos 2 a 24 horas antes da exposição, seguidos de um comprimido a cada 24 horas até 48 horas após a última exposição, no caso do intervalo de tempo superior a 7 dias. Na eventualidade de ser inferior a 7 dias, a PrEP deve ser iniciada com um comprimido 2 a 24 horas antes da exposição, e continuar com um comprimido a cada 24 horas até 48 horas após a última exposição ^[42].

O aconselhamento farmacêutico é crucial para garantir a adesão à terapêutica, dado ser o vínculo de saúde mais próximo da comunidade. Aquando da dispensa da medicação, é de reforçar a importância na adesão à terapêutica para assegurar a eficácia, verificar se há possibilidade de interações medicamentosas, tendo uma especial atenção para o uso de fármacos nefrotóxicos ^[45]. A realização de ensaios clínicos de 3 em 3 meses é fundamental ^[42,45]. Para além de não existir qualquer proteção contra outras infeções sexualmente transmissíveis, para além do VIH, não apresenta interações significativas com álcool ou outras substâncias alucinogénicas, sendo muitos consumidores desta terapêutica estão em situações de toxicodependência. Por fim, há um conjunto de alertas que tem de ser reportadas ao médico de modo a perceber a necessidade de suspensão da PrEP, como o diagnóstico positivo de infecção por VIH, a intolerância ou toxicidade medicamentosa, e na gravidez, após análise do benefício-risco ^[45].

O acesso à PrEP pode ser dificultado por discriminação à comunidade LGBTQIA+, visto ainda ser o grupo mais afetado, fatores socio-económicos, distância até às Instituições de Saúde e a baixa literacia em Saúde, impactando a adesão e o acesso ao tratamento ^[46].

Conclusão:

Apesar dos novos casos de infecção por VIH estarem a diminuir atualmente, é necessário garantir uma contínua divulgação acerca da possibilidade do uso de PrEP e mitigar certos mitos divulgados sobre esta. Estas conquistas são possíveis principalmente através da educação sexual, sendo os

profissionais de saúde cruciais para este fim. Cabe a este setor tentar diminuir as barreiras de maneira a reduzir a incidência de novas infeções por VIH, evoluindo os cuidados de saúde e garantir a melhoria da qualidade de vida da população.

Atividade 3: Interação medicamentosa entre a carbamazepina e mebendazol

Contextualização:

Os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) são frequentemente dispensados nas farmácias comunitárias. Durante o atendimento várias vezes não há uma avaliação pelo farmacêutico da segurança e eficácia da terapêutica escolhida com a toma concomitante da restante medicação crónica do utente, seja por esquecimento, falta de tempo ou mesmo imparcialidade por parte do utente.

Num dos atendimentos ocorridos durante o estágio foi possível notificar uma possível interação medicamentosa entre o mebendazol, anti-helmíntico de venda livre, com a carbamazepina, anticonvulsivante utilizado pela utente de forma crónica. Sendo assim, decidi abordar este tópico para demonstrar a importância do papel do farmacêutico na dispensa de MNSRM pela sua capacidade de avaliação risco-benefício.

Desenvolvimento:

Ao longo de todo o ano é sugerido a toma de anti-helmínticos para prevenir e tratar possíveis parasitoses, sendo que existem algumas opções disponíveis em venda livre nas farmácias comunitárias, como é o caso do mebendazol ^[47]. Apesar disso, é necessário ter em atenção às suas possíveis interações medicamentosas para garantir a sua total eficácia e segurança. Um exemplo de interação moderada é o caso do uso concomitante com anticonvulsivantes, como a carbamazepina^[48].

A carbamazepina é um medicamento sujeito a receita médica (MSRM) com ação anticonvulsivante e analgésica, geralmente utilizado no tratamento da epilepsia e dor neuropática ^[49]. Tem uma estrutura molecular semelhante aos antidepressivos tricíclicos e atua através da inibição dos canais de Na⁺ dependentes do uso e de voltagem, o que reduz significativamente a excitabilidade celular, a taxa e a amplitude da despolarização rápida inicial. O seu metabolismo acontece principalmente a nível hepático, sendo a isoenzima CYP3A4 a principal responsável pela biotransformação da carbamazepina no metabolito farmacologicamente ativo - carbamazepina-10,11 epóxido, responsável pela sua toxicidade ^[49-51]. Este anticonvulsivante está autorizado para comercialização na União Europeia desde o ano 2000, e ainda hoje é utilizado como um dos tratamentos de primeira linha nos casos de epilepsia parcial ^[52,53]. Em Portugal é comercializado sob a forma farmacêutica de comprimido, comprimido de libertação prolongada ou suspensão oral, nas dosagens de 200 mg, 400 mg ou, no caso das suspensões orais, em 20 mg/ml ^[49].

O mebendazol é um anti-helmíntico sintético de largo espectro não sujeito a receita médica, comercializado em Portugal na forma farmacêutica em comprimido ou suspensão oral, em 100 mg ou 20 mg/ml, respetivamente ^[47]. Quanto à sua estrutura química, é classificado como um derivado do benzimidazol que contém grupos funcionais como um éster de carbamato e uma cetona aromática. É usado no tratamento de endoparasitoses intestinais devido ao seu mecanismo de ação, em que principalmente conduz à inibição da produção de adenosina trifosfato (ATP), levando à morte do parasita pela diminuição de produção de energia. Além disso, é capaz de degradar os microtúbulos citoplasmáticos dos parasitas, o que compromete a absorção e secreção de glicose e leva à autólise celular ^[54-56]. Cerca de 90% a 95% do mebendazol encontra-se fortemente ligado às proteínas plasmáticas e é fracamente absorvido oralmente pelo trato gastrointestinal pelo elevado metabolismo de primeira passagem do fármaco e pouca solubilidade. A sua eliminação é dada principalmente pelas fezes, sendo que apenas 2% é excretado pela urina ^[47].

Apesar de serem bem tolerados e geralmente não terem efeitos indesejáveis nas doses recomendadas, os anti-helmínticos devido às suas propriedades farmacocinéticas possuem uma vasta possibilidade de interações medicamentosas, entre eles com o uso concomitante de anticonvulsivantes, como a carbamazepina ^[46,57].

De acordo com alguns estudos, a toma concomitante de mebendazol com carbamazepina e outros anticonvulsivantes provoca uma diminuição da concentração sérica do mebendazol o que compromete com o sucesso do tratamento principalmente no caso de infeções helmínticas em tecidos que não o trato gastrointestinal ^[47,48]. No entanto, o mecanismo ainda não é totalmente conhecido. Embora haja indícios para que a diminuição da concentração do mebendazol seja induzida pelo aumento do metabolismo hepático pela CYP3A4, isoenzima presente no metabolismo da carbamazepina.

Sendo assim, é aconselhado consultar o médico para avaliar cada situação e possivelmente considerar um aumento da dosagem de mebendazol para alcançar a máxima eficácia ou uma alteração da terapêutica ^[58].

Conclusão:

A possibilidade de interações medicamentosas é causa de perda de eficácia assim como de efeitos indesejáveis, pelo que é crucial a avaliação da terapêutica pelo médico ou farmacêutico, por forma a evitar essas situações. Com os medicamentos não sujeitos a receita médica é igualmente necessária essa avaliação, pelo que durante o atendimento é indispensável uma maior atenção aquando da dispensa destes e questionar acerca da medicação crónica ao utente para escolher a melhor opção disponível. Desta forma, é possível garantir a eficácia e segurança no uso da terapia escolhida além de manter uma relação de proximidade e confiança para com o farmacêutico, a primeira linha de contacto com o utente.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Utilização da Oxibutinina no tratamento da hiperidrose

1. Introdução

Ao longo dos meses de estágio foi possível observar várias terapêuticas com que até então não tinha tido contacto, o que me suscitou cada vez mais o interesse em conhecer novas medicações de uso *off-label* e o leque de possibilidades que daí advêm. Uma das que me despertou mais curiosidade, principalmente por afetar diferentes populações e gerações e não ser muito debatida, foi o plano terapêutico para o tratamento da hiperidrose. Esta condição, apesar de não afetar gravemente a saúde do indivíduo, influencia a sua prestação social assim como mental e por isso considero fulcral a sua divulgação de modo a melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

2. Diferença entre as glândulas écrinas e apócrinas

A homeostase corporal é assegurada pelas glândulas sudoríparas do organismo, encontrando-se divididas em écrinas e apócrinas^[59].

As glândulas sudoríparas écrinas secretam suor, uma solução hipotónica indolor e incolor^[59,60] constituída principalmente por cloreto de sódio e ureia, responsável pela regularização da temperatura corporal^[60]. Encontram-se presentes abundantemente em toda a superfície corporal, sobretudo nas regiões palmar e plantar, nas axilas e na testa^[60], e são as únicas localizadas nas palmas das mãos. A glândula é constituída por um túbulo secretor dérmico, um ducto intra-epidérmico e um poro intra-epidérmico que permite o contacto com a superfície da epiderme e a sequente libertação da sudorese^[59]. A sua estimulação é feita pelas fibras colinérgicas do sistema nervoso simpático, em que o principal neurotransmissor é a acetilcolina^[61], através da deslocação de iões de cálcio do meio extracelular para o interior das glândulas, controlando dessa maneira a concentração de iões e água neste meio^[60]. Esta ação pode ser derivada de estímulos emocionais e ambientais, variando a taxa e volume de suor libertado^[59]. A secreção glandular écrina regular regista valores entre 0,5 a 1 mL/m²/minuto e em situações de stress pode chegar a atingir os 10 L/dia, enquanto em condição de hiperidrose severa estes valores passam a exceder 40 mL/m²/minuto^[59].

Quanto às glândulas sudoríparas apócrinas, apesar de presentes em menor número, a sua quantidade e tamanho aumentam até aos 18 anos de idade e apenas se tornam ativas durante a puberdade^[59]. A sua distribuição é restrita^[59,60] e são constituídas por uma rede tubular profundamente na derme de espirais secretoras, um lúmen de túbulo secretor em forma de saco e por diferentes células

epiteliais^[59]. A estimulação é realizada através das fibras adrenérgicas, onde o principal neurotransmissor é a noradrenalina^[62]. A sudorese acontece através da sua libertação pelo folículo piloso, ao contrário do que acontece nas glândulas sudoríparas^[59]. O líquido secretado por estas glândulas é viscoso e odorífero^[59,63], constituído por ácidos gordos, amoníaco e cromogéneos^[59]. A sua função é ainda desconhecida, embora haja motivos que indicam a sua relação com a produção de feromonas e o odor corporal^[65]. Visto que se encontram sob a estimulação de fibras nervosas adrenérgicas, o papel das glândulas apócrinas na hiperidrose não é considerado relevante.

3. Hiperidrose

A hiperidrose é uma perturbação caracterizada pela produção excessiva de suor perante as condições ambientais presentes e o necessário para a termorregulação homeostática^[63]. Esta condição pode ser devido a alterações idiopáticas do sistema nervoso simpático que provocam hiperestimulação das glândulas sudoríparas écrinas^[59], situadas principalmente nas palmas das mãos, plantas dos pés, testa e axilas, as áreas mais comumente afetadas^[63]. Normalmente, caso a condição aconteça antes da puberdade, as áreas mais afetadas são as zonas palmar e plantar, não chegando a atingir as axilas e a cara. No entanto, se ocorrer após a puberdade, as áreas mais envolvidas serão as axilas. Não há diferenças entre o género, e o intervalo de idades mais comumente afetado está compreendido entre os 14 e 25 anos. Para além disso, há registo de regressões da hiperidrose em idades mais avançadas^[59]. A nível da qualidade de vida do doente, pode ter efeitos negativos comparáveis ao da acne grave, a psoríase e outras doenças dermatológicas crónicas, levando a problemas emocionais, sociais e profissionais^[63,64].

4. Epidemiologia e Prevalência de Hiperidrose na População Mundial

Atualmente ainda não existem dados suficientes para calcular a prevalência da hiperidrose na população mundial, no entanto existem informações que indicam valores entre 1% a 3%^[64]. Num estudo realizado em 2016 nos Estados Unidos da América estimou-se que cerca de 4,8% da população americana possuía algum tipo de hiperidrose, sendo que nos estudos anteriores praticados neste país os valores encontravam-se a 2,8%^[59]. Já na Suécia há dados que apontam a incidência em 5,5% da população em relação à hiperidrose primária e 14,8% no caso de hiperidrose secundária através de um estudo transversal da população geral com 1353 participantes^[60]. Estas diferenças de valores estimados acontecem pela desinformação acerca desta condição patológica e dos tratamentos disponíveis, assim como pelo estigma social que impede os doentes de reportarem os seus sintomas e, dessa forma, adquirirem um melhor conforto no seu quotidiano^[60,65].

5. Etiologia

5.1. Distinção entre hiperidrose primária e secundária

A hiperidrose pode ser classificada como hiperidrose primária ou secundária, sendo a primária a mais prevalente, com valores de 93% entre os doentes diagnosticados^[59]. Para além disso, podem ser categorizadas consoante a sua distribuição anatómica, distinguida como focal, regional, simétrica, assimétrica ou generalizada^[59,61].

A hiperidrose primária é caracterizada pela excreção excessiva de suor com uma duração superior a 6 meses com posicionamento bilateral e simétrico^[59,61], não estando relacionada com medicação ou outras condições médicas^[59,61,65], no entanto, podem estar associadas a causas genéticas com fenótipo variável^[64,65]. Nestes casos, a excreção noturna de suor diminui significativamente^[59]. As idades mais afetadas são inferiores a 25 anos e o género não tem qualquer impacto na sua prevalência^[66], apesar do género feminino tender a ser mais afetado na área da axila. Normalmente a hiperidrose primária não é generalizada e possui uma área onde a produção de suor exacerbada é mais afetada, denominando-se como hiperidrose primária focal. Nesta condição as regiões mais impactadas incluem as palmas das mãos, as plantas dos pés, as axilas, a área craniofacial, a área inguinal e ainda a região glútea^[61].

Embora não seja tão comum quanto a hiperidrose primária, a hiperidrose secundária tem inúmeras causas e múltiplos tipos de classificação^[64,66], sendo mais frequentemente apresentada na forma generalizada, unilateral e assimetricamente^[59,64]. Nesta condição a predisposição genética não é um fator determinante^[59,63,64]. As idades acima de 25 anos são as mais atingidas^[59] e a excreção de suor prossegue durante a noite^[64], ao contrário do que acontece na hiperidrose primária. Para além disso, está associada a problemas no sistema nervoso central e periférico, causada por doenças sistémicas e metabólicas, podendo também ser induzida por fármacos, como antidepressivos, ansiolíticos, antidiabéticos, antipiréticos, entre outros^[59,63]. Adicionalmente, a gravidez e a menopausa também estão relacionadas com o aparecimento de hiperidrose secundária^[59,66].

6. Fisiopatologia

Apesar dos mecanismos que levam à hiperidrose primária ainda não serem totalmente compreendidos, não foram reportadas até então diferenças no número de glândulas secretoras ou no aspeto histológico destas em indivíduos com esta condição^[59,60]. No entanto, há certos indícios de que a causa seja uma disfunção complexa no sistema nervoso autónomo que leva à hiperestimulação das glândulas devido à libertação de acetilcolina e a um resultante desequilíbrio na homeostase^[59,60,66], com cerca de 45% dos casos terem uma possibilidade de predisposição genética^[59,61,63,65].

7. Diagnóstico

Antes demais, é necessário identificar as possíveis causas para a condição de hiperidrose de modo a diferenciar entre primária e secundária, assim como entre generalizada ou focal ^[59]. Para tal, os conhecimentos do histórico médico do paciente são cruciais para alcançar um melhor diagnóstico, nomeadamente a localização da transpiração excessiva, a duração do quadro, o histórico familiar, a idade de início dos sintomas e a verificação de ausência de causas ^[59,60].

No caso de hiperidrose focal primária, para a conclusão do diagnóstico não é necessário a realização de testes laboratoriais, contrariamente ao que acontece perante a hiperidrose secundária – condição onde é imperativo a descoberta da sua causa ^[59]. Visto que não há valores padrão de produção de suor concretos, sendo que tipicamente os valores são inferiores a 1 mL/m²/minuto em repouso e à temperatura ambiente, já que qualquer grau de transpiração que afete a qualidade de vida do utente deve ser considerado como anormal. No entanto, pode ser efetuado o teste de iodo-amido onde se avalia qualitativamente as áreas afetadas, uma vez que na presença do suor o amido e o iodo interagem formando um sedimento arroxeadado ^[64,65]. Para além disso, existe um método de avaliação qualitativo denominado *The Hyperhidrosis Disease Severity Scale* (HDSS) onde o paciente responde a um conjunto de questões em que avalia numa escala de 1 a 4 em que:

- 1 – Ausência de hiperidrose;
- 2 – Hiperidrose moderada;
- 3 e 4 – Hiperidrose severa.

Estes resultados demonstram a influência da sudorese excessiva no seu quotidiano e ajudam tanto no direcionamento do tratamento como na classificação do seu sucesso ^[59,60,64,65].

8. Tratamento

A primeira linha de tratamento escolhida é a terapia tópica, em que o cloreto de alumínio hexahidratado na concentração de 20% é o mais usado, devido à sua eficácia e garantia de segurança ^[67]. Este atua através do bloqueio do ducto presente na glândula écrina que comunica com a superfície da pele, o que leva à degeneração funcional e estrutural das suas células e a prevenção da sudorese ^[68]. Na segunda linha de tratamento temos o glicopirrónio, um fármaco anticolinérgico que atua pela inibição da acetilcolina ^[69], no entanto, não se encontra comercializado em Portugal ^[70]. Quando este tratamento não tem eficácia, normalmente é aconselhado a realização de iontoforese que consiste na introdução de substâncias ionizadas através da pele por uma corrente elétrica direta ^[69,71]. O mecanismo de ação ainda não é totalmente conhecido ^[71], mas verifica-se uma redução do pH pela acumulação de iões H⁺ e a interferência com o gradiente eletroquímico do suor, sendo os seus efeitos indesejáveis leves ^[69]. Além disso, existe também a possibilidade de injeções intradérmicas locais

com BTX, a toxina botulínica, uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum* que inibe irreversivelmente a liberação de acetilcolina nas glândulas sudoríparas écrinas, provocando a diminuição da sudorese^[69,71]. Esta opção já se encontra aprovada internacionalmente e a duração de ação permanece entre 2 e 8 meses, sendo necessário outras administrações após esse período. Apresenta algumas contraindicações como miastenia gravis, na gravidez, no aleitamento e na toma de medicamentos que possam interferir na transmissão neuromuscular^[72].

Durante o ano de 2024, foi aprovado pela FDA um novo tratamento tópico emergente: brometo de sofpirónio a 15% em gel^[73]. É um agente anticolinérgico de uso diário responsável pela inibição local dos recetores muscarínicos M3 nas glândulas écrinas. A principal contraindicação é no glaucoma de ângulo fechado, à semelhança do que acontece no grupo terapêutico dos anticolinérgicos^[74].

As opções cirúrgicas, como a remoção de tecido subcutâneo sem excisão da pele, estão apenas reservadas para casos extremos de hiperidrose que não respondem aos tratamentos referidos anteriormente^[69].

Para lá das opções já mencionadas anteriormente, existem também cada vez mais terapêuticas emergentes, no entanto, ainda se torna essencial a execução de mais estudos que comprovem a sua segurança e eficácia para a sua aprovação.

9. Oxibutinina

Desde há vários anos que a oxibutinina se encontra como alvo de vários ensaios clínicos com o objetivo de demonstrar a sua eficácia no tratamento *off-label* da hiperidrose^[82].

9.1 Características gerais

A oxibutinina é uma amina terciária sintética classificada como um agente anticolinérgico que provoca a inibição da acetilcolina e a consequente redução da estimulação do músculo detrusor^[69,75,76]. É uma mistura racémica (50:50) dos isómeros *R*-oxibutinina e *S*-oxibutinina, em que na sua atividade antimuscarínica o isómero *R*- está presente numa maior concentração^[77]. Em 1975 foi aprovada a sua comercialização pela FDA, sob a forma de comprimido de libertação imediata em 5 mg, para o alívio dos sintomas das contrações involuntárias da bexiga, como é o caso na incontinência urinária e bexiga hiperativa^[76].

Atualmente, a oxibutinina está disponível para consumo por via oral, por via transdérmica e por via intravesical. A forma farmacêutica em comprimido, a mais frequentemente utilizada, encontra-se comercializada em Portugal na dosagem de 5 mg e é indicada a partir dos 5 anos de idade. Geralmente, a dose utilizada para o tratamento desta condição no adulto varia entre 5 e 10 mg diariamente ^[78].

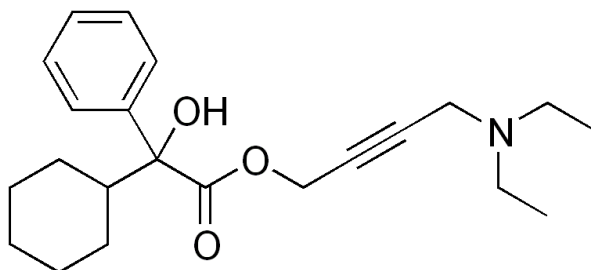


Figura 1. Estrutura molecular da Oxibutinina, adaptado de PubChem.

9.2. Farmacocinética

Após a absorção por via oral, a oxibutinina atinge a sua concentração máxima em apenas 1 hora a partir do trato gastrointestinal, tendo um tempo de semivida efetivo aproximadamente de 2 a 3 horas. Este fármaco sofre um notório efeito de primeira passagem e a sua biodisponibilidade sistêmica absoluta é de 6,2% ^[79], sendo que há estudos que revelam um aumento em 25% com a co-administração de alimentos ^[78], assim como um ligeiro atraso na sua absorção ^[77]. O seu volume de distribuição é substancial, com um valor de 193 L, demonstrando a sua capacidade lipofílica para atravessar as barreiras celulares. Além disso, ambos os enantiómeros, *R*-oxibutinina e *S*-oxibutinina, exibem uma elevada taxa de ligação plasmática. No entanto, é de referenciar certas variações interindividuais de taxas plasmáticas, pelo que a biodisponibilidade pode passar a estar comprometida em certos indivíduos já que o fármaco permanece ligado entre 83 e 85% à albumina plasmática ^[78].

Pelas suas características estruturais de amina terciária lipofílica e a sua grande capacidade de ligação às proteínas plasmáticas, distribui-se pelo sistema nervoso central a partir da barreira hematoencefálica levando ao aparecimento de sintomas como alucinações, agitação, confusão e sonolência ^[75,76,78]. Apesar disso, é necessário estar atento a este fator para minimizar possíveis riscos de malformações cognitivas e monitorizar de modo a verificar a segurança no seu uso ^[79].

O metabolismo da oxibutinina acontece principalmente a nível hepático pelo sistema enzimático do citocromo P450, particularmente pela enzima da subfamília CYP3A4, presente no fígado e na parede intestinal. Os principais produtos do metabolismo da molécula são a *N*-desetiloxibutinina e o ácido fenilciclohexilglicólico, metabolitos ativo e inativo, respetivamente ^[77-79]. O metabolito ativo contém uma semelhante atividade antimuscarínica em relação à oxibutinina, assim como as mesmas características de ligação ao músculo detrusor e à glândula parótida, o que permite um prolongamento

dos efeitos do fármaco no organismo^[77]. Estes metabolitos irão ser excretados posteriormente na urina, sendo que a quantidade de oxibutinina inalterada eliminada é de uma quantidade reduzida. O tempo de semivida de eliminação é cerca de 2 horas^[78].

9.3. Mecanismo de ação

A oxibutinina, principalmente sob a sua forma de *R*-oxibutinina, inibe competitivamente os recetores muscarínicos pós-ganglionares, M1, M2 e M3, impedindo a ligação da acetilcolina a estes e os efeitos muscarínicos nos músculos lisos da bexiga^[75,77]. Com isto, há o relaxamento do músculo detrusor e o aumento da capacidade da bexiga, diminuindo tanto a urgência como a frequência da necessidade em urinar. Para além disto, atrasa também a vontade inicial de urinar^[78]. Exerce uma maior seletividade para o recetor M1 e M3, em que este último tem uma maior ação na contração do músculo detrusor^[76,77,80].

10. A eficácia no uso de oxibutinina para o tratamento de hiperidrose primária

Pela primeira vez, no ano de 1988, foi testado o uso de oxibutinina oral para o tratamento de hiperidrose em pacientes não qualificados para realizarem cirurgia e obteve-se resultados satisfatórios, pela ação antimuscarínica, o que limita a interferência da acetilcolina nas glândulas sudoríparas^[71,82]. Desde então, têm sido realizados vários ensaios clínicos para demonstrar a sua eficácia e segurança nesta terapêutica.

Num estudo de coorte com 1658 casos entre os anos 2006 e 2018 realizado por *Wolosker et al.*, foram evidenciados resultados positivos no uso desta terapêutica através da avaliação de quatro diferentes grupos, divididos pela zona de maior impacto pela sudorese excessiva (plantar, axilar, facial e palmar). Durante a primeira semana, foram administradas 2,5 mg diariamente ao deitar. Já na segunda semana, a administração passou a 2,5 mg duas vezes ao dia. Após essa periodicidade, receberam 5 mg duas vezes por dia. No entanto, os utentes pediátricos com um peso inferior a 40 kg utilizaram a mesma posologia durante as primeiras duas semanas, mas as doses não aumentaram a partir daí. As doses da medicação foram variando ao longo do estudo consoante a avaliação individual e a sua respetiva necessidade, sendo a dose mínima de 5 mg/dia e a dose máxima de 15 mg/dia. Mais tarde, com intervalos entre 3 meses e 1 ano, os doentes respondiam a um questionário onde avaliavam a sua qualidade de vida, assim como a classificação da sudorese de acordo com a HDSS. Com estes resultados, foram observadas melhorias moderadas ou ótimas em mais de 70% dos pacientes pertencentes a qualquer grupo, tendo o grupo facial obtido os melhores resultados (85,8%) e o grupo axilar os piores^[83,84].

Em 2021 num estudo observacional prospetivo que envolveu 81 pacientes, maioritariamente diagnosticados com hiperidrose palmar ou axilar e compreendidos entre idades de 18 a 66 anos, a oxibutinina foi prescrita durante a primeira semana com uma dose de 2,5 mg diária, à noite. Na segunda semana, a dose aumentou para 2,5 mg duas vezes por dia e a partir da terceira semana, passou a testar a eficácia 5 mg duas vezes por dia até ao final do ensaio clínico, no 35º dia de estudo. Os resultados deste tratamento foram avaliados através de um questionário onde os pacientes avaliaram a sua tolerância aos sintomas e os impactos negativos na sua qualidade de vida sobre a hiperidrose, sendo que 37,9% consideraram que a sua qualidade de vida melhorou bastante e 50% melhorou razoavelmente. Apenas 12,1% apresentou uma qualidade de vida semelhante à anterior ao tratamento com oxibutinina oral. A sudorese melhorou em 71,6% dos pacientes, demonstrando valores semelhantes aos casos já anteriormente publicados^[85].

Nesse mesmo ano foi publicada uma revisão sistemática de forma a testar a eficácia e segurança na toma de oxibutinina oral no tratamento de hiperidrose primária, com um total de 62 pacientes. Desse grupo, 51 foram sujeitos a uma dose diária de 10 mg após a primeira semana em que iniciavam nos 5 mg, sendo que 2 iniciaram logo com a dose de 10 mg diárias e os restantes 9 continuaram ao longo dos 9 meses com a administração de 5 mg diariamente. Após o intervalo de tempo de 9 meses, foi realizada a avaliação da qualidade de vida dos pacientes e 51,6% dos casos consideraram-se num estado excelente, onde o grupo sujeito a 10 mg/dia obteve melhores resultados em relação ao de 5 mg/dia^[83].

Adicionalmente, diversos estudos têm vindo a comprovar como a resposta eficaz à terapêutica é independente da idade, do sexo e do peso^[82,86].

Sendo assim, estes estudos ajudam a consolidar a capacidade da utilização de oxibutinina no tratamento da hiperidrose primária, embora ainda seja necessário a execução de mais estudos e ensaios clínicos para garantir a segurança e eficácia desta molécula no combate à hiperidrose para, finalmente, ser aprovada o seu uso. Dessa maneira, haveria a possibilidade de tratamento aos utentes para uma consequente melhoria quotidiana da sua condição.

11. Efeitos adversos, contra-indicações e precauções no uso da oxibutinina

O efeito adverso mais notificado nos doentes pela administração oral de oxibutinina é a sensação de boca seca, provocado pelo metabolito ativo, N-desetiloxibutina. Os valores reportados deste sintoma estão entre 40% a 70%, no entanto, a maioria dos pacientes mantém a medicação apesar disso^[75,84,87]. Outros efeitos adversos reportados durante os estudos, mas numa escala menor, encontram-se dores de cabeça, obstipação, dispepsia e visão turva^[70,83].

No Sistema Nervoso Central (SNC) há notificações de alucinações, agitação, confusão e sonolência pelas características lipofílicas da substância ativa que permitem a passagem pela barreira hematoencefálica [77,79]. Estes sintomas devem ser monitorizados e normalmente são mais sentidos nos primeiros meses de tratamento. Em doentes idosos, há evidência de um maior risco de demência pela toma de anticolinérgicos em uso continuado, apesar de ainda não haver evidência sobre o mecanismo pelo qual há a produção desse efeito. Porém, pode estar relacionado com a ligação da oxibutinina aos recetores muscarínicos, responsáveis pela aprendizagem e memória [76,77,79].

É necessário sempre ter em atenção quais as contraindicações do fármaco a administrar de forma a seleccionar seguramente a terapêutica. No que toca à oxibutinina, em situação não controlada de glaucoma de ângulo fechado é contraindicado o seu uso pois a sua atividade anticolinérgica pode provocar um aumento da pressão intraocular [82,83]. Visto que ainda não existem conhecimentos suficientes que comprovam a segurança do uso de oxibutinina durante a gravidez, é desaconselhado a sua administração à exceção do médico achar extremamente necessário. Durante a lactação, como é possível a passagem da molécula através do leite e ainda não existem estudos acerca do seu impacto no bebé, é desaconselhado o seu uso. Para além disso, semelhantemente a qualquer molécula, utentes com hipersensibilidade à oxibutinina e a outros componentes do produto são contraindicados no uso desta terapêutica [78,79,83].

12. Intervenção Farmacêutica

Enquanto farmacêuticos temos a responsabilidade de aconselhar e alertar para os possíveis efeitos adversos e certas precauções necessárias para uma toma segura e eficaz da medicação, assim como possíveis medidas não farmacológicas. Além da terapia farmacológica referida anteriormente, pode incluir-se o uso de produtos de higiene não irritantes, vestuário, meias e calçado permeáveis ao ar, não ajustado e de fibras naturais, como algodão, lã e couro, evitando dessa maneira sintomas mais severos. Acima de tudo, é necessário a manutenção de uma higiene diária de forma a evitar o excesso de humidade na pele que permite a proliferação de bactérias [89].

13. Conclusão

Atualmente é necessário o desenvolvimento de mais investigação acerca da hiperidrose e da sua possível causa por forma a encontrar uma solução mais eficaz e segura. Posto isto, a utilização de oxibutinina permite novas abordagens economicamente viáveis e de fácil acesso que ajudam na adesão à terapêutica, diminuindo os sintomas mais severos e aumentando a qualidade de vida. No entanto, é de referir que muitas vezes são ignoradas condições em que os sintomas não são considerados graves, porém a partir do momento em que o paciente se sente desconfortável e coloca

em causa o seu bem-estar, são importantes a valorização e a contínua busca por uma melhoria na qualidade de vida dos indivíduos como em qualquer outra situação.

Embora não seja uma doença aparentemente comum, a sua divulgação permite o conhecimento a uma maior população e de cada vez mais possíveis diagnósticos, além da diminuição do estigma social perante esta condição.

Tema 2 - Vacinação oral contra a cólera

1. Introdução

Com o constante desenvolvimento de novas epidemias e doenças infecciosas, a vacinação tornou-se um dos marcos mais relevantes para a revolução da saúde. A sua proteção imunológica diminui consideravelmente as despesas dos sistemas de saúde além da diminuição da mortalidade.

Apesar da Indústria Farmacêutica continuar a elaborar novas vacinas, os países menos desenvolvidos continuam a ser os mais afetados por doenças transmissíveis constantemente esquecidas por não atingirem a classe social mais alta da população mundial e não ser interessante do ponto de vista económico. No entanto, pelo constante crescimento das viagens a esses locais, a necessidade de descoberta de novas formulações para descobrimento de inovações na proteção está cada vez a aumentar, como é o caso da vacina contra a cólera.

2. Cronologia e classificação da vacinação

A tentativa da descoberta da vacinação na globalidade remonta até ao século XV, onde mundialmente, pessoas saudáveis eram submetidas ao contacto propositado com a doença da varíola, vírus *smallpox*, na tentativa de criar imunização. Esta prática denominada de variolação aconteceu até 1796, quando o médico inglês Edward Jenner criou com sucesso a primeira vacina contra a varíola^[90]. Desde então têm sido constantemente elaboradas novas formas de vacinação e atualmente constituem um dos grandes marcos na evolução da saúde, permitindo erradicar certas doenças pandémicas, como era o caso da varíola e, o caso mais recente, o COVID-19.

As vacinas induzem uma resposta imunitária humoral e celular por parte do sistema imunitário no indivíduo saudável ou vulnerável sem provocarem doença através da utilização de frações ou toxinas patogénicas produzidas pelo vírus ou bactéria. Podem ser classificadas quanto à forma de apresentação do antígeno^[91,92]:

- Vacinas atenuadas: contém o microrganismo vivo, mas com um baixo poder infeccioso, o que permite ao organismo criar capacidade imunogénica. A imunidade geralmente é para toda a

vida e é de administração única. Apesar destas vantagens, é a que provoca mais reações adversas e embora aconteça raramente, o microrganismo utilizado pode reverter para a sua forma patogénica altamente infecciosa causando a doença;

- Vacinas inativadas: constituídas por microrganismos mortos ou inativados, na sua forma intacta ou fracionada, passam a ser incapazes de se multiplicarem e provocar doença, sendo essa a sua grande vantagem, sem retirar a sua capacidade imunogénica. Todavia, possuem uma resposta imunitária diminuída e, como tal, podem necessitar da administração em várias doses;
- Vacinas com *virus like particles* (VLPs): formadas por partículas sem conteúdo genético viral, o que garante a sua segurança e imunogenicidade sem a capacidade de infecciosidade. Para além de serem mais rapidamente produzidas, não contêm alergénios, são seguras para indivíduos imunocomprometidos, e mais estáveis em relação às anteriormente referidas.

3. Vantagens e desvantagens entre vacinação oral e vacinação parentérica

No ano de 1963 quando a vacina oral para o uso no combate à poliomielite foi aprovada primeiramente nos EUA e rapidamente a nível mundial, as perspetivas para o futuro da vacinação e da saúde mudaram completamente ^[93]. A maior garantia de imunização sistémica com reduzida probabilidade de infeção, o baixo custo de produção e a facilidade de administração são algumas das vantagens da vacinação oral em relação à vacinação parentérica ^[94]. Porém, a passagem obrigatória pelo trato gastrointestinal para a sua absorção continua a ser um dos grandes desafios.

O trato gastrointestinal produz a imunoglobulina A secretora (IgA-s), a primeira linha de defesa do epitélio intestinal devido à neutralização de toxinas entéricas ou microrganismos patogénicos, através do bloqueio pela ligação aos seus locais bioativos. Além disso, impede também a ligação dos patógenos à mucosa do lúmen intestinal do hospedeiro, o que diminui a capacidade de infeção. Todas estas características conferidas pela IgA-s incluindo as características fisiológicas do trato gastrointestinal como o baixo pH, a presença de enzimas digestivas, e os sais biliares contribuem para a eficácia e a dificuldade de desenvolvimento da vacinação oral. Não obstante, o tecido linfóide associado ao intestino (GALT) assim como as restantes barreiras físicas e fisiológicas do epitélio intestinal continuam a ser um dos maiores entraves na eficácia desta ^[94,95,96]. Para evitar isso foram implementadas estratégias como a o tamanho das partículas estar compreendido entre 8 a 10µm, por forma as partículas serem transportadas mais facilmente para o sistema imunitário sistémico; a incorporação de antígenos em partículas à base de polímeros, pelas suas características biodegradáveis que podem ser formuladas para permitir uma libertação prolongada; a adição de revestimento entérico, para proteger do ambiente ácido do lúmen intestinal; entre outros ^[95].

4. Cólera

A cólera é uma doença intestinal severa causada por bacilos Gram-negativos, *Vibrio cholerae*, caracterizada pela diarreia aquosa aguda quando não tratada, sem a presença de febre^{[97],[98]}. Até então, são conhecidos mais de 200 serogrupos em que a estrutura do antígeno O do lipopolissacarídeo é a característica determinante para a sua classificação. Os mais importantes são os serogrupos O1 e O139 por serem geralmente os que possuem a capacidade de patogenicidade. As possíveis vias de transmissão pessoa-pessoa são por via fecal-oral ou pelo consumo de comida ou água contaminada, sendo o marisco mais contaminado.

Devido à alta capacidade de infecção e mutação da *Vibrio cholerae*, este tem sido alvo de preocupação a nível mundial por colocar em causa a saúde pública. Desde 1817, existiram no total 7 pandemias de cólera, sendo que a sétima teve início em 1961 e mantém-se até aos dias de hoje^[99,100].

4.1 Epidemiologia

No ano de 2023, foram estimados cerca de 500 000 novos casos de cólera mundialmente, de acordo com a WHO. Estes dados registam um aumento de casos em 13% em comparação com o ano de 2022. Para além disso, a distribuição geográfica entre 2022 e 2023 também mudou significativamente, com uma diminuição de casos em 32% no Médio Oriente e um aumento de 125% em África, o que indica uma maior dificuldade no acesso ao tratamento neste continente^[101].

Segundo a *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), desde o início de 2024 até ao mês de agosto, um total de 371 381 novos casos de cólera foram notificados mundialmente,

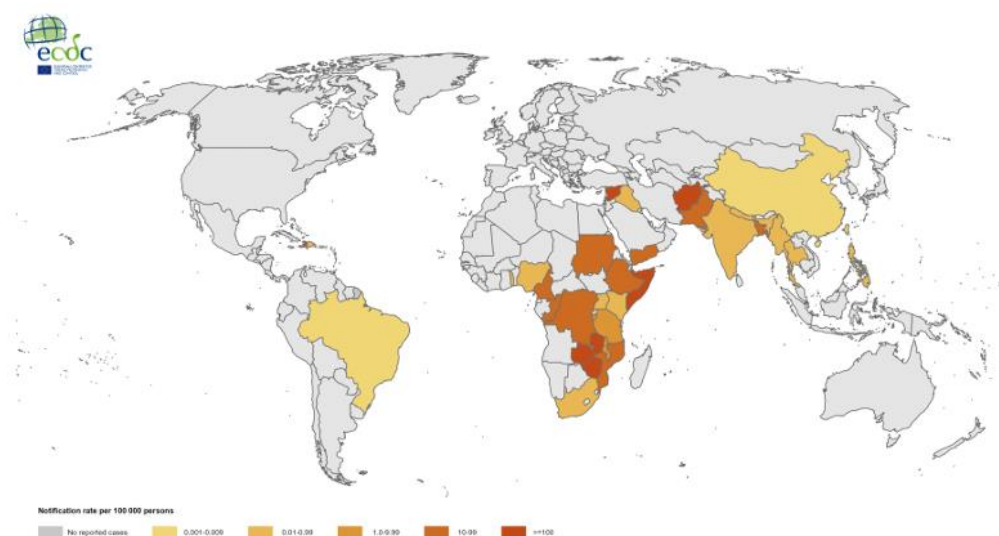


Figura 2. Distribuição geográfica mundial de casos de cólera desde setembro de 2023 a agosto de 2024, retirado da *European Centre for Disease Prevention and Control*.

com 2 517 mortes. Apenas durante o mês de agosto de 2024 foram reportados 60 834 novos casos e 227 mortes. Os países mais afetados são o Afeganistão, Paquistão, Iémen, Nigéria e Etiópia.

Na Europa, os casos notificados provêm de turismo a zonas endêmicas da cólera daí ser aconselhado a vacinação profilática. Em 2022 foram contabilizados 29 casos em países pertencentes à União Europeia/Espaço Económico Europeu (EU/EEE), sendo todos relacionados com o historial de viagens^[102].

Perante estes dados, o *International Coordinating Group* (ICG), estabelecido em 1997, a responsabilidade em gerir e coordenar a provisão de mecanismos de emergência em África durante surtos epidémicos, comunicou em 2023 um aumento da procura de materiais contra a cólera, como vacinas orais contra a cólera (OCV), testes de diagnóstico e medicamentos essenciais no combate à doença^[103].

Tudo isto indica a contínua relevância da cólera a nível mundial e a necessidade de implementação de medidas sanitárias assim como de medidas de emergência, especialmente nos países em desenvolvimento que por norma têm acesso limitado a saneamento e acabam por ser os mais prejudicados. As alterações climáticas, guerras e a pobreza contribuem ativamente para o agravamento no combate à erradicação da doença^[101,102].

4.2 Fisiopatologia

A patogenicidade da bactéria dá-se pela capacidade de libertação da proteína multimérica AB₅, denominada de toxina colérica (CT), que apenas os serogrupos O1 e O139 possuem. A CT é composta por duas subunidades – uma subunidade catalítica A e 5 subunidades B de ligação ao recetor¹⁶ - com origem no bacteriófago CTXφ de ADN circular de cadeia simples (ssDNA), mediante a codificação dos genes flexíveis *ctxA* e *ctxB*^[105]. A presença do gene *tcpA* na *Vibrio cholerae* é essencial para a codificação da *pili* regulado por toxina para atuar como recetor à CTXφ, passando a conseguir provocar colonização através da produção de CT^[105,106]. A partir da endocitose da CT pelas células epiteliais intestinais, a subunidade B fixa-se nas células eucarióticas do hospedeiro enquanto a subunidade A desloca-se para o meio intracelular onde perturba a sinalização de AMP cíclico, induzindo um grande fluxo de H₂O para o lúmen intestinal. Este desequilíbrio conduz à diarreia secretória, com a perda enorme de fluidos e eletrólitos^[98].

O seu genoma é constituído por diversos elementos genéticos móveis o que permite a formação de novas variantes e mutações no ADN, levando a novas estirpes e a possibilidade de sobrevivência face à capacidade de evolução. Para além da divisão em serogrupos, é possível a distinção em serotipos, de acordo com o estado de metilação do terminal perosamina do lipopolissacarídeo^[99,106]:

- Ogawa: estirpes metiladas;

- Inaba: estirpes não metiladas;
- Hikojima: estirpes que expressam antígenos O metilados e não metilados. Resulta na interconversão instável de serótipo Ogawa para Inaba, o que a torna mais rara.

As ilhas de patogenicidade também são cruciais para a patogenicidade nestes genes e caracterizam-se por longos fragmentos de DNA que ajudam na produção de toxinas, facilitam a colonização no intestino, e contribuem para a melhoria de patogenicidade da bactéria *V. cholera*. Até ao momento, existem 4 ilhas de patogenicidade de *V. cholera*: VPI-1, VPI-2, VSP-1, e VSP-2. Tanto a VSP-1 e a VSP-2 se encontram presentes na atual pandemia e apenas contribuem para a melhoria da patogenicidade. Nas restantes pandemias, a mais detetada foi a VPI-1.

A estirpe O1 da bactéria *Vibrio cholerae*, para além da distinção em serogrupos e serotipos, divide-se nos seguintes biótipos: clássico, El Tor e El Tor alterado ^[105]. A principal diferença encontrada entre os serogrupos está na sequência genómica no *ctxB*, que codifica a subunidade B da CT, onde as bases nas posições 115 e 203 são citosinas, no clássico, e timinas, no caso do El Tor ^[106]. Isto acontece devido à presença de ilhas de patogenicidade distintas, pois geralmente o biótipo O1 clássico possui maioritariamente VPI-1 e VPI-2, enquanto o O1 El Tor tem presente uma combinação de todas estas, mas predominantemente de VSP-1 e VSP-2, conferindo diferentes virulências. Esta mudança traduz-se numa maior eficiência de transmissão entre hospedeiros, para além do aumento na capacidade de sobrevivência no meio ambiente e no intestino humano e de portadores assintomáticos da doença ^[105]. Em relação ao El Tor alterado, surgiu mais recentemente, e possui características fenóticas e genóticas de ambos os biótipos ^[99]. Ultimamente, esta estirpe tem sido cada vez mais encontrada nos doentes afetados por *V. cholerae*, o que se deve à grande capacidade de mutação e evolução desta bactéria como já visto anteriormente pelas diferenças genómicas quer nos serogrupos, serotipos ou biótipos. Esta aquisição torna um processo alarmante pela facilidade na aquisição de resistência aos antibióticos devido à presença do elemento integrador e conjugativo SXT (SXT ICE) nestas estirpes. O SXT ICE é um portador de múltiplos genes de resistência a antibióticos que conferem resistência ao sulfametoxazol, trimetoprim e estreptomicina ^[98,99].

A capacidade de infeção depende altamente da imunidade do hospedeiro, daí ser extremamente importante a vacinação contra a cólera, de forma a garantir a imunidade adaptativa e diminuir a sua suscetibilidade, para além de outros fatores inerentes ao hospedeiro que possam influenciar. Por exemplo, o fenótipo O do grupo sanguíneo está associado a um menor risco de infeção por *V. cholerae* por afetar a capacidade de ligação dos agentes patogénicos ao hospedeiro e, sendo assim, modificar a sua suscetibilidade. Apesar disso, o fenótipo O também está relacionado com o aparecimento de sintomas mais graves, o que exige uma maior capacidade de reidratação e hospitalização. Não há indícios de que a malnutrição seja um fator determinante para a suscetibilidade do hospedeiro, mas a deficiência em vitamina A, por conferir imunidade das mucosas,

é um fator determinante neste aspecto. Portanto, as características fisiológicas e económicas estão relacionadas com a suscetibilidade do indivíduo à infeção, pelo que se torna necessário ter em atenção estes fatores, assim como uma maior investigação neste âmbito ^[93].

4.3 Diagnóstico, possíveis tratamentos e profilaxia

Antes demais, é fundamental identificar e diferenciar a infeção em causa, já que inúmeros vírus e bactérias causam igualmente diarreia aquosa severa como a cólera. Após a avaliação e confirmação da infeção por *V. cholerae* através de isolamento do microrganismo e posteriormente os resultados dos testes rápidos e, por vezes, de ensaios clínicos, é possível avaliar qual a terapia mais adequada^[98,107].

Devido à grande perda de água e sais pela diarreia aquosa severa, a primeira linha de tratamento é a reposição de sais para reverter a desidratação. Os métodos mais utilizados são a solução de reidratação oral ou fluidos intravenosos, no caso de desidratação severa. Visto que no caso da solução oral não é necessário a administração e supervisão de um profissional de saúde, este método é mais favorável e preferencialmente escolhido ^[107]. As formulações orais são constituídas por misturas simples de sais e glucose em concentrações que promovam a absorção do líquido intestinal e mantenham a hidratação. A reidratação deve ser iniciada o mais brevemente possível de forma a melhorar o prognóstico da doença. Apesar disso, é de reforçar que estes métodos apesar de eficazes na resolução da desidratação não ajudam no alívio dos sintomas ou eliminam a *V. cholerae*, como é o caso dos antibióticos. Os antibióticos apenas são considerados uma vez quando controlados os vômitos e a diarreia, no entanto, o crescimento da resistência aos antibióticos, em particular da azitromicina, uma das terapêuticas mais utilizadas, é uma preocupação e compromete o sucesso do tratamento por esta via^[108].

Segundo a OMS (Organização Mundial da Saúde), a vacinação é uma estratégia complementar que requer campanhas de sensibilização, principalmente nas zonas de risco, e a implementação de medidas sanitárias para a sua efetividade. As vacinas orais atualmente são as mais recomendadas.

5. Histórico de vacinação contra a cólera

A primeira vacina desenvolvida contra a cólera foi criada no ano de 1855 por Jaume Ferran, consistia em bactérias vivas atenuadas e foi utilizada em campanhas de vacinação em território espanhol.

Em 1893 os investigadores Sawtschenko e Sabolotny desenvolveram a primeira vacina oral contra a cólera através da ingestão oral de *V. cholerae* cultivado em ágar e morto por aquecimento. Após a ingestão da vacina, permaneceram assintomáticos. No entanto, desde essa descoberta surgiram certas dúvidas quanto à possibilidade de utilização massiva de vacinas orais contra a cólera devido à

necessidade de múltiplas aplicações ^[109]. Apenas a partir da década de 1980 é que surgiram novas possibilidades de vacinação oral, principalmente inativadas, capazes de superar as vacinas parentéricas devido ao aumento do conhecimento acerca do funcionamento da imunidade do trato gastrointestinal. Desde então, vários ensaios têm sido centrados na descoberta de novas possibilidades de vacinação oral contra a cólera dado as suas vantagens ^[109].

6. Vacina oral viva atenuada contra a cólera

Desde a década de 1990 que o desenvolvimento de vacinas orais vivas contra a cólera tem sido uma prioridade nos estudos pré-clínicos e clínicos devido à sua possibilidade de esquema de imunização em dose única, dado que a vacinação oral com partículas mortas não garante a proteção duradoura, apesar da sua maior segurança. Contudo, é necessário ter em atenção a possibilidade de reversão toxigénica nas vacinas orais vivas, o que as torna menos seguras ^[95].

Esta vacina tem sido até então testada em grande escala para comprovação da sua eficácia e segurança. Atualmente, está aprovada a sua comercialização desde 2020 tanto na Europa ^[110], pela EMA, como desde 2016 nos Estados Unidos da América, pela FDA ^[111].

6.1 Características gerais

A vacina oral viva atenuada comercializada sob o nome de Vaxchora® contém em cada dose 4×10^8 a 2×10^9 células viáveis de *V. cholerae* vivas de serogrupo O1, serotipo Inaba, biótipo clássico, na forma de estirpe atenuada CVD 103-HgR, produzida através da tecnologia de ADN recombinante ^[110-112]. Esta estirpe é constituída apenas pela sintetização da subunidade B da CT, não tóxica e imunogénica, e pela eliminação da subunidade A1 da CT que tem atividade toxigénica, o que promove a imunização contra a *V. cholerae* de serogrupo O1 ^[112]. O seu mecanismo de ação acontece através da replicação das bactérias da cólera vivas atenuadas no trato gastrointestinal do recetor onde há a indução de respostas por parte dos anticorpos vibriocidas séricos e das células B de memória. Todavia, ainda não foram determinados quais os mecanismos imunitários que conferem a proteção contra a cólera, mas os ensaios clínicos registam um aumento em quatro vezes ou superior de anticorpos vibriocidas séricos em 10 dias após a administração de vacina oral viva atenuada num estudo de exposição humana indicam a sua proteção ^[110,113].

De acordo com a EMA, a toma da vacina pode ser efetuada a partir dos 2 anos de idade ^[113]. Durante a gravidez a sua utilização é contra-indicada por ainda não existirem estudos suficientes que demonstrem a sua segurança, portanto, só deve ser administrada após a avaliação de risco-benefício. Apesar de até ao momento não ser demonstrada a excreção da vacina através do leite materno, é igualmente desaconselhada a sua toma por não se conseguir excluir o risco para o lactente ^[110,111].

Cada cartonagem contém um conjunto de duas saquetas, em que uma saqueta inclui a substância ativa - 2g de pó para suspensão oral, de cor branca a bege - e outra contém a solução tampão - 4,5g de pó efervescente, de cor branca a esbranquiçada. Relativamente à sua conservação, é aconselhado manter no frigorífico, entre 2 a 8°C^[110,111]. No caso de crianças entre 2 e 6 anos é necessário o descarte de mais de metade da solução tampão, antes da adição da substância ativa, e acrescentar cerca de 1g de *Stevia* ou 4g de sacarose de forma a criança ingerir a totalidade da vacina^[113].

Relativamente à preparação da vacina oral, primeiramente, mistura-se o conteúdo da saqueta 1 (solução tampão) num copo com 100 mL de água potável sem gás engarrafada, fria ou com temperatura menor ou igual a 25°C. Seguidamente, adiciona-se o conteúdo da saqueta 2 (substância ativa) e agita-se a mistura no mínimo durante 30 segundos. No final, deve obter-se uma suspensão ligeiramente turva com algumas partículas brancas. Após a sua reconstituição, deve ser administrada dentro de 15 minutos e beber todo o conteúdo do copo. Nos 60 minutos anteriores e seguintes à ingestão oral da vacina deve evitar-se comer e beber. A sua toma deve ser realizada pelo menos 10 dias antes da potencial exposição à bactéria *V. cholerae* O1^[110,111].

7. Eficácia e perfil de segurança contra a exposição da cólera

Devido à vacina oral viva atenuada contra a cólera ser constituída por células viáveis de *V. cholerae*, esta vacina possui uma probabilidade superior de provocar efeitos adversos devido à sua virulência parcial, no entanto, é capaz de conferir uma maior imunoproteção^[114].

De modo a avaliar a eficácia, um estudo randomizado, duplamente cego, com *V. cholerae* controlado por placebo realizado em 197 indivíduos saudáveis entre os 18 e 45 anos, em que foram selecionados aleatoriamente para a administração de *V. cholerae* viva 10 dias após a vacinação ou 3 meses após a vacinação. O resultado apresentado, em relação à eficácia na manifestação de diarreia moderada a severa, foi de 90,3% em relação ao grupo que foi submetido ao contacto com *V. cholerae* 10 dias depois da vacinação, e 79,5% no caso do grupo em que apenas foi sujeito o contacto com a bactéria após 3 meses da vacinação.

A seroconversão avalia a proteção contra a cólera após a vacinação, tendo sido definida como a presença do aumento em quatro vezes ou mais superior de anticorpos vibriocidas séricos até 10 dias após a vacinação. Quanto à avaliação desta, foram observadas taxas de 94% e 88%, 10 dias e 90 dias após a vacinação, respetivamente.

É geralmente uma vacina bem tolerada, sendo que as reações adversas mais frequentemente destacadas são o cansaço (31,3%), dor de cabeça (28,9%), dor abdominal (18,7%), náuseas ou vómitos (18,3%) e falta de apetite (16,5%). Na população pediátrica, as reações adversas mais comuns são a dor de cabeça, fadiga, dor abdominal, vómitos, falta de apetite e pirexia, com uma

maior prevalência nesta faixa etária em relação aos adultos. As contraindicações constam em indivíduos com hipersensibilidade a qualquer um dos excipientes ou alguma reação alérgica pela ingestão anterior à vacina oral viva atenuada contra a cólera. Além disso, a população imunossuprimida também se encontra contraindicada o seu uso pela possibilidade de reações adversas^[110,113].

É de referir a importância do modo de preparação para a garantia de eficácia da vacina, como é o caso da água utilizada na mistura das saquetas. Os ensaios clínicos demonstram que a administração deve ser realizada com água engarrafada fria de modo a garantir a sua segurança e eficácia^[110,111,114].

Até ao momento, ainda não faz parte da vacinação pré-qualificada pela OMS para o combate da cólera nos países em desenvolvimento^[115]. Apesar disso, é atualmente a única vacina oral viva atenuada contra a cólera aprovada para comercialização^[97].

8. Intervenção Farmacêutica

A vacina oral viva atenuada contra a cólera em Portugal pode ser adquirida em qualquer Farmácia Comunitária e requer uma prescrição médica para o seu levantamento, sendo que no momento da sua dispensa, é de alertar os possíveis efeitos adversos, na população adulta e pediátrica, assim como qual o modo correto de preparação, administração e o intervalo de tempo a ser realizado^[110]. Além disso, caso seja esse o caso, devemos incentivar a participação na Consulta do Viajante para tomar conhecimento acerca dos comportamentos e prevenções a ter em prática antes e depois da viagem, sempre de acordo com o destino, do estilo de viagem e do viajante^[116].

Apesar da última pandemia de cólera em Portugal ter terminado em 1974, há cerca de 50 anos^[117], é necessário um esforço mútuo constante para que este resultado se mantenha ao longo dos anos. Para isso, o profissional de saúde tem de dedicar-se à divulgação de práticas profiláticas, principalmente no caso de turismo a países endémicos de cólera, de forma a evitar a propagação desta pandemia.

9. Conclusão

Muitos dos casos de cólera nos países em desenvolvimento não são reportados para não prejudicar o turismo, única fonte de rendimento em muitos destes, o que se torna numa ameaça à saúde pública. Por esse motivo, é recomendado a vacinação contra a cólera antes de viagens a países endémicos para prevenir a contaminação e a proliferação pelo resto dos continentes.

A vacinação oral contra a cólera permite a possibilidade de imunoproteção contra a doença de forma rápida, segura e eficaz, pelo que a vacina viva oral atenuada não é exceção. A capacidade superior de produção em escala em relação à administração parentérica, para além da possibilidade de

administração sem a supervisão de um profissional de saúde e de ser indolor, torna-se num conjunto de fatores favoráveis à vacinação oral. Uma das maiores vantagens da vacina oral viva atenuada é o seu aconselhamento na população pediátrica, o que cria uma maior adesão. Estas características também são importantes no caso dos países em desenvolvimento por não necessitarem de investimento em profissionais de saúde capacitados para a administração de vacinas, requererem uma única administração e pelo próprio baixo custo da vacina. No entanto, é de reforçar que ainda não há estudos suficientes no que toca à durabilidade da imunoproteção conferida pela vacina pelo que se torna crucial a realização de mais estudos para averiguar a possibilidade de inclusão nos planos de vacinação.

Posto isto, a implementação de medidas profiláticas contra a cólera em todo o mundo, como o acesso à água limpa e saneamento, mas principalmente nos países em desenvolvimento, é essencial para a sua erradicação, para além da escolha no uso de vacinas orais de dose única pelas suas vantagens em relação às parentéricas, como é o caso recente da vacina oral viva atenuada.

Conclusão global

Durante os 6 meses de realização do Estágio Curricular, tive a possibilidade de encarar a realidade da profissão farmacêutica em duas áreas bastante relevantes neste setor: Farmácia Hospitalar e Farmácia Comunitária.

Com o programa ERASMUS+, além do contacto com outras culturas, através do acompanhamento e participação do trabalho em *Klinička bolnica "Sveti Duh"*, obtive novas perspetivas acerca desta área e o importante papel do farmacêutico neste meio. Tanto na contribuição para o bom funcionamento do Hospital, como na garantia de um bom tratamento ao utente. Além disso, a proximidade com um sistema de saúde diferente do português foi uma experiência bastante enriquecedora a todos os níveis.

Relativamente ao período de estágio em Farmácia Comunitária, que teve lugar na Farmácia do Dragão, tive a oportunidade de encarar a realidade do farmacêutico comunitário e o nível de exigência que é necessário ter principalmente durante os atendimentos. A necessidade de adaptação de discurso, a rápida procura de soluções, são alguns dos desafios encarados ao balcão. Tudo isto contribuiu para uma melhor compreensão do que é ser um bom farmacêutico.

O desenvolvimento dos dois temas permitiu uma constante procura pela aquisição de novos conhecimentos cruciais para o meu desenvolvimento, acima de tudo, profissional. Visto que para nos tornarmos cada vez é necessário estar sempre numa aprendizagem incessante.

O período de estágio permitiu um desenvolvimento pessoal enquanto futura profissional de saúde, devido ao contacto direto com diferentes áreas da profissão farmacêutica que até agora não tinha sido possível. Esta aprendizagem foi um ponto fulcral para valorizar a secção farmacêutica e a sua importância no bem-estar da sociedade.

Bibliografia

- [1] Dzakula, Aleksandar; Vočanec, Dorja; Banadinovic, Maja; Vajagic, Maja; Lončarek, Karmen; Lukačević Lovrenčić, Iva; Radin, Dagmar; Rechel, Bernd; (2021) *Croatia: Health System Review. Health systems in transition*, 23 (2). pp. 1-146. ISSN 1817-6119 <https://researchonline.lshtm.ac.uk/id/eprint/4667434>;
- [2] *Ljekarna Kliničke Bolnice 'Sveti Duh' - KBSD*. Disponível em: <https://www.kbsd.hr/ljekarna/>. Consultado a: 04/2024;
- [3] RCM Fauldexato 25 mg/ml solução injetável;
- [4] Abdi, F., Mohammadi, S. S., & Falavarjani, K. G. (2021). Intravitreal methotrexate. *Journal of Ophthalmic and Vision Research*. <https://doi.org/10.18502/jovr.v16i4.9756>;
- [5] Council of Europe. European Pharmacopoeia. 10th ed. vol 1. Strasbourg: Council of Europe;
- [6] Ahmed, H., James, A., & Enghelberg, M. (2022). Successful use of intravitreal bevacizumab and methotrexate in a case of neovascularization of the iris and pseudohypopyon secondary to recurrent diffuse large B-Cell lymphoma. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.22578>;
- [7] Fishburne, B. C., Wilson, D. J., Rosenbaum, J. T., & Neuwelt, E. A. (1997). Intravitreal methotrexate as an adjunctive treatment of intraocular lymphoma. *Archives of Ophthalmology*, 115(9), 1152. <https://doi.org/10.1001/archopht.1997.01100160322009>;
- [8] Saeed A, Qahtani A, Sinjab MM, Khalid Mohammed Alyahya. Extemporaneous Ophthalmic Preparations. Springer Nature; 2020;
- [9] Nissen, K. B., Jorgensen, L. B., Berg, D. L., & Andersen, G. (2017). Stability study of methotrexate in 0.9% sodium chloride injection and 5% dextrose injection with limit tests for impurities. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 74(9), e211–e223. <https://doi.org/10.2146/ajhp150818>;
- [10] World Health Organization: WHO. (2023, Novembro 21). *Antimicrobial resistance*. [Online] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>. Consultado em: 09/2024;
- [11] *Ação da UE em matéria de resistência aos antimicrobianos*. Public Health. [Online] Disponível em: https://health.ec.europa.eu/antimicrobial-resistance/eu-action-antimicrobial-resistance_pt. Consultado em: 09/2024;
- [12] Meštrović, T., Ikuta, K. S., Swetschinski, L., Gray, A., Robles Aguilar, G., Han, C., Wool, E., Gershberg Hayoon, A., Murray, C. J., & Naghavi, M. (2023). The burden of bacterial antimicrobial

- resistance in Croatia in 2019: a country-level systematic analysis. *Croatian medical journal*, 64(4), 272–283. <https://doi.org/10.3325/cmj.2023.64.272>;
- [13] Alshantti, A., Ahmed, Z., Robertson, S., Aboumarzouk, O., & Alshantti, A. (2020). Intravenous iron versus oral iron in anemia management for perioperative patients: A systemic review and meta-analysis. *Journal of Applied Hematology*, 11(4), 184. https://doi.org/10.4103/joah.joah_76_20;
- [14] Tokalić, R., Vidak, M., Buljan, I., & Marušić, A. (2018). Reporting quality of European and Croatian health practice guidelines according to the RIGHT reporting checklist. *Implementation science : IS*, 13(1), 135. <https://doi.org/10.1186/s13012-018-0828-4>;
- [15] Geisser, P., & Burckhardt, S. (2011). The pharmacokinetics and pharmacodynamics of iron preparations. *Pharmaceutics*, 3(1), 12–33. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics3010012>;
- [16] Stahl-Gugger, A., de Godoi Rezende Costa Molino, C., Wieczorek, M., Chocano-Bedoya, P. O., Abderhalden, L. A., Schaer, D. J., Spahn, D. R., Orav, E. J., Vellas, B., da Silva, J. A. P., Kressig, R. W., Egli, A., Bischoff-Ferrari, H. A., & DO-HEALTH Research Group (2022). Prevalence and incidence of iron deficiency in European community-dwelling older adults: an observational analysis of the DO-HEALTH trial. *Aging clinical and experimental research*, 34(9), 2205–2215. <https://doi.org/10.1007/s40520-022-02093-0>;
- [17] Lucas, S., & Garg, M. (2024). Intravenous iron: an update. *Internal medicine journal*, 54(1), 26–34. <https://doi.org/10.1111/imj.16184>;
- [18] Iolascon, A., Andolfo, I., Russo, R., Sanchez, M., Busti, F., Swinkels, D., Aguilar Martinez, P., Bou-Fakhredin, R., Muckenthaler, M. U., Unal, S., Porto, G., Ganz, T., Kattamis, A., De Franceschi, L., Cappellini, M. D., Munro, M. G., Taher, A., & from EHA-SWG Red Cell and Iron (2024). Recommendations for diagnosis, treatment, and prevention of iron deficiency and iron deficiency anemia. *HemaSphere*, 8(7), e108. <https://doi.org/10.1002/hem3.108>;
- [19] Food & Nutrition Action in Health Systems (AHS). (2024, March 5). *Guideline on haemoglobin cutoffs to define anaemia in individuals and populations*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240088542>;
- [20] Alshantti, A., Ahmed, Z., Robertson, S., Aboumarzouk, O., & Alshantti, A. (2020). Intravenous iron versus oral iron in anemia management for perioperative patients: A systemic review and meta-analysis. *Journal of Applied Hematology*, 11(4), 184. https://doi.org/10.4103/joah.joah_76_20;
- [21] Direção Geral de Saúde. Norma nº 030/2013 atualizada a 09/04/2015. *Abordagem, Diagnóstico e Tratamento da Ferropénia no Adulto - Portal das Normas Clínicas*. (2013, December 31). [Online] Disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/2013/12/31/abordagem-diagnostico-e-tratamento-da-ferropenia-no-adulto/>. Consultado em: 05/2024;

- [22] Sanofi. *Ferrlecit®*. [Online] Disponível em: <https://www.sanofi.com/en/canada/products/prescription-products/ferrlecit>. Consultado em: 05/2024;
- [23] *Treatment of iron deficiency in patients on dialysis - UpToDate*. UpToDate. [Online] Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-iron-deficiency-in-patients-on-dialysis?search=ferrlecit&source=search_result&selectedTitle=2%7E11&usage_type=default&display_rank=2. Consultado em: 09/2024;
- [24] Avila, H. G., Sandon, L., Anes, P. E., Meli, S. A., Giboin, G. A., Pérez, V. M., & Periago, M. V. (2023). Environmental *Toxocara* spp. presence in crowded squares and public parks from San Juan Province, Argentina: A call for a “One Health” approach. *Frontiers in Medicine*, 10. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1102396>;
- [25] Mizgajska-Wiktor, H., Jarosz, W., Fogt-Wyrwas, R., & Drzewiecka, A. (2016). Distribution and dynamics of soil contamination with *Toxocara canis* and *Toxocara cati* eggs in Poland and prevention measures proposed after 20 years of study. *Veterinary Parasitology*, 234, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.12.011>;
- [26] Bowman, D. D. (2020). History of *Toxocara* and the associated larva migrans. *Advances in Parasitology/Advances in Parasitology*, 17–38. <https://doi.org/10.1016/bs.apar.2020.01.037>;
- [27] Schnieder, T., Laabs, E., & Welz, C. (2010). Larval development of *Toxocara canis* in dogs. *Veterinary Parasitology*, 175(3–4), 193–206. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.10.027>;
- [28] Strube, C., Heuer, L., & Janecek, E. (2012). *Toxocara* spp. infections in paratenic hosts. *Veterinary Parasitology*, 193(4), 375–389. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.12.033>;
- [29] Rubinsky-Elefant, G., Hirata, C. E., Yamamoto, J. H., & Ferreira, M. U. (2010). Human toxocariasis: diagnosis, worldwide seroprevalences and clinical expression of the systemic and ocular forms. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 104(1), 3–23. <https://doi.org/10.1179/136485910x12607012373957>;
- [30] Yuan, Y., Zhao, Q., Suo, X., Liu, X., & Hao, Z. (2024). Anthelmintic efficacy of nitazoxanide in dogs naturally infected with *Toxocara canis*. *Parasitology Research*, 123(3). <https://doi.org/10.1007/s00436-024-08168-3>;
- [31] Overgaauw, P. A., & Van Knapen, F. (2012). Veterinary and public health aspects of *Toxocara* spp. *Veterinary Parasitology*, 193(4), 398–403. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.12.035>;
- [32] Fakhri, Y., Gasser, R., Rostami, A., Fan, C., Ghasemi, S., Javanian, M., Bayani, M., Armoon, B., & Moradi, B. (2018). *Toxocara* eggs in public places worldwide - A systematic review and meta-analysis. *Environmental Pollution*, 242, 1467–1475. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.07.087>;

- [33] Silva, V., Silva, J., Gonçalves, M., Brandão, C., & Brito, N. V. E. (2020). Epidemiological survey on intestinal helminths of stray dogs in Guimarães, Portugal. *Journal of Parasitic Diseases*, 44(4), 869–876. <https://doi.org/10.1007/s12639-020-01252-2>;
- [34] ESCCAP. *Guidelines*. [Online] Disponível em: <https://www.esccap.org/guidelines/gl1/> (Consultado em 07/2024);
- [35] *History of HIV/AIDS* (2023) CANFAR. [Online] Disponível em: <https://canfar.com/awareness/about-hiv-aids/history-of-hiv-aids/>. Consultado em: 08/2024;
- [36] FDA approves first drug for reducing the risk of sexually acquired HIV infection. HIV.gov. [Online] Disponível em: <https://www.hiv.gov/blog/fda-approves-first-drug-for-reducing-the-risk-of-sexually-acquired-hiv-infection>. Consultado em: 08/2024;
- [37] Já está disponível prescrição eletrónica da prep. SPMS. [Online] Disponível em: <https://www.spms.min-saude.pt/2024/07/ja-esta-disponivel-prescricao-eletronica-da-prep/>. Consultado em: 08/2024;
- [38] *Human immunodeficiency virus (HIV): Concise medical knowledge* (2023) Lecturio. [Online] Disponível em: <https://www.lecturio.com/concepts/retroviridae-hiv/>. Consultado em: 08/2024;
- [39] German Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut), Subgroup ‘Assessment of Pathogens Transmissible by Blood’ (2016). Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Transfusion medicine and hemotherapy : offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft fur Transfusionsmedizin und Immunhamatologie*, 43(3), 203–222. <https://doi.org/10.1159/000445852>;
- [40] Engelman, A., & Cherepanov, P. (2012). The structural biology of HIV-1: mechanistic and therapeutic insights. *Nature reviews. Microbiology*, 10(4), 279–290. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2747>;
- [41] Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). SNS24. [Online] Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/vih/#como-e-transmitido> (Consultado a: 11 de Agosto de 2024);
- [42] Da República, D. (2023, Dezembro 4). *Portaria n.º 402/2023*. DR. [Online]. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/402-2023-225125606>;
- [43] Norma No 001-2024 Profilaxia de Pré-Exposição ao vih de 22-03-2024 (2024) Direção-Geral da Saúde. [Online] Disponível em: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-001-2024-profilaxia-de-pre-exposicao-ao-vih-de-22-03-2024-.aspx> (Consultado a: 7 de Agosto de 2024);
- [44] RCM Emtricitabina + Tenofovir Mylan 200 mg + 245 mg comprimidos revestidos por película;

- [45] Hiv/Aids. (2019, July 25). *What's the 2+1+1? Event-driven oral pre-exposure prophylaxis to prevent HIV for men who have sex with men: Update to WHO's recommendation on oral PrEP*. <https://www.who.int/publications/i/item/what-s-the-2-1-1-event-driven-oral-pre-exposure-prophylaxis-to-prevent-hiv-for-men-who-have-sex-with-men>;
- [46] Ordem dos farmacêuticos. *Fluxograma de Dispensa PrEP*, [Online] Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/> Consultado em: 08/2024;
- [47] *Pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in Europe and Central Asia – Monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2023 progress report*. (2024, April 16). European Centre for Disease Prevention and Control. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hiv-pre-exposure-prophylaxis-prevention-dublin-declaration-2023>;
- [48] Lear, W., Kessler, E., Solish, N., & Glaser, D. A. (2007). An epidemiological study of hyperhidrosis. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 33(1 Spec No.), S69–S75. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2006.32334.x>;
- [49] RCM Toloxim 100 mg comprimido;
- [50] *Carbamazepine and mebendazole Interactions*. Drugs.com. [Online] Disponível em: <https://www.drugs.com/drug-interactions/carbamazepine-with-mebendazole-497-0-1535-0.html?professional=1>. Consultado em: 08/2024;
- [51] Carbamazepina Generis 200 mg comprimidos de libertação prolongada;
- [52] Flynn, S., & Babi, M. A. (2017). Anticonvulsants. In *Elsevier eBooks* (pp. 176–192). <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-39307-2.00012-6>;
- [53] Verrotti, A., Manco, R., Matricardi, S., Franzoni, E., & Chiarelli, F. (2007). Antiepileptic drugs and visual function. *Pediatric Neurology*, 36(6), 353–360. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2007.03.001>;
- [54] *Teratogenesis, perinatal, and neurodevelopmental outcomes after in utero exposure to antiseizure medication | Neurology*. Neurology. [Online] Disponível em: <https://www.neurology.org/doi/pdf/10.1212/WNL.0000000000209279>. Consultado em: 08/2024;
- [55] Perdani, R. R. W., Arozal, W., Mangunatmadja, I., Kaswandani, N., Handryastuti, S., Medise, B. E., Hardi, H., Thandavarayan, R. A., & Oswari, H. (2023). The efficacy and safety of first-line anti-seizure medications as substitution therapy for children with drug-resistant epilepsy: a randomized controlled trial protocol. *Frontiers in Neurology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1237183>;

- [56] *Mebendazole: Uses, interactions, mechanism of action* | *DrugBank Online*. DrugBank. [Online] Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00643>. Consultado em: 08/2024;
- [57] PubChem. *Mebendazole*. PubChem. [Online] Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Mebendazole#section=3D-Conformer>. Consultado em: 08/2024;
- [58] Mebendazole and flubendazole. (2015). In *Elsevier eBooks* (pp. 776–778). [Online] Disponível em: <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-53717-1.01022-2>. Consultado em: 08/2024;
- [59] Romo, M. L., Carpio, A., & Kelvin, E. A. (2014). Routine drug and food interactions during antihelminthic treatment of neurocysticercosis: A reason for the variable efficacy of albendazole and praziquantel? *The Journal of Clinical Pharmacology*, 54(4), 361–367. <https://doi.org/10.1002/jcph.269>;
- [60] Pawluk, S. A., Roels, C. A., Wilby, K. J., & Ensom, M. H. H. (2015). A Review of Pharmacokinetic Drug–Drug Interactions with the Anthelmintic Medications Albendazole and Mebendazole. *Clinical Pharmacokinetics*, 54(4), 371–383. <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0243-9>;
- [61] Brackenrich, J., & Fagg, C. (2022, October 3). *Hyperhidrosis*. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459227/>
- [62] Lowe, N., Naumann, M., & Eadie, N. (2023). Treatment of hyperhidrosis with Botox (onabotulinumtoxinA): Development, insights, and impact. *Medicine*, 102(S1), e32764. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032764>;
- [63] Shayesteh, A., Janlert, U., Brulin, C., Boman, J., & Nylander, E. (2016). Prevalence and Characteristics of Hyperhidrosis in Sweden: A Cross-Sectional Study in the General population. *Dermatology*, 232(5), 586–591. <https://doi.org/10.1159/000448032>;
- [64] Romero, F. R., Haddad, G. R., Miot, H. A., & Cataneo, D. C. (2016). Palmar hyperhidrosis: clinical, pathophysiological, diagnostic and therapeutic aspects. *Anais Brasileiros De Dermatologia*, 91(6), 716–725. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20165358>;
- [65] Walling, H. W., & Swick, B. L. (2011). Treatment options for hyperhidrosis. *American Journal of Clinical Dermatology*, 12(5), 285–295. <https://doi.org/10.2165/11587870-000000000-00000>;
- [66] Moraites, E., Vaughn, O. A., & Hill, S. (2014). Incidence and prevalence of hyperhidrosis. *Dermatologic Clinics*, 32(4), 457–465. <https://doi.org/10.1016/j.det.2014.06.006>;
- [67] Schick, C. H. (2016). Pathophysiology of hyperhidrosis. *Deleted Journal*, 26(4), 389–393. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2016.06.002>;

- [68] Atkins, J. L., & Butler, P. E. M. (2002). Hyperhidrosis: A review of Current management. *Plastic & Reconstructive Surgery*, 110(1), 222–228. <https://doi.org/10.1097/00006534-200207000-00039>;
- [69] Attallah, H. S., El-Gilany, A., Youssef, Y. E. B., Abdelshaheed, M. E., & Sharaf, E. F. A. (2022). Efficacy, safety and quality of life of oxybutynin versus aluminum chloride hexahydrate in treating primary palmar hyperhidrosis. *Indian Journal of Dermatology*, 67(3), 222–227. https://doi.org/10.4103/ijd.ijd_799_20;
- [70] Arora, G., Kassir, M., Patil, A., Sadeghi, P., Gold, M. H., Adatto, M., Grabbe, S., & Goldust, M. (2021). Treatment of Axillary hyperhidrosis. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 21(1), 62–70. <https://doi.org/10.1111/jocd.14378>;
- [71] *Hiperidrose*. Ordem Dos Farmacêuticos. [Online] Disponível em: <https://ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/e-publicacoes/hiperidrose/>;
- [72] Campanati, A., Gregoriou, S., Consales, V., Rizzetto, G., Bobyr, I., Diotallevi, F., Martina, E., Kontochristopoulos, G., Platsidaki, E., & Offidani, A. (2020). Combined treatment of palmar hyperhidrosis with botulinum toxin type A and oxybutynin chloride: Results of a clinical, multicenter, prospective study. *Dermatologic Therapy*, 33(6). <https://doi.org/10.1111/dth.14039>;
- [73] Klein, A. W. (2004). Contraindications and complications with the use of botulinum toxin. *Clinics in Dermatology*, 22(1), 66–75. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2003.12.026>
- [74] Research, C. F. D. E. A. (2024, September 18). *Drug trials snapshots: SOFDRA*. U.S. Food And Drug Administration. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-sofdra>;
- [75] Paik, J. (2020). Sofpironium bromide: first approval. *Drugs*, 80(18), 1981–1986. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01438-1>;
- [76] El-Samahy, M., Mouffokes, A., Badawy, M. M., Amro, S., Fayad, T., & Abdelwahab, O. A. (2023). Safety and efficacy of oxybutynin in patients with hyperhidrosis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Dermatological Research*, 315(8), 2215–2226. <https://doi.org/10.1007/s00403-023-02587-5>;
- [77] Arisco, A. M., Brantly, E. K., & Kraus, S. R. (2009). Oxybutynin extended release for the management of overactive bladder: a clinical review. *Drug Design Development and Therapy*, 151. <https://doi.org/10.2147/dddt.s3370>;
- [78] Kennelly M. J. (2010). A comparative review of oxybutynin chloride formulations: pharmacokinetics and therapeutic efficacy in overactive bladder. *Reviews in urology*, 12(1), 12–19;

- [79] RCM Ditropan 5 mg Comprimidos;
- [80] Ditropan XL FDA label [Online] Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/020897s037lbl.pdf. Consultado a: 10/2024;
- [81] Diokno, A., & Ingber, M. (2006). Oxybutynin in detrusor overactivity. *Urologic Clinics of North America*, 33(4), 439–445. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2006.06.003>;
- [82] Othman, M. A., Ebrahim, S. A., & Elkholy, B. M. (2022). An Insight of Oxybutynin in hyperhidrosis: Mechanism of action and efficacy; review article. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 87(1), 1162–1164. <https://doi.org/10.21608/ejhm.2022.223151>;
- [83] Briatico, G., Pampera, R., Fulgione, E., Babino, G., Giorgio, C. M., D'Ambra, I., Caccavale, S., Longo, C., & Argenziano, G. (2021). Real-life experience with oral oxybutynin long-term continuous therapy in severe hyperhidrosis and systematic review of the literature. *Dermatologic Therapy*, 34(2). <https://doi.org/10.1111/dth.14832>;
- [84] Wolosker, N., Kauffman, P., De Campos, J. R. M., Faustino, C. B., Da Silva, M. F. A., Teivelis, M. P., & Puech-Leão, P. (2020). Long-term results of the treatment of primary hyperhidrosis with oxybutynin: follow-up of 1,658 cases. *International Journal of Dermatology*, 59(6), 709–715. <https://doi.org/10.1111/ijd.14872>;
- [85] Kamikava, D. Y. F., Wolosker, N., Da Silva, M. F. A., De Campos, J. R. M., & Puech-Leão, P. (2021). Symptoms of anxiety and depression in patients with primary hyperhidrosis and its association with the result of clinical treatment with oxybutynin. *Clinics*, 76, e2892. <https://doi.org/10.6061/clinics/2021/e2892>;
- [86] Delort, S., Marchi, E., & Corrêa, M. A. (2017). Oxybutynin as an alternative treatment for hyperhidrosis. *Anais Brasileiros De Dermatologia*, 92(2), 217–220. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.201755126>;
- [87] Da Silva Costa, A., Leão, L. E. V., Succì, J. E., Perfeito, J. a. J., Castelo, A. F., Rymkiewicz, E., & Marchetti, M. F. A. (2014). Randomized trial - oxybutynin for treatment of persistent plantar hyperhidrosis in women after sympathectomy. *Clinics*, 69(2), 101–105. [https://doi.org/10.6061/clinics/2014\(02\)05](https://doi.org/10.6061/clinics/2014(02)05);
- [88] Haider, A., & Solish, N. (2005). Focal hyperhidrosis: diagnosis and management. *Canadian Medical Association Journal*, 172(1), 69–75. <https://doi.org/10.1503/cmaj.1040708>;
- [89] Ana, O. A., Baos, V., Pedro, A. M., Vicente, P. L., Loreto, S. S., Ermengol, S. V., José, F. D. M., Pilar, A. a. M., Ramón, O. S., Ángel, H. R. M., Caterina, V. C., Isabel, B. P., & Federico, P. P.

(2008). *Protocolos de indicación farmacéutica y criterios de derivación al médico en síntomas menores*. Universidad De Granada. <https://digibug.ugr.es/handle/10481/33050>;

[90] *A brief history of vaccination*. (2024, Outubro 12). [Online] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/spotlight/history-of-vaccination/a-brief-history-of-vaccination>;

[91] Ordem Dos Farmacêuticos. *Administração de vacinas e medicamentos injetáveis por farmacêuticos - uma abordagem prática*. [Online] Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/outros-referenciais/administracao-de-vacinas-e-medicamentos-injetaveis-por-farmaceuticos-uma-abordagem-pratica/>;

[92] Han, X., Xu, P., & Ye, Q. (2021). Analysis of COVID-19 vaccines: Types, thoughts, and application. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 35(9). <https://doi.org/10.1002/jcla.23937>;

[93] Kwong, K. W., Xin, Y., Lai, N. C., Sung, J. C., Wu, K., Hamied, Y. K., Sze, E. T., & Lam, D. M. (2023). Oral vaccines: A better future of immunization. *Vaccines*, 11(7), 1232. <https://doi.org/10.3390/vaccines11071232>;

[94] Parker, E. P., Ramani, S., Lopman, B. A., Church, J. A., Iturriza-Gómara, M., Prendergast, A. J., & Grassly, N. C. (2017). Causes of impaired oral vaccine efficacy in developing countries. *Future Microbiology*, 13(1), 97–118. <https://doi.org/10.2217/fmb-2017-0128>;

[100] Kunisawa, J., Kurashima, Y., & Kiyono, H. (2011). Gut-associated lymphoid tissues for the development of oral vaccines. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(6), 523–530. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.07.003>;

[95] Zhang, Y., Li, M., Du, G., Chen, X., & Sun, X. (2021). Advanced oral vaccine delivery strategies for improving the immunity. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 177, 113928. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.113928>;

[96] Kirkeby, S., & Pedersen, A. M. L. (2018). Modifications of cholera toxin subunit B binding to human large intestinal epithelium. An immunohistochemical study. *Microbial Pathogenesis*, 124, 332–336. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.08.047>;

[97] Sit, B., Fakoya, B., & Waldor, M. K. (2022). Emerging concepts in cholera vaccine design. *Annual Review of Microbiology*, 76(1), 681–702. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-041320-033201>;

[98] Chowdhury, F., Ross, A. G., Islam, M. T., McMillan, N. a. J., & Qadri, F. (2022). Diagnosis, management, and future control of cholera. *Clinical Microbiology Reviews*, 35(3). <https://doi.org/10.1128/cmr.00211-21>;

- [99]_ Montero, D. A., Vidal, R. M., Velasco, J., George, S., Lucero, Y., Gómez, L. A., Carreño, L. J., García-Betancourt, R., & O’Ryan, M. (2023). *Vibrio cholerae*, classification, pathogenesis, immune response, and trends in vaccine development. *Frontiers in Medicine*, 10. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1155751>;
- [100]_ Deen, J., Mengel, M. A., & Clemens, J. D. (2019). Epidemiology of cholera. *Vaccine*, 38, A31–A40. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.07.078>;
- [101]_ *Multi-country outbreak of cholera, External situation report #19 - 18 October 2024*. (2024, Novembro 12). [Online] Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/multi-country-outbreak-of-cholera--external-situation-report--19---18-october-2024>;
- [102] *Communicable disease threats report, 21-27 September 2024, week 39*. (2024, September 27). European Centre for Disease Prevention and Control. [Online] Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/communicable-disease-threats-report-21-27-september-2024-week-39>. Consultado a: 10/2024;
- [103]_ *International Coordinating Group (ICG)*. (2024, November 1). <https://www.who.int/groups/icg/about>;
- [104] Kirkeby, S., & Pedersen, A. M. L. (2018). Modifications of cholera toxin subunit B binding to human large intestinal epithelium. An immunohistochemical study. *Microbial Pathogenesis*, 124, 332–336. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.08.047>;
- [105]_ Kirkeby, S., & Pedersen, A. M. L. (2018). Modifications of cholera toxin subunit B binding to human large intestinal epithelium. An immunohistochemical study. *Microbial Pathogenesis*, 124, 332–336. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.08.047>;
- [106]_ Son, M. S., Megli, C. J., Kovacikova, G., Qadri, F., & Taylor, R. K. (2011). Characterization of *Vibrio cholerae* O1 El Tor Biotype Variant Clinical Isolates from Bangladesh and Haiti, Including a Molecular Genetic Analysis of Virulence Genes. *Journal of Clinical Microbiology*, 49(11), 3739–3749. <https://doi.org/10.1128/jcm.01286-11>;
- [107] *Cholera Outbreak Response field manual | Cholera Outbreak Response Field Manual*. [Online] Disponível em: <https://www.choleraoutbreak.org/>. Consultado a: 10/2024;
- [108]_ Sousa, F. B. M., Nolêto, I. R. S. G., Chaves, L. S., Pacheco, G., Oliveira, A. P., Fonseca, M. M. V., & Medeiros, J. V. R. (2020). A comprehensive review of therapeutic approaches available for the treatment of cholera. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 72(12), 1715–1731. <https://doi.org/10.1111/jphp.13344>;

- [109] Lopez, A. L., Gonzales, M. L. A., Aldaba, J. G., & Nair, G. B. (2014). Killed oral cholera vaccines: history, development and implementation challenges. *Therapeutic Advances in Vaccines*, 2(5), 123–136. <https://doi.org/10.1177/2051013614537819>;
- [110] RCM Vaxchora pó efervescente e pó para suspensão oral;
- [111] Research, C. F. B. E. A. (2024, Junho 12). VAXCHORA. U.S. Food And Drug Administration. [Online] Disponível em: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/vaxchora>. Consultado a: 10/2024;
- [112] Chen, W. H., Cohen, M. B., Kirkpatrick, B. D., Brady, R. C., Galloway, D., Gurwith, M., Hall, R. H., Kessler, R. A., Lock, M., Haney, D., Lyon, C. E., Pasetti, M. F., Simon, J. K., Szabo, F., Tennant, S., & Levine, M. M. (2016). Single-dose Live Oral cholera vaccine CVD 103-HGR protects against human experimental infection With *Vibrio Cholera* EO1 EL TOR. *Clinical Infectious Diseases*, 62(11), 1329–1335. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw145>;
- [113] Vaxchora | European Medicines Agency (EMA). (2020, August 4). European Medicines Agency (EMA). [Online] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxchora>;
- [114] Duffin, R. P., Delbuono, M., Nishioka, K., Shabram, P., & Patel, A. A. (2021). CVD 103-HgR live, attenuated cholera vaccine strain viability in drinking waters from the US and Europe. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92182-3>;
- [115] Cholera. (2024, November 12). [Online] Disponível em: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/cholera>;
- [116] Consulta do Viajante. SNS24. [Online] Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/servico/consulta-do-viajante/>;
- [117] Blake, P. A., Rosenberg, M. L., Costa, J. B., Ferreira, P. S., Guimaraes, C. L., & Gangarosa, E. J. (1977). CHOLERA IN PORTUGAL, 1974. *American Journal of Epidemiology*, 105(4), 337–343. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a112391>.

Anexos

Appendix 1. Klinička bolnica "Sveti Duh" Patient File.

LJEKARNA - ZAHTEJVNICA ZA PRIPREMU CITOSTATSKE TERAPIJE

NARUČITELJ:

Klinika: KB „Sveti Duh“ – Klinika za očne bolesti	Ustrojstvena jedinica: Odjel za stražnji segment oka
---	--

PODACI O BOLESNIKU:

[REDACTED]	[REDACTED]	Dijagnoza: Difuzni non-Hodgkinov limfom velikih stanica
[REDACTED]	[REDACTED]	Doza po m ² :
[REDACTED]	ECOG	Razlog reducirane doze:

ZAHTEJEV:

Protokol terapije:	Redni broj ciklusa: 1
Prvi dan ciklusa: 19.03.2024	Dan u ciklusu: 3

HEMA TERAPIJE:

2/1/27-2024 ✓

Datum	Lijek	Doza	Infuzijska otopina	Način aplikacije	Farmaceut:	Sestra:
02.04.2024.	Metotreksat	400 mikro grama	0,1 ml	intravitrealno		

Datum i vrijeme narudžbe:
29.03.2024.

Potpis liječnika:

NAPOMENE I UPOZORENJA:

Anexo 2. Cronograma das Formações assistidas durante o estágio em Farmácia Comunitária.

Data	Entidade Promotora	Produto/Gama de Produtos
28/05	Gedeon Richter	Candidíases e Vulvovaginites
05/06	Bioderma	Protetores solares, after sun
06/06	ArkoPharma	ArkoCápsulas
11/06	Viatrix	Feridas
11/06	Hartmann	Tensiómetros
13/06	Laboratórios Vichy	Todos os produtos
20/06	Tilman	Todos os produtos
20/06	Piz Buin, Neutrogena	Protetores solares, after sun
12/07	Phytoderm	Todos os produtos
17/07	Formação Interna	Receituário
19/07	Aquilea	Digestão e Depuralina
23/07	Barral	Todos os produtos
30/07	Yfarma	Libifem e Organyd



Sabia que...

a Toxocaríase é uma infeção humana causada por larvas presentes no intestino dos cães e dos gatos?



Todos os anos nos Estados Unidos da América são reportados mais de 10 000 casos de Toxocaríase Humana.



É mais prevalente em crianças pelo contacto com solo contaminado, como nos parques infantis.

Então, como acontece a transmissão?

- Contaminação do solo;
- Ingestão de carne mal cozinhada;
- Presença no pelo dos animais.



Através da **ingestão de ovos infecciosos** de *Toxocara cani* ou *Toxocara cati*

Os ovos permanecem no meio ambiente?

Sim, principalmente no solo.

- Temperatura ideal é de **23°C a 35°C**;
- Evolução para **fase infecciosa** pode demorar entre **3 a vários meses**;
- Podem permanecer na sua **forma viável** no solo até cerca de **1 ano**;
- **Luminosidade direta** e **condições de seca** levam à **destruição** dos ovos;
- Países com **elevada humidade e precipitação** apresentam uma **maior probabilidade de infeções** por *Toxocara spp.*

Como é que se desenvolve?



Quais são as medidas de prevenção?

Medidas Farmacológicas:

- Desparasitação interna do animal de estimação, pelo menos, 4 vezes por ano;



Medidas Não Farmacológicas:

- Evitar o consumo de carne mal cozinhada;
- Apanhar os dejetos do animal de estimação;
- Afastar cães e gatos das praias, piscinas e zonas agrícolas.

E os sintomas?



Toxocaríase Comum (TC):

- **Sintomas não-específicos** como dor abdominal, febre, perda de peso, náuseas, dores de cabeça, vômitos, faringite, pneumonia, tosse, pieira e aumento dos gânglios linfáticos.

Larva Migrans Visceral (LMV):

- **Fígado** é o órgão mais afetado;
- Pode começar a afetar outros órgãos;
- As **crianças com idade entre 1 e 7 anos** são as mais afetadas;
- Erupção cutânea, prurido, eczema, paniculite, urticária e vasculite.



Neurotoxocaríase (NT):

- **Cérebro** é o órgão mais afetado;
- Paralisia, problemas de memória, dor de cabeça, febre, confusão mental e meningite.



Larva Migrans Ocular (LMO):

- **Crianças e adolescentes** são a população mais afetada;
- Lesões da retina, granuloma e perda de visão.

Quais são os tratamentos disponíveis?

- **Medicação anti-helmíntica** - como albendazol, mebendazol e tiabendazol - para impedir o avanço do parasita pelo organismo;
- **Medicação anti-inflamatória;**
- **Cirurgia** em casos mais avançados.



Para mais dúvidas consultar o seu médico-veterinário ou farmacêutico.

Dispensa de PrEP em Farmácia Comunitária

Formação no âmbito do Estágio Curricular em Farmácia Comunitária | Ano Letivo 2023/2024

Ana Filipa Figueiredo



Índice

01

Vírus VIH

02

Distinção entre
PrEP e PEP

03

Dispensa de PreP na
Europa

04

Dispensa de PreP
em Portugal

05

Características
Terapêuticas

06

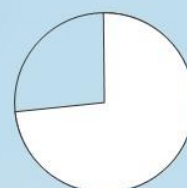
Intervenção
Farmacêutica

Vírus VIH

- **Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH)** tem como alvo as **células T CD4** do Sistema Imunitário, o que reduz significativamente a capacidade de combater outras infeções e/ou doenças;
- Dividida em estirpes de **VIH-1** e **VIH-2**;
- Se a **infeção não for tratada**, pode acabar por evoluir para **SIDA**;
- **Modos de Transmissão:** sangue, sêmen e líquido pré-seminal, fluidos vaginais, fluidos rectais, leite materno.



77%
Terapia
Antiretroviral



72%
Cargas Virais
suprimidas

[4] HIV and AIDS: The basics. National Institutes of Health. Disponível em: <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/hiv-and-aids-basics> (Consultado a: 10 de Agosto de 2024);
[5] How is HIV transmitted? HIV.gov. Disponível em: <https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/about-hiv-and-aids/how-is-hiv-transmitted> (Consultado a: 10 de Agosto de 2024);
[6] HIV and AIDS: World Health Organization. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> (Consultado a: 10 de Agosto de 2024);
[7] Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). SNS24. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/vih#como-e-transmitido> (Consultado a: 11 de Agosto de 2024).

Vírus VIH

1981

Primeiro caso de VIH detetado é definido como **"Gay-Related Immune Deficiency (GRID)"**.

1982

Denominação como **"Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA)"**.

1988

Dia Mundial da Luta contra a SIDA é celebrado pela primeira vez a 1 de dezembro.

[1] History of HIV/AIDS (2023). CANFAR. Disponível em: <https://canfar.com/awareness/about-hiv-aids/history-of-hiv-aids/> (Disponível a: 16 de Agosto de 2024);
[2] Institut Pasteur (2023). 40 years of HIV discovery: The first cases of a mysterious disease in the early 1980s, Institut Pasteur. Disponível em: <https://www.pasteur.fr/en/research-journal/news/40-years-hiv-discovery-first-cases-mysterious-disease-early-1980s> (Consultado a: 16 de Agosto 2024);
[3] Shaq, P.M. and Hahn, B.H. (2011) Origins of HIV and the AIDS pandemic, Cold Spring Harbor perspectives in medicine. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3234451/> (Accessed: 16 August 2024).

Summary of the global HIV epidemic, 2023

	People living with HIV	People acquiring HIV	People dying from HIV-related causes
 Total	39.9 million [36.1–44.6 million]	1.3 million [1.0–1.7 million]	630 000 [500 000–820 000]
 Adults (15+ years)	38.6 million [34.9–43.1 million]	1.2 million [950 000–1.5 million]	560 000 [430 000–730 000]
 Women (15+ years)	20.5 million [18.5–22.9 million]	520 000 [400 000–690 000]	240 000 [180 000–320 000]
 Men (15+ years)	18.1 million [16.2–20.3 million]	660 000 [540 000–840 000]	320 000 [250 000–420 000]
 Children (<15 years)	1.4 million [1.1–1.7 million]	120 000 [83 000–170 000]	76 000 [53 000–110 000]

Fig. 1 - Dados estatísticos acerca da epidemia por VIH até ao ano de 2023.

[8] HIV data and statistics. World Health Organization. Disponível em: <https://www.who.int/news/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv-strategic-information/hiv-data-and-statistics> (Consultado a: 11 de Agosto de 2024).

Vírus VIH



Fig. 2 - Campanha UNAIDS 95-95-95.

• Programa 95-95-95

95% das pessoas infetadas com VIH sejam diagnosticadas;

95% das pessoas diagnosticadas, estejam a receber tratamento;

95% das pessoas a receber tratamento tenham uma carga viral suprimida.

[9] 2024 global AIDS report - the urgency of now: AIDS at a crossroads. UNAIDS. Disponível em: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2024/global-aids-update-2024> (Consultado a: 16 de Agosto de 2024).

Vírus VIH

Família: Retroviridae

Genoma: ssRNA(+)

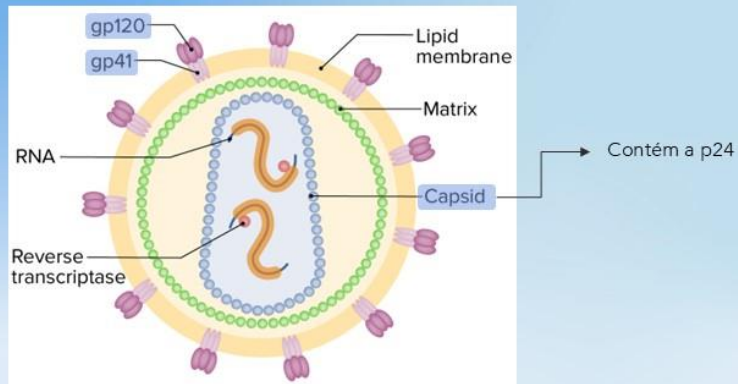


Fig. 3 - Estrutura do vírus VIH.

[10] Human immunodeficiency virus (HIV): Concise medical knowledge (2023) Lecturio. Disponível em: <https://www.lecturio.com/concepts/hiv/> (Consultado a: 17 de Agosto de 2024).

Vírus VIH

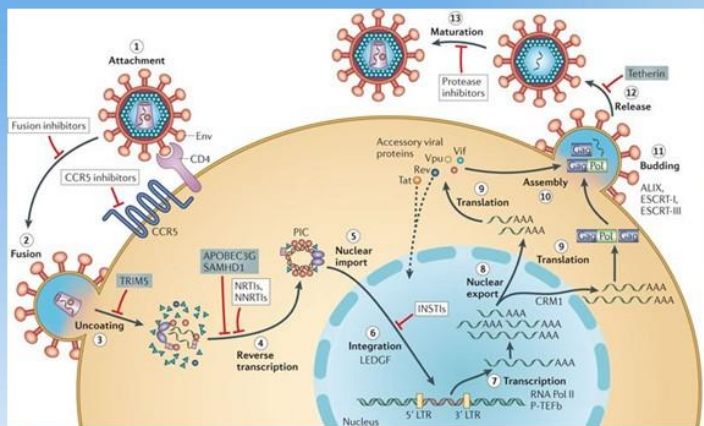


Fig. 4 - Replicação do vírus VIH.

[11] German Advisory Committee on Transfusion Medicine (GACTM) Subgroup 'Assessment of Pathogens Transmissible by Blood' (2016) Human immunodeficiency virus (HIV). *Transfusion medicine and hemotherapy: official Organ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhamatologie*. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4924471/> (Consultado a: 17 de Agosto de 2024).

[12] Engelman, A. and Cherepanov, P. (2012) The structural biology of HIV-1: Mechanistic and therapeutic insights. *Nature Reviews*. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrnrev2747> (Consultado a: 17 de Agosto de 2024).

1. Ligação da glicoproteína **gp120** à proteína **CD4** da célula do hospedeiro;



2. Alteração conformacional das moléculas gp120 e CD4, permitindo a ligação aos co-receptores - **CXCR4** ou **CCR5**;



3. Nova alteração conformacional molécula gp120 e na gp41 do envelope viral, formando um canal que permite a **fusão** com a membrana da célula hospedeira;

Vírus VIH

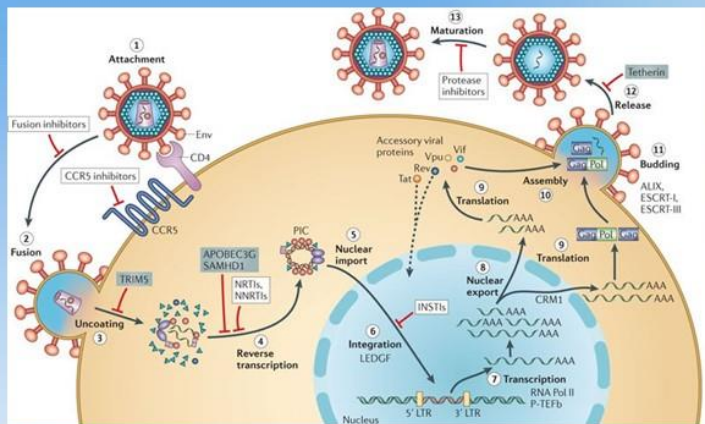


Fig. 4 - Replicação do vírus VIH.

[11] German Advisory Committee on Blood (Arbeitskreis Blut), Subgroup 'Assessment of Pathogens Transmissible by Blood' (2016) Human immunodeficiency virus (HIV), *Transfusion medicine and hemotherapy : offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhamatologie*. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4924471/> (Consultado a: 17 de Agosto de 2024);

[12] Engelman, A. and Cherepanov, P. (2012) The structural biology of HIV-1: Mechanistic and therapeutic insights, *Nature News*. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrnicro2747> (Consultado a: 17 de Agosto de 2024).

4. Translocação da cápside viral para o **citoplasma** onde liberta o seu conteúdo viral;



5. Atuação da Transcriptase Reversa e da RNase H que transformam o ssRNA(+) em dsDNA (proviral);



6. DNA proviral é transportado para o núcleo através dos nucleoporos e este é integrado no genoma da célula hospedeira a partir da ação de Integrase - **infecção**;

Vírus VIH

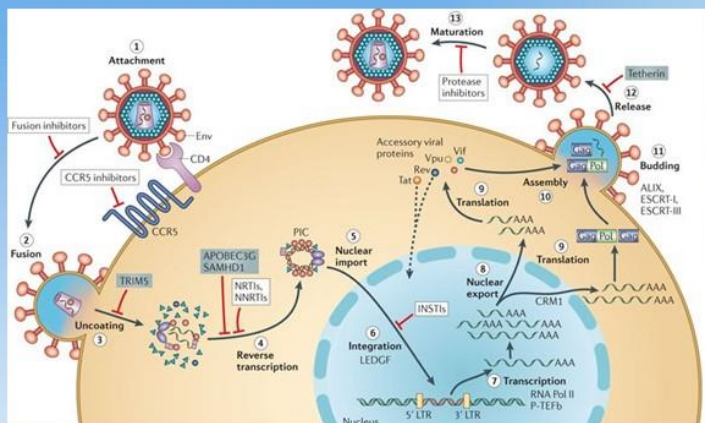


Fig. 4 - Replicação do vírus VIH.

[11] German Advisory Committee on Blood (Arbeitskreis Blut), Subgroup 'Assessment of Pathogens Transmissible by Blood' (2016) Human immunodeficiency virus (HIV), *Transfusion medicine and hemotherapy : offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhamatologie*. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4924471/> (Consultado a: 17 de Agosto de 2024);

[12] Engelman, A. and Cherepanov, P. (2012) The structural biology of HIV-1: Mechanistic and therapeutic insights, *Nature News*. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrnicro2747> (Consultado a: 17 de Agosto de 2024).

7. Transcrição de novos RNA virais assim como **tradução** de novas proteínas virais;



8. Libertação do novo vírus imaturo;



9. Protease cliva as poli-proteínas recém sintetizadas - Gag e Gag-Pol - que codificam para as **proteínas e enzimas virais estruturais**;



10. Formação de VIH maduro;

Vírus VIH

- **Infeção Produtiva:**

Células T CD4+ infetadas são capazes de libertar viriões e infetam outras células
 → Piroptose induzida por Caspase-1.

- **Estado de Latência:**

Células T CD4+ incapazes de desenvolver infeção produtiva por VIH e causar infeção noutras células.

[13] Human immunodeficiency virus infection (no date) Amboss. Disponível em: <https://www.amboss.com/us/knowledge/human-immunodeficiency-virus-infection> (Consultado a: 17 de Agosto de 2024);
 [14] Dotish, G. and Greene, W.C. (2014) Dissecting how CD4 T cells are lost during HIV infection. Cell host & microbe. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4015240/> (Consultado a: 17 de Agosto de 2024);
 [15] Dotish, G. et al. (2014) Cell death by pyroptosis drives CD4 T-cell depletion in HIV-1 infection. Nature. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4047036/> (Consultado a: 17 de Agosto de 2024).

Vírus VIH

- **Período Janela:**

Intervalo de tempo após a infeção em que não é possível a deteção do vírus VIH nos testes serológicos.

- **Fase de Infeção Aguda:**

Sintomas semelhantes a gripe.

- **Fase de Latência:**

Replicação baixa de VIH e sem presença de sintomas.

- **SIDA:**

Contagem de células T CD4+ com valores abaixo de 200 células/mm³, alta carga viral e presença de infeções oportunistas.

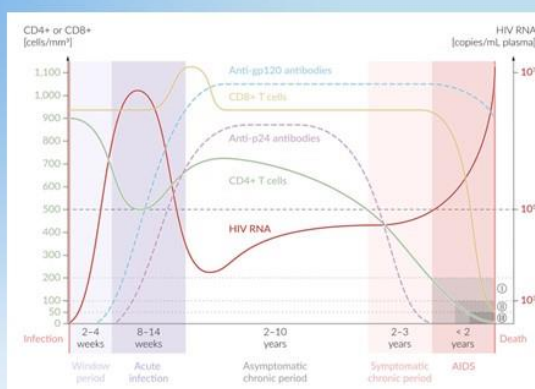


Fig. 6 - Gráfico Serológico do VIH não tratado.

[13] Human immunodeficiency virus infection (no date) Amboss. Disponível em: <https://www.amboss.com/us/knowledge/human-immunodeficiency-virus-infection> (Consultado a: 17 de Agosto de 2024);
 [16] The stages of HIV infection (no date) National Institutes of Health. Disponível em: <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/stages-hiv-infection> (Consultado a: 17 de Agosto de 2024).

Vírus VIH

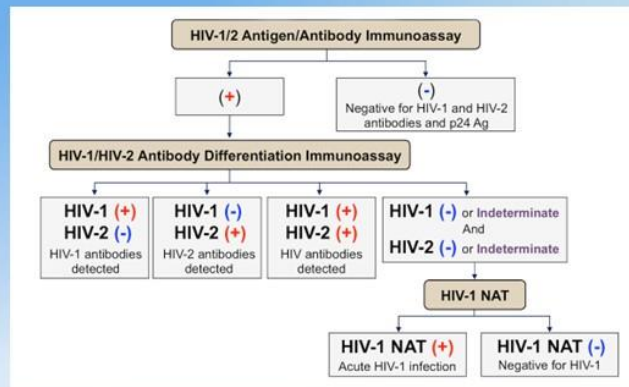


Fig. 7 - Etapas de Diagnóstico por VIH.

[17] Lesson 3. HIV diagnostic testing. National HIV Curriculum. Disponível em: <https://www.hivuu.edu/go/screening-diagnosis/diagnostic-testing/core-concept/all> (Consultado a: 17 de Agosto de 2024).

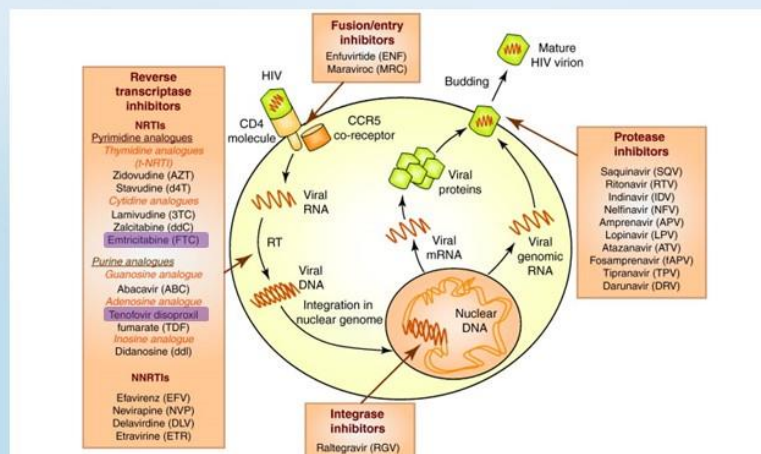


Fig. 8 - Mecanismo de Ação de Antiretrovirais.

[18] Author links open overlay panelNadezda Apostolova 1,2 et al. (2011) Mitochondrial interference by anti-HIV Drugs: Mechanisms beyond poly inhibition. Trends in Pharmacological Sciences. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016514711001398> (Consultado a: 13 de Agosto de 2024).

Distinção entre PrEP e PEP

PrEP

Consiste na **Profilaxia de Pré-Exposição** e pode ser utilizada por pessoas que **não se encontram infetadas pelo vírus VIH**. A PrEP apenas protege as pessoas em relação à infeção por VIH e não confere proteção em relação a outras infeções de transmissão sexual.

PEP

Profilaxia Pós-Exposição da infeção por VIH e é indicado a pessoas que estejam em **risco de contrair VIH** por contexto ocupacional e não ocupacional. A PEP é uma **medida de emergência** para **prevenir a infeção por VIH**, após uma possível exposição ao vírus. Consiste numa **terapia individualizada** após avaliação do médico.

[71] Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). SNS24. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/vih?como-e-transmitido> (Consultado a: 11 de Agosto de 2024).

Dispensa de PrEP na Europa



Fig. 9 – Dados geográficos da dispensa de PrEP na Europa em 2023.

[19] Pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in Europe and Central Asia - monitoring implementation of the dublin declaration on partnership to fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2023 progress report (2024) European Centre for Disease Prevention and Control. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hiv-pre-exposure-prophylaxis-prevention-dublin-declaration-2023> (Consultado a: 11 de Agosto de 2024).

[20] Golevgen D, Burso D, Skerz, K, Kopychynska A, Alexiev I, Anisij, E, Balyay, T, Begovic, J, Covic A, Dragovic, G, Hranek, A, Jankic, K, Lukanov, B, Matulonyte, R, Mulabadi, V, Opres, C, Papadopoulos, A, Radkova, N, Sadlaczek, D, Sgalk, L, Tomazic, J, Vasilenko, A, Vasylyev, M, Vezhar, A, Yancheva (2023) PrEP scale up and pep in Central and Eastern Europe: Changes in time and the challenges we face with no expected HIV vaccine in the near future, Vaccines. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36679967/> (Consultado a: 11 de Agosto de 2024).

Dispensa de PrEP na Europa

27%

Disponível PrEP na sua
formulação genérica em
Farmácia Comunitária

18%

Disponível PrEP na sua formulação
genérica e original em Farmácia
Comunitária

45%

Indisponível PrEP na sua
formulação genérica e original em
Farmácia Comunitária

Profissionais de Saúde

Médicos

Preço Médio de Custo

50€ → 199€

Principais Barreiras

Discriminação à comunidade LGBTQIA+,
distância até às Instituições de Saúde, falta
de consciencialização, custo da medicação

[19] Pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in Europe and Central Asia - monitoring implementation of the dublin declaration on partnership to fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2023 progress report (2024) European Centre for Disease Prevention and Control. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hiv-pre-exposure-prophylaxis-prevention-dublin-declaration-2023> (Consultado a: 11 de Agosto de 2024).

[20] Goleznigin D, Durnan D, Sklar K, Knapczyk A, Jilevskiy I, Anely E, Balayan T, Begovic J, Cior A, Dragovic G, Hahny A, Ainsla K, Lklatres E, Matulionyte R, Muladze V, Oprea C, Papadopoulos A, Pukhachev N, Sedlaek D, Spath K, Tomacic J, Vasilenko A, Vasylyev M, Vefar A, Yanchova (2023) Prep scale up and pep in Central and Eastern Europe: Changes in time and the challenges we face with no expected HIV vaccine in the near future. Vaccines. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36679637/> (Consultado a: 11 de Agosto de 2024).

Dispensa de PrEP em Portugal

Disponível PrEP através
da Farmácia Hospitalar

2018

Disponível PrEP para
dispensa em Farmácia
Comunitária

2024

2023

Publicação da
Portaria n.º 402/2023

Artigo 8.º

Dispensa em farmácia comunitária

1 — A dispensa dos medicamentos destinados à PrEP oral abrangidos pelo regime excecional de comparticipação previsto no artigo 2.º é feita nas farmácias comunitárias, mediante a apresentação da receita eletrónica desmaterializada.

2 — A cada utente, as farmácias apenas podem dispensar:

a) Por cada dispensa, um máximo de duas embalagens; e

b) Por cada período de seis meses, um máximo de sete embalagens.

Fig. 10 - Artigo 8.º da Portaria n.º 402/2023 publicado no Diário da República.

[21] Filipe, H.M. (2024) Prevenção do VIH: Acesso E proximidade - a prep Como Passo Determinante. PÚBLICO. Disponível em: <https://www.publico.pt/2024/06/27/opiniao/opiniaoprevencao-vih-acesso-proximidade-prep-passo-determinante-2095476> (Consultado a: 11 de Agosto de 2024).

[22] Diário da República. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/402-2023-225125606> (Consultado a: 7 de Agosto de 2024).

[23] Norma No 001/2024 Profilaxia de Pré-Exposição ao VIH de 22.03.2024 (2024) Direção Geral da Saúde. Disponível em: <https://www.dgs.pt/normas-informacoes/normas-circulares-normativas/norma-001-2024-profilaxia-de-pre-exposicao-ao-vih-de-22-03-2024.aspx> (Consultado a: 7 de Agosto de 2024).

Dispensa de PrEP em Portugal

Fig. 11 -
Artigo 8.º da
Portaria n.º
402/2023
publicado no
Diário da
República.

Artigo 8.º

Dispensa em farmácia comunitária

1 — A dispensa dos medicamentos destinados à PrEP oral abrangidos pelo regime excecional de comparticipação previsto no artigo 2.º é feita nas farmácias comunitárias, mediante a apresentação da receita eletrónica desmaterializada.

2 — A cada utente, as farmácias apenas podem dispensar:

- Por cada dispensa, um máximo de duas embalagens; e
- Por cada período de seis meses, um máximo de sete embalagens.

Artigo 5.º

Escalação de comparticipação

A comparticipação do Estado no preço dos medicamentos referidos no artigo anterior é feita pelo Escalão B, correspondente a 69 % do respetivo preço de venda ao público praticado no Serviço Nacional de Saúde (SNS).

Fig. 12 - Artigo 5.º da Portaria n.º 402/2023 publicado no Diário da República.

[22] [Diariodarepublica.pt](https://diariodarepublica.pt). Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/di/detalhe/portaria/402-2023-225125606> (Consultado a: 7 de Agosto de 2024).

Dispensa de PrEP em Portugal

Fig. 13 - Artigo 7.º da Portaria n.º 402/2023 publicado no Diário da República.

Artigo 7.º

Prescrição

1 — Para beneficiar do regime excecional de comparticipação previsto no artigo 2.º, os medicamentos destinados à PrEP são obrigatoriamente prescritos por médico de uma das seguintes especialidades:

- Dermatovenereologia;
- Doenças infecciosas;
- Medicina geral e familiar;
- Medicina interna;
- Pediatria;
- Saúde pública.

→ Emtricitabina + Tenofovir

2 — A prescrição dos medicamentos referidos no artigo 3.º é feita por via eletrónica desmaterializada, nos termos da Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, na sua redação atual, não podendo, em cada receita, ser prescritas mais de sete embalagens.

3 — A aplicabilidade do regime excecional de comparticipação depende da sua menção expressa na receita desmaterializada.

4 — Os critérios e formas de prescrição são definidos em Norma da DGS a publicar no prazo de 60 dias a partir da publicação da presente portaria.

5 — O médico prescriptor deve cumprir o disposto na Norma referida no número anterior.

[22] [Diariodarepublica.pt](https://diariodarepublica.pt). Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/di/detalhe/portaria/402-2023-225125606> (Consultado a: 7 de Agosto de 2024).

[24] Martins, R. (2016) O fim do Ciclo Das receitas em papel e a moda da prescrição via eletrónica: Funchal Notícias: Notícias da Madeira - Informação de Todos para Todos; Notícias da Madeira e do Porto Santo, Funchal Notícias. Disponível em: <https://funchalnoticias.net/2016/10/25/o-fim-do-ciclo-das-receitas-em-papel-e-a-moda-da-prescricao-via-eletronica/> (Disponível em: 11 de Agosto de 2024).

Dispensa de PrEP em Portugal

Fig. 15 – Norma Clínica 14 pela Direção Geral da Saúde (DGS).

14.A prescrição inicial de PrEP ao VIH deve ter a validade máxima de 180 dias, sendo a prescrição de continuidade renovada em consulta e a dispensa gratuita inicial deve ser realizada por um período de 90 dias, renovada por igual período, pelos serviços farmacêuticos de hospitais do Serviço Nacional de Saúde (SNS) e nas Organizações de Base Comunitária (OBC)⁴.

11.Após a suspensão ou interrupção da toma de PrEP ao VIH¹⁻³:

a) Deve ser registado no processo clínico:

- Resultado de teste serológico de 4.ª geração para o VIH no momento da descontinuação;
- Repetição de teste serológico de 4.ª geração para o VIH, quatro semanas após descontinuação;
- Motivo para descontinuação da prescrição de PrEP;
- Motivo de interrupção de PrEP pela pessoa.

b) Nas pessoas com infeção crónica por VHB, perante o risco de flare das transaminases e reativação da doença, deve ser efetuada avaliação 30 dias após a suspensão de PrEP e com periodicidade posterior, de acordo com a situação clínica e o contexto individual.

Fig. 16 – Norma Clínica 11 pela Direção Geral da Saúde (DGS).

[23] Norma No 001/2024 Profilaxia de Pré-Exposição ao VIH de 22/03/2024 (2024) Direção Geral da Saúde. Disponível em: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-001-2024-profilaxia-de-pre-exposicao-ao-vih-de-22-03-2024.aspx> (Consultado a: 7 de Agosto de 2024).

Dispensa de PrEP em Portugal

Após avaliação da necessidade de administração de PrEP pelo médico responsável, deve ser prescrita a combinação **emtricitabina + tenofovir disoproxil (200 mg + 245 mg)**, na dose de 1 (um) comprimido/dia, via oral.

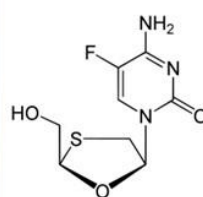


Fig. 17 – Fórmula molecular de Emtricitabina.

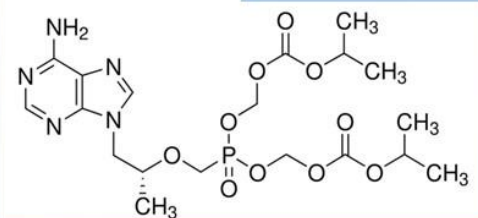


Fig. 18 – Fórmula molecular de Tenofovir Disoproxil.

[22] Diariodarepublica.pt. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/402-2023-225125606> (Consultado a: 7 de Agosto de 2024).

[23] Norma No 001/2024 Profilaxia de Pré-Exposição ao VIH de 22/03/2024 (2024) Direção Geral da Saúde. Disponível em: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-001-2024-profilaxia-de-pre-exposicao-ao-vih-de-22-03-2024.aspx> (Consultado a: 7 de Agosto de 2024).

[24] Tenofovir Disoproxil: Sigma-Aldrich. Sigma. Disponível em: <https://www.sigmaaldrich.com/PT/en/products/aldrich/cds021422> (Consultado a: 11 de Agosto de 2024).

[25] Emtricitabina. Wikipedia. Disponível em: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Emtricitabina> (Consultado a: 11 de Agosto de 2024).

Características Terapêuticas

Grupo farmacoterapêutico: 1.3.1 – Medicamentos anti-infecciosos; Antivíricos; Antirretrovirais.

Indicações Terapêuticas: Terapêutica de associação de antirretrovirais para o tratamento de adultos infectados por VIH-1.

Modo de Administração: Via oral e preferencialmente com alimentos.

Contraindicações: Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes.

Interações Medicamentosas: Baixo potencial para interações mediadas por CYP450. A função renal deve ser devidamente monitorizada se houver coadministração com AINEs.

(Z6) RCM Emtricitabina + Tenofovir Mylan 200 mg + 245 mg comprimidos revestidos por película.



Características Terapêuticas

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de Ação: Inibição competitiva sob a transcriptase reversa do VIH-1, por terminação da cadeia de ADN. Ação sinérgica.

População Pediátrica: Segurança e eficácia ainda não foram estabelecidas.

Gravidez: Pode ser administrada, se necessário.

Amamentação: Excreção no leite humano pelo que não é recomendado a sua utilização.

Fertilidade: Não existem até ao momento dados suficientes disponíveis.

(Z6) RCM Emtricitabina + Tenofovir Mylan 200 mg + 245 mg comprimidos revestidos por película.



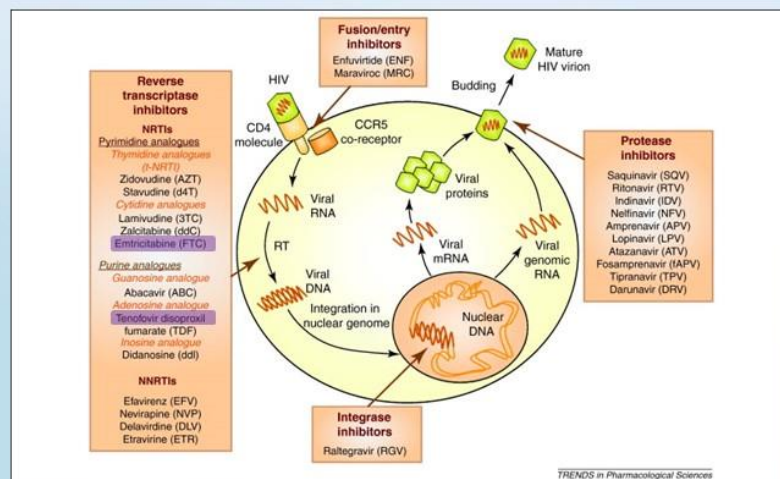


Fig. 8 - Mecanismo de Ação de Antiretrovirais.

[15] Author links open overlay panelNadezda Apostolova 1, 2, et al., (2011) Mitochondrial interference by anti-HIV Drugs: Mechanisms beyond poly inhibition, Trends in Pharmacological Sciences. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165614711001398> (Consultado a: 13 de Agosto de 2024).

Características Terapêuticas

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção: Absorção **oral rápida**. É recomendado que seja tomado **preferencialmente com alimentos**, de modo a otimizar a absorção do tenofovir.

Distribuição: Distribuição geral no organismo através da ligação às **proteínas plasmáticas**.

Metabolismo: Limitado e **não é substrato da CYP450**.

Eliminação: Excreção realizada principalmente pelos **rins** por filtração glomerular e secreção tubular ativa. O tempo de semivida de eliminação da emtricitabina, após administração oral, é de, aproximadamente, 10 horas e do tenofovir é de, aproximadamente, 12 a 18 horas.

[26] RCM Emtricitabina + Tenofovir Mylan 200 mg + 245 mg comprimidos revestidos por película.

Características Terapêuticas

Efeitos Secundários

Muito Frequentes:

- Emtricitabina, Tenofovir Disoproxil: náuseas, diarreia e vômitos;
- Emtricitabina: cefaleias, aumento da creatinaquinase;
- Tenofovir Disoproxil: tonturas, hipofosfatemia, erupção cutânea, astenia.

Frequentes:

- Emtricitabina: aumento da aspartataminotransferase sérica (AST) e/ou da alaninaminotransferase (ALT), hiperbilirrubinemia, neutropenia, hiperglicemia, elevação da amilase;
- Tenofovir Disoproxil: aumento do nível de transaminases.

[26] RCM Emtricitabina + Tenofovir Mylan 200 mg + 245 mg comprimidos revestidos por película.

Dispensa de PrEP em Portugal

- Adultos e adolescentes que nos últimos seis meses tiveram **relações sexuais sem uso consistente de preservativo**;
- Pessoa em **situação de concepção ou de gravidez**, cujo parceiro/a está infetado/a por VIH;
- Pessoas que têm **relações sexuais a troco de dinheiro**, bens, ou substâncias ilícitas e sem uso consistente de preservativos e seus/suas parceiros;
- Pessoas que utilizam **drogas injetadas (UDI) sem uso consistente** de agulhas, seringas e outros **materiais esterilizados**.

Esquema Profilático

Pessoas em risco permanente (Uso Diário Continuado)

Combinação de Emtricitabina 200 mg + Tenofovir Disoproxil 245 mg, via oral

1 comprimido diário

Pessoas com exposição ocasional ao risco (Uso Intermitente)

Combinação de Emtricitabina 200 mg + Tenofovir Disoproxil 245 mg, via oral

2 comprimidos 2 a 24 horas antes da exposição; 1 comprimido a cada 24 horas até 48 horas após a última exposição

No caso de **homens cisgénero que têm sexo com homens (HSH) e sem infecção por VIH**, é considerado o esquema intermitente de PrEP ao VIH (on demand).

[23] Norma No 001/2024 Profilaxia de Pré-Exposição ao VIH de 22/03/2024 (2024) Direção Geral da Saúde. Disponível em: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-001-2024-profilaxia-de-pre-exposicao-ao-vih-de-22-03-2024.aspx> (Consultado a: 7 de Agosto de 2024).

Dispensa de PrEP em Portugal

- Exemplo de exposição ocasional ao risco (Uso Intermitente)

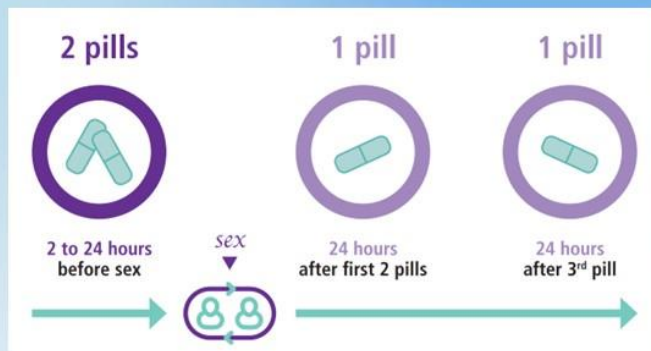


Fig. 19 - Exemplo de Esquema Profilático em Exposição Ocasional ao risco em HSH.

[27] World Health Organization. What's the 2-1-1? Event-Driven pre-exposure prophylaxis to prevent HIV for men Who Have Sex With Men: update to who's recommendation on oral PrEP (2019). Technical Brief. World Health Organization. Disponível em: <https://ets.who.int/bstream/handle/10665/325955/WHO-CDS-HIV-19-8-eng.pdf?sequence=1> (Consultado a 19 de Agosto de 2024).

Dispensa de PrEP em Portugal

Esquema Profilático

Pessoas em risco permanente	Pessoas com exposição ocasional ao risco
- Deve ser iniciada 7 dias antes da primeira exposição e interrompida 7 dias após a última exposição; - Quando o intervalo de tempo entre a última toma e a exposição seguinte é inferior a 7 dias, deve ser retomada a PrEP com 1 comprimido 2 a 24 horas antes da exposição, e 1 comprimido a cada 24 horas até 7 dias após a última exposição; - Quando o intervalo de tempo entre a última toma e a exposição seguinte é superior a 7 dias, deve ser retomada a PrEP com dois comprimidos 2 a 24 horas antes da exposição, e 1 comprimido cada 24 horas até 7 dias após a última exposição.	De acordo com o tempo entre a última toma e a exposição seguinte, deverão ser dadas as seguintes indicações: - Quando o intervalo de tempo entre a última toma e a exposição seguinte é inferior a 7 dias, deve ser retomada a PrEP com 1 comprimido 2 a 24 horas antes da exposição, e 1 comprimido a cada 24 horas até 48 horas após a última exposição; - Quando o intervalo de tempo entre a última toma e a exposição seguinte é superior a 7 dias, deve ser retomada a PrEP com dois comprimidos 2 a 24 horas antes da exposição, e 1 comprimido cada 24 horas até 48 horas após a última exposição.

[23] Norma No.001_2024 Profilaxia de Pré-Exposição ao VIH de 22.03.2024 (2024) Direção Geral da Saúde. Disponível em: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-001-2024-profilaxia-de-pre-exposicao-ao-vih-de-22-03-2024.aspx> (Consultado a: 7 de Agosto de 2024).

Intervenção Farmacêutica

Intervenção do Farmacêutico

Os farmacêuticos, devido à sua posição privilegiada de confiança e proximidade com o utente, apresentam-se como uma peça-chave na educação para a saúde, na dispensa e no seguimento das pessoas sob tratamento com a PrEP. O farmacêutico deverá assim:

- Explicar os regimes terapêuticos, e monitorizar a frequência e adesão ao tratamento dos utentes, assim como a tolerabilidade e os efeitos adversos;
- Informar que a eficácia da PrEP está **altamente dependente da adesão à terapêutica**;
- Verificar com os utentes se existem barreiras à adesão e como superá-las. Algumas destas incluem: estigma, baixa escolaridade, faixa etária (jovens), existência de transtornos mentais, e o uso abusivo de álcool e outras substâncias;
- Enfatizar a existência de um intervalo de tempo até que o tratamento seja efetivo, reforçando a necessidade de utilização de um método contraceutivo de barreira;
- Avaliar potenciais interações medicamentosas e as suas implicações na efetividade terapêutica. A utilização concomitante, ou recente, de um fármaco nefrotóxico deverá ser evitada. Caso a combinação seja inevitável, o **utente deverá ser sujeito a uma monitorização semanal da função renal**;
- Elucidar que a PrEP **não apresenta interações clinicamente significativas com álcool e outras substâncias** recreativas;
- Salientar a importância do **seguimento clínico e laboratorial a cada 3 meses**;
- Alertar para os principais sinais e sintomas de infeção aguda por VIH, como linfadenopatia, febre, mal-estar geral e erupção maculopapular, e para a necessidade urgente de realizar um teste ao VIH, em caso de suspeita de infeção aguda;
- Reforçar que a utilização da PrEP **não confere proteção contra as outras IST ou gravidez**, pelo que deverá ser recomendado o uso do preservativo durante todas as relações sexuais. Deverá também ser salientada, quando aplicável, a importância de não partilhar agulhas, seringas e materiais usados para consumo de substâncias injetáveis;
- Alertar para a importância da vacinação contra o vírus da hepatite B, vírus da hepatite A, papilomavírus humano e vírus monkeypox;
- Apresentar recursos que auxiliem a memória do utente sobre o uso dos medicamentos (alarmes, aplicações para o telemóvel, etc.)

Teste	Visita inicial	A cada 3 meses	A cada 6 meses	A cada 12 meses	No término da PrEP
Serologia VIH	X	X			X
Depuração da creatinina	X		Idade > 50 anos ou depuração da creatinina < 90 ml/min no início de PrEP	X	X
Serologia Sífilis	X	De acordo com avaliação do risco*	X		X
TAAN <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	X		De acordo com avaliação do risco* e/ou sintomas		De acordo com avaliação do risco* e/ou sintomas
TAAN <i>Chlamydia trachomatis</i>	X		De acordo com avaliação do risco* e/ou sintomas		De acordo com avaliação do risco* e/ou sintomas
Serologia VHA e VHB	X				De acordo com avaliação do risco* e/ou sintomas
Serologia VHC	X		De acordo com avaliação do risco* e/ou sintomas		De acordo com avaliação do risco* e/ou sintomas

Fig. 21 – Cronograma dos testes laboratoriais associados à PrEP ao VIH.

Fig. 20 – Fluxograma de Dispensa PrEP.

[23] Norma No 001/2024 Profilaxia de Pré-Exposição ao VIH de 22.03.2024 (2024) Direção Geral da Saúde. Disponível em: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-001-2024-profilaxia-de-pre-exposicao-ao-vih-de-22-03-2024.aspx> (Consultado a: 7 de Agosto de 2024).

[28] Fluxograma de Dispensa PrEP, Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pr/> (Consultado a: 13 de Agosto de 2024).

Intervenção Farmacêutica

• Educação para a Saúde e Educação Sexual

- Importância do **uso de preservativo**;
- Utilização de **lubrificante à base água ou silicone**;

• Elucidação dos factos sobre VIH/SIDA:

Orientação sexual não se encontra relacionada com a capacidade de transmissão do vírus VIH;

Esperança média de vida de pessoas com VIH em tratamento é semelhante a pessoas saudáveis;

Não se transmite através de: picadas, toalhas, talheres, abraços ou beijos.

[23] Norma No 001/2024 Profilaxia de Pré-Exposição ao VIH de 22.03.2024 (2024) Direção Geral da Saúde. Disponível em: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-001-2024-profilaxia-de-pre-exposicao-ao-vih-de-22-03-2024.aspx> (Consultado a: 7 de Agosto de 2024).

[28] Fluxograma de Dispensa PrEP, Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pr/> (Consultado a: 13 de Agosto de 2024).

Intervenção Farmacêutica

Encaminhamento ao Médico

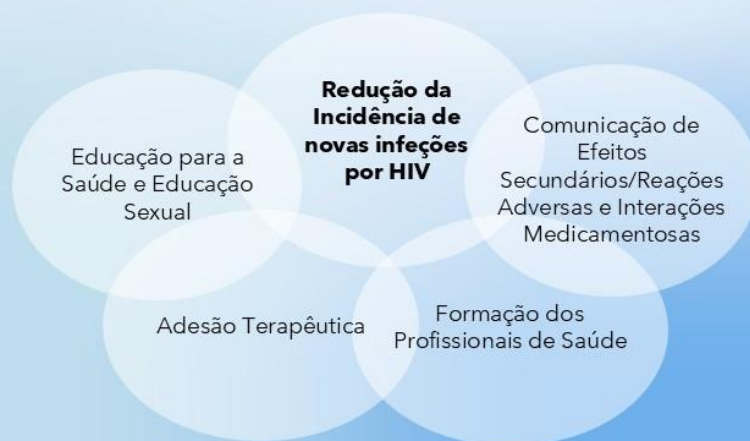
Sempre que o farmacêutico identificar uma das seguintes situações, o utente deverá ser encaminhado ao médico para decidir sobre a suspensão da PrEP ao VIH (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação II):

- a) Diagnóstico de infeção por VIH;
- b) Intolerância ou toxicidade medicamentosa, incluindo toxicidade renal ou óssea;
- c) Falta de adesão ao esquema profilático ou abandono do plano de seguimento clínico e de monitorização laboratorial;
- d) Decisão do/a próprio/a;
- e) Cessação de critérios de risco e sem previsão de risco nos 3 meses seguintes;
- f) Na mulher grávida, quando os benefícios da PrEP são inferiores aos seus riscos.

Fig. 21 – Fluxograma de Dispensa PrEP.

[28] Fluxograma de Dispensa PrEP, Ordem dos farmacêuticos. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pr/> (Consultado a: 13 de Agosto de 2024).

Conclusão





RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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