



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Ana Marisa Cristina de Oliveira

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Ana Marisa Cristina de Oliveira

Farmácia Aliança Porto

15 de setembro de 2024 a 31 de outubro de 2024

1 de janeiro de 2025 a 14 de março de 2025



Unidade Local de Saúde de Santo António

3 de novembro a 26 de dezembro de 2024



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

Orientador: Professor Doutor Carlos Afonso

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Fátima Luísa Ferreira Álvares

Dra. Sara Isabel Brandão Madureira da Silva

Dra. Ana Sofia Pinto Fontes

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Susana Ferreira

Abril de 2025

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, 17 de abril de 2024

Ana Marisa Cristina de Oliveira

Resumo

Este estágio permitiu consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. As competências de um farmacêutico são vastas, o que justifica o facto desta profissão poder estar envolvida em diversas fases do ciclo do medicamento, desde a investigação e desenvolvimento de novos fármacos, passando pela regulamentação e garantia de qualidade, até à sua dispensa ao utente, acompanhada da explicação detalhada das suas especificidades e posologia, assegurando que o utente compreende plenamente o objetivo da terapêutica.

Durante o estágio em farmácia comunitária, realizado na Farmácia Aliança ao longo de quatro meses, aprofundei conhecimentos em áreas como a realização e receção de encomendas, gestão de stocks e controlo de validade. Paralelamente, o contacto direto com os utentes foi uma parte fundamental da experiência, permitindo-me esclarecer dúvidas, medir diversos parâmetros clínicos e aconselhar, de forma adequada, o medicamento ou outro produto de saúde mais indicado para cada situação individual. A farmácia comunitária assume-se como um espaço centrado no utente, funcionando como primeira referência em saúde. Por esse motivo, é essencial que o farmacêutico detenha um conhecimento abrangente e atualizado. Assim, as minhas atividades incluíram o aconselhamento na administração de vacinas, aconselhamento dos diferentes métodos contraceptivos e respetiva utilização concomitante, e na realização de rastreios, como o despiste de infeções urinárias e a avaliação da saúde óssea. Além disso, nos temas de desenvolvimento, aprofundei os meus conhecimentos sobre medicamentos utilizados no tratamento da abstinência alcoólica, uma doença crónica que afeta milhares de portugueses, e explorei as diferentes aplicações terapêuticas do ozono, uma abordagem pouco estudada, mas com potencial para contribuir para o tratamento de diversas patologias e para a melhoria da qualidade de vida da população.

Na Unidade Local de Saúde de Santo António, embora o farmacêutico não tenha contacto direto com o doente, o seu papel é fundamental, assegurando a correta posologia e a dose e a identificação de possíveis interações medicamentosas. Nesta ULS, os farmacêuticos trabalham diariamente para garantir a melhor resposta às necessidades dos utentes. Durante o meu estágio de dois meses, estudei sobre os novos anticoagulantes orais, colaborei na submissão de um pedido à Comissão de Farmácia e Terapêutica com o objetivo de iniciar a produção de vancomicina em cápsulas, estudei as diferentes terapêuticas para o Vírus da Imunodeficiência Humana e assisti à administração de vipivotido tetraxetano de lutécio no tratamento da próstata, uma terapêutica multidisciplinar, que envolve farmacêuticos, médicos, físicos e enfermeiros.

Agradecimentos

Findos estes cinco anos e meio de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, há inúmeras pessoas que cruzaram o meu caminho e a quem não poderia deixar de mencionar.

Primeiramente, quero agradecer à equipa da Farmácia Aliança, o Dr. Carlos, a Dra. Susana, a Dra. Sónia, o Dr. Gonçalo, o Marco, a Paula, o Pedro, a Fátima, a Enf. Filipa, a Enf. Ana, a Iolanda, o Wilson, a Betina e a Simona por me ensinarem que profissionais de saúde há muitos, mas cada um contribui com o seu conhecimento para o melhor da população.

Quero também agradecer à equipa dos Serviços Farmacêuticos da Unidade Local de Saúde do Santo António, à Dra. Luísa, à Dra. Sofia, à Dra. Sara, ao Dr. António, à Dra. Marta, à Dra. Margarida, entre tantos outros que enriqueceram o meu estágio e me encantaram com as inúmeras unidades em que o farmacêutico atua.

Aos professores que me marcaram, o meu orientador de estágio, o Prof. Carlos Afonso, que me fez ver mais além do relatório. A todos os professores com quem tive contacto, que me mostraram os diferentes caminhos das Ciências Farmacêuticas. Em especial ao Prof. Rui Lapa, por me colocar o bichinho da programação e da robótica, um ramo das ciências da saúde com muito para explorar.

À praxe da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, que deu lugar a uma rapariga tímida e me ensinou que a resposta para tudo é a Regra Número 3.

À Tuna Feminina da Faculdade de Farmácia do Porto, as Sirigaitas, em particular aos bandolins e às bases. São poucas as palavras que escrevo que representam o impacto que tiveram ao longo destes cinco anos. A responsabilidade, o tempo e a dedicação são valores que me fizeram crescer como pessoa. As pessoas que me deu também as vou levar para a vida.

À Zezinha e ao Filipe, pela vida no número 28. Pela magia, pela química, pelos livros, pelos gelados e por todos os momentos épicos que se criaram. Não estou a brincar quando agradeço por todo o carinho e cumplicidade, e todas as marradas no fogão valeram a pena por ficar durante 15 meses na nossa casa.

Ao grupo de amigos que se formou, tanto os primórdios, que se mantiveram, como às que se foram juntando. À Inês, “Inerte”, a primeira pessoa que conheci e que, apesar da distância física, nunca nos separámos. À Bea, “a carinhosa”, a minha colega do Turno Par, que me fazia companhia nas teóricas mesmo quando eramos as únicas a ir, por todas as vezes que me obrigaste a comer ou me acompanhaste ao hospital. O teu coração é muito grande para este mundo. À Leo, “my love”, a “mãe do grupo”, todas as fotografias que

temos são por tua causa, só te tenho a agradecer pela companhia e cuidado, e pelos pequenos-almoços à minha espera. À Sab, “a sincera”, fizeste-me ver os dois lados da mesma história, e acompanhaste-me neste percurso que são as Sirigaitas. À Patrishia “não percebi” Cruz, foste das melhores colegas de casa que poderia ter. As conversas profundas que temos, dos mais variados assuntos, junto dos momentos “filha do meio”, será algo que recordarei para sempre. À Raquel, “a atleta”, nem mesmo a tua altura é tão grande quanto a tua grandeza. À Carolina, “a pacífica”, acompanhaste-me neste meio ano a mais e agradeço-te pela força que demonstras todos os dias. Não é fácil ser trabalhadora-estudante, mas tu não deixavas de aproveitar sempre que podias. À Catarina, “a fofoqueira”, sabias tudo o que haveria para saber da faculdade e deixavas-nos sempre a par. À Filipa, “a influencer”, enriqueceste a nossa drive de fotos e poderei sempre contar contigo para as últimas notícias do festival da canção. À Mariana, “a revelação”, por me mostrares que ser a melhor academicamente não se resume a passar o tempo na biblioteca. O “óscar do contra” vai ficar para sempre guardado na minha prateleira, para me lembrar de que mesmo conhecendo-me, não desistiram de me apoiar. Agradeço também à Joana Soares e à Tatiana, por me acompanharem nas horas vagas no laboratório do Piso 3, com as conversas, trabalhos, frustrações e impressoras 3D. À Inês Gonçalves, a minha madrinha, por ser um exemplo neste caminho atribulado que é este curso. Por todos os lanches que não marcámos e por aqueles que marcaremos no futuro, agradeço a tua companhia, o teu cuidado e palavras sábias. Por último, mas não menos importante, à Joana. Se escrevo isto, foi porque não desististe de mim. Abdicaste do teu tempo para que eu não desistisse. A todo o tempo em casa, nos cafés, na faculdade e no Bom Sucesso, seja a estudar ou a comer kebabs. Não há palavras suficientes no dicionário para te agradecer o tudo que fizeste por mim.

Agradeço, por último, à minha família. À “bó” Aida, pela força, gentileza e carinho que demonstra todos os dias para todos. Às minhas tias e tios, por todos os momentos passados, que me fizeram esquecer trabalhos ou exames. Aos meus primos, à Joana, à Daniela, à Rute, à Mariana e ao Bruno por todos os momentos de brincadeira e de seriedade, a fingir que já éramos adultos. Ao Afonso, ao João Dinis e à Diana. Os meus priminhos. Fizeram-me voltar aos tempos de criança mesmo quando a faculdade me lembrava que tinha responsabilidades. Por último, em especial, aos meus pais. Mesmo longe, preocupavam-se comigo, e deixaram-me aproveitar o que não puderam aproveitar. Celebraram as minhas conquistas e acompanharam-me nos meus fracassos. A vocês só posso agradecer esta incrível oportunidade.

A quem eu não mencionei, mas que também fizeram parte do meu percurso: Obrigada.

Índice Geral

Resumo	iv
Agradecimentos.....	v
Índice Geral	vii
Índice de Figuras, Tabelas e Anexos.....	ix
Lista de Abreviaturas, Siglas e Acrónimos	x
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular.....	1
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária	1
1.A.1. Contextualização do estágio curricular	1
1.A.2. Cronograma e breve explicação	2
1.A.3. Atividade 1: Rastreio de densitometria óssea	4
1.A.4 Atividade 2: Administração concomitante de Bexsero com Prevenar 20. 6	
1.A.5. Atividade 3: Dispensa de pílula de contraceção de emergência	7
1.A.6. Atividade 4: Análise de urina para despiste de infeção urinária	9
SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar.....	11
1.B.1. Contextualização do estágio curricular	11
1.B.2 Cronograma e breve explicação	12
1.B.3. Atividade 1: Substituição de rivaroxabano por edoxabano ou apixabano, em prescrição médica.....	14
1.B.4. Atividade 2: Pedido de autorização à CFT para a substituição de vancomicina em solução oral por cápsulas.....	16
1.B.5. Atividade 3: Vipivotido tetraxetano de lutécio no tratamento de cancro da próstata.....	17
1.B.6. Atividade 4: Semelhanças e diferenças entre tenofovir disoproxil fumarato e tenofovir alafenamida.....	19
Parte 2. Temas de desenvolvimento.....	21
Tema 1 – Medicamentos para a dependência alcoólica	21
2.1.1 Introdução.....	21
2.1.1 Dependência alcoólica	22

2.1.1.1. Fisiopatologia	22
2.1.1.2. Consequências do consumo continuado do álcool	23
2.1.2. Tratamento	23
2.1.2.1. Acamprosato	25
2.1.2.2. Naltrexona	26
2.1.2.3. Nalmefeno	27
2.1.2.4. Dissulfiram.....	28
2.1.3. Perspetivas Futuras	28
2.1.4. Conclusão	29
Tema 2 – Ozono: uma molécula multifuncional	30
2.2.1. Introdução	30
2.2.2. Características da molécula	31
2.2.3. Toxicidade	31
2.2.4. Vias de administração.....	32
2.2.5. Mecanismos de ação do ozono.....	33
2.2.5.1. Ação em úlceras e feridas	33
2.2.5.2. Ação anti-inflamatória	34
2.2.5.3. Ação antimicrobiana	36
2.2.5.4. Ação a nível bucal	37
2.2.5.5. Ação em doenças cardiovasculares	38
2.2.6. Conclusão	39
Conclusão Global	41
Bibliografia	42
Anexos.....	52

Índice de Figuras, Tabelas e Anexos

Índice de Figuras

Figura 1: Reação de formação de TNF-DP. Adaptado de Clercq, E..(3)	19
Figura 2: Estrutura química de TDF.....	19
Figura 3: Estrutura química de TAF.....	19
Figura 4: Estrutura química do acamprosato.	25
Figura 5: Estrutura química da naltrexona.	26
Figura 6: Estrutura química do nalmefeno.	27
Figura 7: Estrutura química do dissulfiram.....	28
Figura 8: Estrutura química do O ₃	31
Figura 9: Formação do O ₃ na atmosfera. Esquema adaptado de Agrupamento C-VNG.(1)	31
Figura 10: Vista lateral e vista superior do Disco Intervertebral. Esquema adaptado de Harrison, D..(2) Desenhado com BioRender.(4)	35
Figura 11: Vista superior de uma hérnia discal.(2) Desenhado com BioRender.(4) ..	35

Índice de Tabelas

Tabela 1: Cronograma de atividades que desenvolvi durante o estágio na Farmácia Aliança.	2
Tabela 2: Resultados do rastreio de densitometria óssea: T-score, em DP.	5
Tabela 3: Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio na ULSSA..	12
Tabela 4: Fármacos utilizados em ambulatório pelo utente e respetiva dosagem.	14
Tabela 5: Dose de FTC/TAF, tendo em conta o terceiro agente no regime de tratamento de VIH.	20

Índice de Anexos

Anexo 1. Formações realizadas durante o estágio curricular	52
Anexo 2. Questionário realizado aos participantes do Rastreio de Densitometria Óssea	53
Anexo 3. Fluxograma fornecido na consulta farmacêutica do Rastreio de Densitometria Óssea.....	54
Anexo 4. Certificado curso e-learning da Global Health Training Centre em “Boas Práticas Clínicas”.	55
Anexo 5. Apresentação da formação interna realizada à Farmácia Aliança.....	56

Lista de Abreviaturas, Siglas e Acrónimos

¹⁷⁷Lu – Lutécio

AAS – Ácido Acetilsalicílico

ACeS – Agrupamento de Centros de Saúde

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

AUP – Acetato de Ulipristal

CE – Contraceção de Emergência

CFT – Comissão de Farmácia e Terapêutica

CHUdSA – Centro Hospitalar Universitário de Santo António

CICA – Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório

CMIN – Centro Materno-Infantil do Norte

Covid-19 – Coronavírus SARS-Cov-2

DOAC – Anticoagulante Oral de Ação Direta

DIU – Dispositivo Intrauterino de Cobre

DP – Desvio-Padrão

DXA – Absorciometria de Raio-X Duplo (Dual X-ray Absorptiometry)

FTC – Emtricitabina

GABA – ácido γ-aminobutírico

IL-10 – Interleucina 10

LNG – Levonorgestrel

O₂-O₃ – Oxigénio-Ozono

PIM – Preparação Individualizada de Medicamentos

PSMA – Antígeno de membrana específico da próstata (prostate-specific membrane antigen)

RCM – Resumo das Características do Medicamento

TAF – Tenofovir Alafenamida

TDF – Tenofovir Disoproxil Fumarato

TNF – Tenofovir

TNF-DP – Tenofovir Difosfato

ULSSA – Unidade Local de Saúde de Santo António

VHB – Vírus da Hepatite B

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1.A.1. Contextualização do estágio curricular

Durante os meses de setembro e outubro de 2024, bem como os meses de janeiro a março de 2025, realizei o meu estágio em Farmácia Comunitária na Farmácia Aliança, situada no Porto. Fundada em 1909, esta farmácia pertence ao grupo FastFarma Farmácias Lda., que inclui também a Farmácia Santo António, em Rio Meão, e uma parafarmácia em Leça do Balio, denominada Espaço Saúde Lionesa. Todos estes espaços são propriedade do Dr. Carlos Cunha, o Diretor Técnico da Farmácia Aliança.

A Farmácia Aliança encontra-se na Rua da Conceição, 2-18, no Porto, e está aberta de segunda a sábado, das 8h30 às 22h00. Neste estabelecimento, exercem as suas funções três farmacêuticos, três técnicos de farmácia, duas enfermeiras e um técnico auxiliar de farmácia.⁵ Para além da farmácia, dispõe de um segundo espaço, no mesmo edifício, dedicado à ortopedia e ao cuidado do bebé, onde são realizadas consultas de podologia.⁶

A Farmácia Aliança oferece diversos serviços de apoio à população local e aos turistas, nomeadamente, serviços farmacêuticos, como a medição da pressão arterial e da glicemia e a determinação de parâmetros como o tempo de protrombina ou o despiste de infeções urinárias.⁷ O utente pode ainda beneficiar de programas de acompanhamento ao doente oncológico, consultas de avaliação nutricional com acompanhamento continuado e planos personalizados, consultas de tricologia, bem como de um serviço de preparação individualizada de medicamentos (PIM), tanto para utentes em residências sénior como para aqueles que se encontram no próprio domicílio.⁸ Adicionalmente, a farmácia dispõe de um laboratório homeopático para preparação de manipulados tanto homeopáticos como galénicos, que acompanha o crescente interesse da população em alternativas terapêuticas.⁹ Oferece, ainda, serviços de enfermagem, como a administração de vacinas e outros injetáveis e primeiros socorros, e a disponibilidade de entrega de medicamentos ou outros produtos ao domicílio.¹⁰

Ao longo do estágio, as farmacêuticas Dra. Susana Ferreira e Dra. Sónia Correia orientaram-me e ajudaram-me a aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo do mestrado integrado, incentivando-me a aprender constantemente, para poder proporcionar um atendimento farmacêutico personalizado e de qualidade a cada utente que atendia.

1.A.2. Cronograma e breve explicação

Durante o meu estágio na Farmácia Aliança, tive a oportunidade de conhecer os diversos serviços prestados. A **Tabela 1** apresenta as atividades desenvolvidas ao longo de cada mês.

Tabela 1: Cronograma de atividades que desenvolvi durante o estágio na Farmácia Aliança.

Atividades	Setembro	Outubro	Janeiro	Fevereiro	Março
Reposição de stocks					
Controlo de validade					
Receção de encomendas					
Preparação de Medicamentos Manipulados					
Preparação Individualizada de Medicação					
Observação de atendimentos					
Atendimentos com supervisão					
Atendimentos sem supervisão					
Medição da pressão arterial e outros parâmetros bioquímicos					
Formações internas e externas					
Atividade 1					
Atividade 2					
Atividade 3					
Atividade 4					
Tema 1					
Tema 2					

Como se pode verificar na **Tabela 1**, ao longo do meu estágio realizei várias atividades relacionadas com a responsabilidade farmacêutica. Na primeira semana de estágio, fui apresentada aos diferentes espaços da farmácia, acompanhados de uma breve explicação sobre a funcionalidade de cada um.

Iniciei o estágio com a reposição de stocks, tanto nas prateleiras de exposição como nos armazéns, assegurando que os produtos com menor validade fossem retirados em primeiro lugar, de acordo com o princípio *“first in, first out”*. Visto que a farmácia dispõe de um robot, a minha principal tarefa consistiu em arrumar suplementos alimentares, medicamentos não sujeitos a receita médica, medicamentos veterinários e produtos de dermocosmética.

Ainda na primeira semana assisti e participei na receção e realização de encomendas através do programa informático Sifarma2000, o que me permitiu também trabalhar com o sistema operativo do robot, e compreender as diferentes formas de organizar os produtos no mesmo. Sendo o grupo Fastfarma um grande grupo, muitos produtos eram encomendados em grandes quantidades diretamente à indústria produtora, o que trazia

vantagens comerciais para a Farmácia Aliança, permitindo-lhe vender os produtos a preços mais competitivos. Neste contexto, também rececionei estas encomendas, verificando manualmente se todos os produtos mencionados na nota de encomenda correspondiam aos registados na fatura, e conferindo datas de validade, bem como eventuais alterações de preços em produtos que não possuem um preço de venda ao público estipulado. Para além disto, aprendi a utilizar o sistema de reservas no programa, separando os produtos previamente reservados para os utentes e guardando-os, devidamente identificados, na gaveta das reservas.

Ao longo dos primeiros meses, tive a oportunidade de assistir à preparação de medicamentos manipulados no laboratório de homeopatia, sob a responsabilidade da Dra. Susana Ferreira. Aqui, pude aprofundar os meus conhecimentos sobre a história da homeopatia, os seus princípios básicos e as técnicas de preparação. De igual forma, tive a oportunidade de preparar fórmulas galénicas, como cápsulas de cloreto de potássio, entre outras.

A farmácia Aliança mantém também contratos com residenciais séniores, localizadas em diversos pontos do país, o que permite à farmácia, com o apoio de um farmacêutico especializado, realizar o PIM. Assim sendo, acompanhei o Dr. Gonçalo Correia a uma residencial situada no Porto, onde tive a oportunidade de observar uma máquina de embalamento individual de comprimidos, a qual também realiza a etiquetagem com o nome do fármaco, a data de validade, a dose, o utente a que se destina e a hora da toma. Este serviço assegura que os idosos, frequentemente utentes polimedicados, tenham toda a sua medicação revista por um farmacêutico, o especialista da área, prevenindo assim erros de posologia e interações medicamentosas.

Ainda nas primeiras semanas de estágio, observei os atendimentos e fui informada sobre as diferentes funcionalidades do Sifarma. No final de outubro, comecei a realizar atendimentos de forma autónoma, mas sob supervisão. Já no final de janeiro, passei a realizar atendimentos de forma completamente autónoma, com a confiança de que, caso tivesse alguma dúvida, a equipa estaria sempre disponível para me esclarecer. Durante estes meses, também me foram explicadas as diferentes formas de medir a tensão arterial disponíveis na farmácia, assim como a medição de vários parâmetros bioquímicos, atividades que comecei a realizar aos utentes que as solicitavam.

Ao longo dos meses em que estive na Farmácia Aliança, aprendi diariamente sobre novos temas, tanto com o apoio dos farmacêuticos presentes, como através da pesquisa nos materiais disponibilizados pela farmácia aos estagiários, além das diversas formações internas e externas que tive a oportunidade de participar, disponíveis no **Anexo 1**. Esta constante busca pelo saber, juntamente com os ensinamentos sobre a importância de um farmacêutico se ajustar aos diferentes utentes, com variados níveis de escolaridade,

apoiaram os meus atendimentos. Permitiu-me adaptar-me a cada utente, assegurando que todos os que saíam da farmácia o fizessem sem qualquer dúvida.

1.A.3. Atividade 1: Rastreio de densitometria óssea

O Dia Mundial da Osteoporose é comemorado, todos os anos, a 20 de outubro¹¹. Neste contexto, a Farmácia Aliança realizou rastreios de densitometria óssea a mulheres pós-menopausa, nos quais tive a oportunidade de participar ativamente.

A osteoporose caracteriza-se pela perda acentuada de densidade óssea, o que aumenta o risco de fraturas e complicações associadas à fragilidade dos ossos. Trata-se de uma doença crónica debilitante, que compromete a qualidade de vida da pessoa.¹² Pode ser classificada como primária, quando as fraturas resultam da perda de densidade óssea, ou secundária, quando a redução da densidade é causada por doenças anteriores ou tratamentos.¹³

Globalmente, a osteoporose afeta 21,2% das mulheres com mais de 50 anos, enquanto atinge 6,3% de homens na mesma faixa etária.¹⁴ Em Portugal, estima-se que, em 2019, 5,6% da população total tivesse osteoporose, embora se deva considerar que 75% das mulheres com alto risco de fratura não receberam o tratamento adequado.^{15, 16} A doença afeta principalmente mulheres após a menopausa, devido à redução significativa dos níveis de estrogénio, o que compromete a produção de massa óssea e, consequentemente, a densidade óssea.¹³

A probabilidade de desenvolver osteoporose pode ser aumentada por diversos fatores de risco. Entre os riscos não modificáveis, destacam-se a idade, o sexo, o uso prolongado de corticosteroides, a remoção dos ovários numa idade mais jovem e o histórico familiar de osteoporose. Por outro lado, os fatores de risco modificáveis incluem o consumo de álcool, tabaco e drogas psicotrópicas, a falta de cálcio e vitamina D na alimentação e a ausência de exercício físico.^{13, 17}

O rastreio de densitometria óssea permite analisar a densidade mineral óssea, uma vez que quanto maior a quantidade de minerais no osso, maior é a sua densidade. Uma menor densidade óssea aumenta o risco de desenvolver osteopenia e, posteriormente, osteoporose.¹⁸ No entanto, para um diagnóstico correto de osteoporose, é necessário realizar um exame de absorciometria de raio-X duplo (DXA) no fémur ou na coluna, que avalia a densidade mineral óssea através do T-score. Para o diagnóstico de osteoporose, este valor deve ser igual ou inferior a -2,5 desvio padrão (DP). Deste modo, o T-score é um valor comparativo com a média de indivíduos da mesma idade e sexo. Por exemplo, se uma mulher de 60 anos apresentar um T-score de -2,6 DP, este resultado indica que há um desvio de 2,5 unidades em relação à média das mulheres com aproximadamente 60 anos.¹³

O aparelho utilizado no rastreio foi o sonómetro ósseo clínico *Sahara*. Este dispositivo também avalia a densidade mineral óssea, mas, ao contrário do exame DXA, analisa a densidade do calcânhar, não podendo ser utilizado como método de diagnóstico.

No início da semana dedicada ao rastreio, foi realizada uma calibração do aparelho, conforme as instruções do fabricante, para garantir a precisão dos resultados. As utentes com mais de 50 anos foram questionadas sobre o interesse em realizar o rastreio. A cada uma foi entregue um questionário, como o apresentado no **Anexo 2**, para servir de estudo interno da farmácia. Após a realização do exame, cada utente teve uma consulta farmacêutica, na qual lhe foi explicado o resultado, fornecido um fluxograma, como o exposto no **Anexo 3**, e oferecidos conselhos sobre medidas não farmacológicas, como uma dieta rica em cálcio e magnésio e a prática de exercício físico, ou medidas farmacológicas, como a suplementação alimentar, caso o resultado o indicasse. O fluxograma explicava o resultado de forma clara, mostrando que, conforme o T-score, a pessoa poderia ter uma densitometria adequada à idade (quando o T-score era superior a 0 DP), osteopenia (quando o T-score estava compreendido entre 0 e -2,5 DP) ou osteoporose (quando o T-score era igual ou inferior a -2,5 DP). No caso de T-score inferior a -1 DP, o fluxograma indicava a necessidade de realizar um exame DXA, para confirmar o diagnóstico.

No final da semana, a Farmácia Aliança deslocou-se a uma indústria operária que desejava realizar o rastreio às suas trabalhadoras com idades entre os 50 e os 66 anos.

A **Tabela 2** representa os resultados obtidos para as trabalhadoras. Atendendo ao questionário foi possível perceber a relação direta entre o maior número de fatores de risco apresentados pelas participantes e aumento do risco de fraturas ósseas. Constatou-se que as mulheres com histórico familiar de osteoporose tinham um T-score significativamente inferior ao das restantes utentes. Além disso, as trabalhadoras da indústria que operavam em setores que exigiam um maior esforço físico apresentavam uma densidade óssea mais baixa, em comparação com as mulheres que, no mesmo local de trabalho, estavam no escritório, evidenciando a importância da boa execução física para a saúde óssea.

Tabela 2: Resultados do rastreio de densitometria óssea: T-score, em DP.

Utente	T-score (DP)	Utente	T-score (DP)	Utente	T-score (DP)	Utente	T-score (DP)
1	-0,9	11	-1,5	21	-1,7	31	-0,4
2	-2,5	12	-1,2	22	-0,9	32	-0,2
3	-0,3	13	-0,8	23	-0,7	33	0
4	-0,1	14	-0,3	24	-0,2	34	-2
5	-1,4	15	-1	25	-2,7	35	-1,9
6	-0,3	16	0,3	26	-2,6	36	-1,4
7	-0,3	17	0	27	-2	37	0,5

8	1,6	18	0,2	28	-1,1	38	1,9
9	-2,1	19	0,8	29	-0,8		
10	-1,9	20	-1,7	30	-0,5		

1.A.4 Atividade 2: Administração concomitante de Bexsero com Prevenar 20

Desde a publicação da Portaria nº1429/2007, de 2 de novembro de 2007, que regulamenta a administração de vacinas fora do Plano Nacional de Vacinação, as farmácias podem prestar este serviço, desde que seja realizado por profissionais habilitados.¹⁹ Durante um atendimento, fui questionada sobre a possibilidade de se administrar simultaneamente as vacinas Bexsero e Prevenar 20. Como não conhecia a interação entre estas duas vacinas, consultei a farmacêutica responsável, que me recomendou a verificar o Resumo das Características do Medicamento (RCM).

A vacina Bexsero é uma suspensão injetável indicada para a imunização contra a doença meningocócica causada pela bactéria *Neisseria meningitidis* do grupo B. Trata-se de uma vacina recombinante, sendo que a primeira dose pode ser administrada a partir dos 2 meses, com dose de reforço entre os 12 e os 15 meses. Adolescentes e adultos também podem receber pela primeira vez esta vacina, mas a dose de reforço só deve ser administrada a pessoas com risco contínuo de exposição. A vacina aumenta a concentração de anticorpos contra a bactéria e é injetada por via intramuscular. A sua autorização de comercialização em Portugal foi dada a 14 de janeiro de 2013.²⁰ Além disso, foi um avanço importante no desenvolvimento de vacinas reversas, uma tecnologia que permitiu a descoberta de antigénios para doenças que não tinham sucesso nas abordagens anteriores, facilitando a seleção dos melhores antigénios para a criação de vacinas.^{21, 22}

A vacina Prevenar 20 é indicada para a imunização contra *Streptococcus pneumoniae*. Pode ser administrada a crianças e adolescentes com menos de 18 anos para a prevenção de pneumonia, doença pneumocócica preventiva e otite média, ou a adultos para a prevenção de pneumonia e doença pneumocócica preventiva. A vacina pode ser administrada a partir dos 6 meses, sendo necessária uma dose de reforço entre os 11 e os 15 meses. Para indivíduos com mais de 18 anos, a dose de reforço não é essencial. Esta suspensão contém 20 polissacáridos de diferentes serotipos de pneumococos, os quais estimulam a produção de anticorpos contra a doença preventiva e a formação de linfócitos B de memória. A autorização de comercialização foi concedida a 14 de fevereiro de 2022, o que tem levado a um aumento da procura da vacina nas farmácia.²³ A Prevenar 20 inclui os mesmos polissacáridos específicos dos serotipos de Prevenar 13, bem como os mesmos excipientes. Assim, caso a Prevenar 13 tenha sido administrada anteriormente, deve-se esperar pelo menos 8 semanas antes de administrar a Prevenar 20.^{23, 24}

Bexsero pode ser administrada juntamente com vacinas monovalentes ou conjugadas, desde que em locais diferentes.²⁰ Existem, de facto, estudos clínicos que demonstram que a coadministração de Bexsero com as vacinas do plano nacional de vacinação não compromete a eficácia de nenhuma das vacinas.²⁵ No entanto, foram observados efeitos adversos mais intensos, como febre, alteração nos hábitos alimentares, dor e irritabilidade no local de injeção. Por isso, quando possível, recomenda-se evitar a administração das vacinas no mesmo dia.²⁰ Com base nesta informação, explicámos ao utente que seria preferível administrar apenas a vacina Bexsero e administrar a Prevenar 20 alguns dias mais tarde.

A informação de um farmacêutico não se pode restringir-se ao que aprendeu durante a faculdade. Sendo parte de um sector da saúde em constante evolução, o farmacêutico deve, além do conhecimento adquirido, conhecer fontes confiáveis que o ajudem a atuar da melhor forma em benefício do utente que o procura.

1.A.5. Atividade 3: Dispensa de pílula de contraceção de emergência

Durante o meu estágio na Farmácia Aliança, tive atendimentos desafiantes que me fizeram refletir além do conhecimento adquirido na faculdade. Numa dessas situações, uma utente questionou-me sobre as pílulas de contraceção de emergência (CE), comumente designadas pílulas do dia seguinte. A utente em questão apresentava dúvidas sobre o seu funcionamento, uma vez que acreditava que, sendo “do dia seguinte”, apenas seria eficaz no dia após as relações sexuais desprotegidas. Além disso, a utente questionava se poderia tomar a pílula de CE juntamente com a pílula contracetiva que usava habitualmente.

A dispensa de pílulas de CE deve ser cuidadosamente ponderada e esclarecida, uma vez que existem critérios de elegibilidade para a sua administração. Assim, o farmacêutico deve questionar a utente sobre a periodicidade e regularidade do ciclo menstrual, uma vez que a efetividade da CE depende da menstruação. Além disso, é importante garantir que a relação sexual tenha sido desprotegida e que nenhum método contracetivo tenha sido utilizado, ou, se tiver sido, que tenha sido usado de forma incorreta.²⁶

Atualmente, existem três métodos contracetivos disponíveis: o contracetivo oral com levonorgestrel (LNG), o contracetivo oral com acetato de ulipristal (AUP) e o dispositivo intrauterino de cobre (DIU).²⁷ São elegíveis para a toma de CE, as mulheres que tenham tido relações sexuais desprotegidas após o terceiro dia do ciclo menstrual ou aquelas que, utilizando regularmente um método contracetivo, tenham ocorrido situações como o rompimento do preservativo, a primeira vez que tome ou o esquecimento da toma de contracetivos hormonais orais combinados, progestativos, o implante ou o contracetivo progestativo injetável. Também são elegíveis as mulheres que, no caso do DIU hormonal

ou do sistema intrauterino, tenham tido relações sexuais nos primeiros sete dias após a implantação ou em situações de expulsão total ou parcial do dispositivo.²⁶

O DIU é um dos métodos contraceptivos mais eficazes, apresentando uma taxa de eficácia estimada em 99%.²⁷ Deve ser colocado por um profissional habilitado e pode permanecer no útero durante 10 anos, sendo um contraceptivo reversível de longa ação. O seu funcionamento baseia-se no impedimento da motilidade do esperma dentro do útero, prevenindo a fertilização antes da fecundação.²⁸

Apenas os CE orais estão disponíveis para dispensa na farmácia. O LNG pode ser utilizado até 72 horas após a relação sexual desprotegida, enquanto o AUP pode ser usado até 120 horas. De facto, em estudos comparativos, o AUP demonstrou uma eficácia superior na CE.²⁹ É um modulador sintético seletivo do recetor da progesterona, com grande afinidade para este recetor. Deste modo, previne o aumento da hormona luteinizante, que inicia a ovulação e tem a capacidade para adiar a rutura do folículo do ovário, adiando a libertação do ovário por até 5 dias. Se a ovulação já tiver ocorrido, o AUP não exerce o efeito contraceptivo. Cada comprimido contém 30 mg de AUP, devendo ser tomado apenas 1 comprimido para o objetivo pretendido.³⁰ Em contrapartida, o LNG está disponível nas farmácias em concentrações de 1,5 mg, sendo igualmente necessário tomar apenas 1 comprimido para o efeito contraceptivo. Ao contrário do AUP, quanto mais tempo após a relação sexual desprotegida a pílula de LNG for tomada, menor será a probabilidade de atuar na ovulação e impedir a fertilização.³¹

Ambos os contraceptivos de emergência orais podem causar efeitos secundários como náuseas, vômitos, tonturas e dores pélvicas após a toma. Caso a utente vomite dentro de 3h após a toma, deverá tomar novamente o comprimido, dado que existe o risco de este ter sido expulso pela émise sem ter sido absorvido para a corrente sanguínea.^{30, 31}

A CE nunca deve ser utilizada como método contraceptivo habitual. Caso a utente já esteja grávida, a CE não terá eficácia, uma vez que não se trata de um medicamento abortivo. De igual modo, se ocorrer uma relação sexual desprotegida após a toma da CE, esta não impedirá a fecundação, uma vez que apenas previne a mesma até 120 horas antes da toma.²⁶ Assim, se a utente usar regularmente contraceptivos hormonais, deve continuar a tomá-los normalmente.

Se a toma de contraceptivos de emergência foi motivada pelo esquecimento do contraceptivo habitual, não há interações entre o contraceptivo habitual e o contraceptivo de emergência, sendo possível tomar o LNG no mesmo dia. No entanto, deve ser utilizado o método de barreira até ao final do ciclo para evitar uma gravidez indesejada. Por outro lado, o AUP pode interagir com a progestina presente em alguns contraceptivos hormonais, pelo que se recomenda esperar pelo menos 5 dias após a toma de AUP antes de retomar o contraceptivo habitual, utilizando, igualmente, o método de barreira.³²

Em resumo, a dispensa de CE exige do farmacêutico não apenas o conhecimento teórico adquirido na faculdade, mas também compreensão e empatia. É necessário adaptar a linguagem à utente, de forma a garantir que compreenda completamente as informações, sem deixar dúvidas, tanto sobre a CE como sobre os métodos contraceptivos disponíveis.

1.A.6. Atividade 4: Análise de urina para despiste de infeção urinária

A realização de análises de urina é um serviço farmacêutico que pode ser feito nas farmácias. Durante o meu estágio, tive a oportunidade de assistir à análise da urina e ao consequente aconselhamento, com base nos resultados, o que me permitiu reforçar os conhecimentos adquiridos ao longo da faculdade.

A análise de urina no contexto da farmácia comunitária permite detetar possíveis alterações nos constituintes da urina. Dependendo dos resultados, pode ajudar a determinar a ocorrência de condições clínicas, como doenças hepáticas ou renais. Além disso, associada a sintomatologia característica, possibilita a deteção de infeções urinárias.

A infeção do trato urinário é uma das infeções bacterianas mais comuns, afetando principalmente as mulheres. A maioria das infeções urinárias é causada pela *Escherichia coli*, mas também podem ser provocadas por *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* e *Enterococcus faecalis*. O diagnóstico deve ser feito através de uma análise de urina, que pode ser uma cultura de urina ou uma tira de teste. Embora uma cultura de urina não seja essencial para o diagnóstico de infeção urinária, uma tira de teste, quando associada à sintomatologia característica, pode confirmar com grande probabilidade que se trata de uma infeção urinária. A cultura de urina deve ser realizada em casos específicos como em homens, pacientes com diabetes mellitus, mulheres grávidas e utentes imunossuprimidos, sendo necessário dirigir-se para um hospital para este exame. A sintomatologia das infeções urinárias é bastante característica, pelo que, quando uma utente refere dor ao urinar, urgência miccional, micção em pouca quantidade, dificuldade em iniciar a micção e hematúria (sangue na urina), é quase certo que se trata de uma infeção urinária.³³

A análise de urina através de tiras de testes Combur permite avaliar a presença de hemoglobina, bilirrubina, urobilinogénio, cetonas, glicose, proteínas, nitritos e leucócitos, além de medir o pH da urina, utilizando um teste semiquantitativo colorimétrico. É fundamental avaliar os diferentes parâmetros para o despiste de várias patologias. Embora a análise de urina tenha algumas limitações em comparação com a análise sanguínea, é um processo simples, e a recolha simplificada da amostra permite que o paciente a possa realizar em casa e transportar para a farmácia.³⁴ No entanto, para um diagnóstico mais preciso, é importante que a amostra seja recolhida pela manhã, rejeitando o primeiro jato, de forma a garantir que não existam contaminações.³⁵

O pH urinário encontra-se, habitualmente, entre 5,5 e 6,5, resultado dos ácidos excretados pelos rins.³⁶ Um pH mais alcalino pode indicar presença de bactérias urease-positivas, como *Proteus*, comum em infeções urinárias; ou cálculos de ácido úrico ou oxalato de cálcio.^{35, 36} No entanto, os testes Combur não avaliam apenas parâmetros de infeções urinárias. A bilirrubina apenas é excretada quando está conjugada e, aliada a uma quantidade elevada de urobilinogénio, é indicativa de uma doença hepática.³⁶ A presença de corpos cetónicos, na urina pode ser indicativo de jejum ou de cetoacidose diabética, frequentemente associada a glicosúria.³⁵ A glucose apenas aparece na urina quando ultrapassa o limiar renal, de 180 mg/dL para adultos, podendo indicar alterações renais, uma vez que esta não é reabsorvida, ou sugerir diabetes, quando há um excesso de glucose no sangue.³⁶ Uma urina saudável não deve conter proteínas, mas estas podem ocorrer após exercício físico intenso ou devido a uma lesão glomerular.³⁶ A presença de leucócitos na urina é um indicador de infeção urinária, embora pouco específico, uma vez que também pode sinalizar doenças inflamatórias ou infeções vaginais.³⁵ Já a presença de nitritos sugere a presença de bactérias capazes de reduzir nitratos a nitritos, o que, quando positivo, confirma uma infeção urinária.³⁵ No entanto, algumas bactérias não reduzem os nitratos ou necessitam de várias horas para produzir nitritos, o que pode causar falsos negativos, sendo necessário utilizar a primeira urina da manhã na análise.³⁶

Após a interpretação da análise da urina, o farmacêutico deve explicar os resultados à utente, oferecendo aconselhamento conforme os mesmos. Se a análise indicar a presença de uma infeção urinária, o utente deve ser encaminhado para uma consulta médica, onde poderá ser prescrito um antibiótico. Podem também ser aconselhados tratamentos não farmacológicos, como evitar estar mais de 3h sem urinar, optar pelo duche em vez do banho de imersão, secar a área genital de frente para trás após urinar, beber água regularmente e escolher roupa interior de algodão, sem ser muito justa. Adicionalmente, podem ser sugeridos suplementos com arando vermelho, uva ursina, raiz de morango ou barbas de milho que são compostos diuréticos e antissépticos, aliviando a dor durante a micção. Também pode ser recomendado o uso de suplementos com vitamina D e D-manose, que ajudam a regular o pH da urina. Para utentes com infeções urinárias recorrentes, pode ser aconselhado um suplemento de uva ursina como medida preventiva.

Para concluir, o farmacêutico desempenha um papel fundamental na intervenção em situações clínicas ligeiras. Muitas vezes, os utentes têm dificuldade em descrever o que sentem e podem acreditar que têm uma infeção urinária, mesmo quando isso não é o caso. Cabe ao farmacêutico orientar e aconselhar de forma adequada, ajustando as recomendações às necessidades de cada utente.

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar

1.B.1. Contextualização do estágio curricular

Durante os meses de novembro e dezembro, tive a oportunidade de estagiar nos Serviços Farmacêuticos da Unidade Local de Saúde de Santo António (ULSSA). Desde janeiro de 2024, esta ULSSA integra o Centro Hospitalar Universitário de Santo António (CHUdSA), o Agrupamento de Centros de Saúde (ACeS) do Grande Porto II – Gondomar e o ACeS do Grande Porto V – Porto Ocidental.³⁷ Também fazem parte desta unidade o Centro Materno-Infantil do Norte Albino Aroso (CMIN), o Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório (CICA), o Centro de Genética Médica Doutor Jacinto de Magalhães e o Hospital Magalhães Lemos.³⁸ Devido ao seu crescente prestígio, a ULSSA é um centro de referência em 16 patologias, destacando-se, por exemplo, nas áreas de transplantes renais e paramiloidose familiar.³⁹

Os Serviços Farmacêuticos estão, principalmente, localizados no Edifício Neoclássico do CHUdSA. Também estão divididos em outros polos, como o CMIN; o ambulatório de infecilogia e a farmacovigilância, no CICA; e colabora com a radiofarmácia, na unidade de Medicina Nuclear. São coordenados pela farmacêutica e Diretora Técnica, a Dra. Patrocínia Rocha. A sua equipa é composta por farmacêuticos, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica, assistentes técnicos e técnicos auxiliares de saúde. Os profissionais estão distribuídos por diversas unidades, nomeadamente: a distribuição individual diária em dose unitária, a unidade de farmácia de ambulatório, a unidade de farmácia oncológica, a unidade de farmacotecnia de preparações estéreis e não estéreis, a unidade de ensaios clínicos e o armazém de produtos farmacêuticos.

Os farmacêuticos fazem, igualmente, parte de várias comissões da ULSSA, como a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), a Comissão de Ética e a Comissão de Coordenação Oncológica, entre outros.

Ao longo do meu percurso, as farmacêuticas Dra. Luísa Álvares, a Dra. Sofia Fontes e a Dra. Sara Madureira orientaram-me e apresentaram-me os Serviços Farmacêuticos, proporcionando-me um ambiente favorável à aprendizagem e ao exercício da profissão farmacêutica.

1.B.2 Cronograma e breve explicação

Durante o estágio na ULSSA, tive a oportunidade de passar pelas diversas unidades dos Serviços Farmacêuticos. O período dispensado em cada secção pode ser consultado na **Tabela 3**, apresentada a seguir.

Tabela 3: Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio na ULSSA.

Semana	Dias	Unidade
1	4 a 7 de novembro	DIDDU
2	11 a 15 de novembro	UFA
3	18 e 19 de novembro	Farmacotecnia - Estéreis
	25 a 27 de novembro	Farmacotecnia – Não estéreis
4	28 a 4 de dezembro	UFO
5	5 a 11 de dezembro	Outras unidades
6	12 a 17 de dezembro	APF/UEC
7	18 a 20 de dezembro	Atividades
8	23 a 31 de dezembro	Relatório

Legenda: DIDDU – Distribuição Individual Diária em Dose Unitária; UFA – Unidade de Farmácia de Ambulatório; UFO – Unidade de Farmácia Oncológica; APF – Armazém de Produtos Farmacêuticos; UEC – Unidade de Ensaio Clínicos

Na primeira semana, foram-me apresentados os Serviços Farmacêuticos, com uma breve explicação sobre a importância de cada unidade. Como descrito na **Tabela 3**, permaneci na distribuição individual diária em dose unitária, onde prescrições são validadas e dispensadas por farmacêuticos. Além disso, são recebidas as prescrições de hemoderivados, estupefacientes e psicotrópicos, os quais seguem um circuito próprio, regulamentado por legislação específica, que permitem a sua rastreabilidade. Assim, de acordo com o Despacho Conjunto n.º 1051/2000, os hemoderivados devem ser acompanhados por um impresso assinado por todos os profissionais envolvidos.⁴⁰ Da mesma forma, os estupefacientes e psicotrópicos, guardados em local segregado e de acesso restrito, são acompanhados por uma requisição, na qual todos os envolvidos no processo devem assinar.^{41, 42}

Na semana seguinte, na unidade de farmácia de ambulatório, observei o atendimento e a dispensa de medicação a doentes acompanhados nas consultas e que têm acesso a medicação totalmente comparticipada. Nesta unidade, tive uma percepção mais clara do centro de referência que é a ULSSA, devido ao elevado número de medicamentos dispensados a doentes com paramiloidose ou que foram submetidos a transplantes renais.

No laboratório de farmacotecnia, observei a preparação e dispensa de estéreis e não estéreis. Tive a oportunidade de entrar na sala limpa de pressão positiva, onde assisti à preparação de colírios, nutrição parentérica, entre outras preparações estéreis, sempre utilizando a técnica asséptica. Nesta unidade, pude compreender melhor o papel do farmacêutico hospitalar na gestão e qualidade dos medicamentos manipulados, o que

permite não só colmatar carências na indústria farmacêutica, mas também economizar recursos materiais e financeiros.

Na unidade de farmácia oncológica, presenciei a validação da concordância do ciclo de quimioterapia ou imunoterapia com a patologia, a dose, a frequência e periodicidade, a solução de diluição, o tempo de perfusão, a concentração final de preparação, a estabilidade da mesma, materializando todas as instruções na ficha de preparação e rótulo para preparação pelo técnico superior de diagnóstico e terapêutica. Além disso, percebi que, como os citotóxicos são perigosos na sua manipulação, a sala limpa deve ser de pressão negativa para proteger o manipulador.

Na semana dedicada a outras unidades, desloquei-me ao CMIN, onde me foram apresentados os serviços farmacêuticos da maternidade, permitindo-me rever os conceitos aprendidos na unidade de ambulatório e na distribuição individual diária em dose unitária, numa população pediátrica e dedicada à saúde da mulher. Na unidade de radiofarmácia, o farmacêutico é responsável pelo controlo de qualidade dos radiofármacos, garantindo a sua correta preparação. Nesta unidade, assisti à preparação e administração de vipivotido tetraxetano de lutécio pelo farmacêutico, sobre a qual desenvolvi a atividade 3, “Vipivotido tetraxetano de lutécio no tratamento de cancro da próstata”. Durante a mesma semana, também me desloquei ao CICA, onde presenciei a dispensa de medicamentos para doenças infecciosas e me foi explicada a importância da farmacovigilância na monitorização de reações adversas e na respetiva notificação.

A sexta semana foi dividida entre a unidade de ensaios clínicos e o armazém de produtos farmacêuticos. Na primeira, a ULSSA pode tratar os seus doentes sem suportar os custos do tratamento. O farmacêutico é responsável pelo circuito de medicamento experimental: na receção, no armazenamento e na dispensa do mesmo. Nesta unidade, tive a oportunidade de realizar um curso *e-learning* da Global Health Training Centre em “Boas Práticas Clínicas”, cujo certificado constitui o **Anexo 4**.⁴³

Presenciei o funcionamento do armazém de produtos farmacêuticos, onde, para além de garantir a gestão e o controlo desta unidade, o farmacêutico desempenha um papel fundamental no controlo dos *stocks*, realizando as encomendas. Este controlo é feito com o auxílio do sistema *kanban*, que permite gerir a falta de *stock* nas diferentes secções. É nesta unidade que se rececionam as encomendas e se armazenam os medicamentos e produtos de saúde que, posteriormente, serão distribuídos para os diferentes serviços do CHUdSA ou para as várias unidades de saúde pertencentes ao ACeS do Grande Porto II – Gondomar ou ao ACeS do Grande Porto V – Porto Ocidental.

As últimas semanas de estágio foram dedicadas ao desenvolvimento das atividades e à escrita do relatório.

1.B.3. Atividade 1: Substituição de rivaroxabano por edoxabano ou apixabano, em prescrição médica

Na distribuição individual diária em dose unitária, os farmacêuticos validam, quotidianamente, prescrições no que diz respeito às indicações terapêuticas, doses prescritas, posologias, formas farmacêuticas, adequando o medicamento ao perfil do doente, tentando identificar potenciais interações medicamentosas e reações adversas, permitindo maior efetividade da terapêutica.

Quando um doente é admitido a internamento no CHUdSA, o médico prescreve a medicação que o doente toma no domicílio para que este possa continuar a terapêutica no internamento. No entanto, nem todas as substâncias ativas estão disponíveis no hospital, estando esta gestão ao encargo da CFT, que é constituída por médicos e farmacêuticos, e é a entidade responsável pela seleção dos medicamentos disponíveis no hospital, pelos protocolos terapêuticos que os diversos profissionais de saúde devem seguir, e analisa casos específicos de doentes e respetivas autorizações especiais de medicação.

Durante a semana em que passei nesta unidade, um utente polimedicado foi admitido no serviço de Neurologia, tendo a sua medicação crónica habitual sido mantida. As substâncias ativas e respetivas dosagens encontram-se descritas na **Tabela 4**.

Tabela 4: Fármacos utilizados em ambulatório pelo utente e respetiva dosagem.

Fármaco	Dosagem
Ácido Acetilsalicílico	100 mg
Atorvastatina	40 mg
Bisoprolol	5 mg
Captopril	25 mg
Insulina de ação rápida	Conforme glicemia
Pantoprazol	20 mg
Paracetamol	1000 mg
Rivaroxabano	20 mg

De acordo com a **Tabela 4**, o utente tomava 20 mg de rivaroxabano, uma vez por dia. O rivaroxabano faz parte da Norma da Direção Geral de Saúde para Medicamentos de Alta Segurança, pelo que o seu uso deve ser supervisionado e sem interrupção.⁴⁴ Este é um inibidor direto do fator Xa, que inativa as vias de coagulação, e que, consequentemente, diminui a formação de trombina. Em 20 mg, é usado para a prevenção do embolismo sistémico e do acidente vascular cerebral.⁴⁵

Tendo em conta que o Formulário Nacional de Medicamentos permite a possibilidade de troca do rivaroxabano por outros anticoagulantes orais de ação direta (DOACs), a CFT

divulgou um boletim informativo sobre DOACs, notificando os serviços de que o CHUdSA apenas dispunha de apixabano e edoxabano como DOACs.⁴⁶ Deste modo, foi necessário proceder à alteração do rivaroxabano para o apixabano ou o edoxabano. O farmacêutico responsável teve de, atendendo à posologia e restante medicação do doente, decidir qual a melhor alternativa para este.

Apesar de existirem estudos possibilitando a troca entre DOACs, esta deve ser monitorizada para garantir o continuado efeito da terapêutica. O RCM do apixabano não refere alterações de outros DOACs para o apixabano. Por outro lado, no RCM do edoxabano está mencionada a alteração do tratamento de outros DOACs, nomeadamente o rivaroxabano para o edoxabano. Além disso, este documento descreve que esta alteração mantém os marcadores de coagulação: tempo protrombina, anti-Fator Xa e tempo de tromboplastina parcial ativada, sem ocorrer prolongamento do tempo de hemorragia.^{47, 48}

O doente toma ácido acetilsalicílico (AAS) de 100 mg, um antiagregante plaquetário, pelo que é necessário ter em conta se a alteração de DOACs não afeta os parâmetros de coagulação, nomeadamente, se não aumenta o tempo de hemorragia.⁴⁵ O edoxabano, apesar de aumentar o tempo de hemorragia, pode ser administrado juntamente com o AAS de 100 mg, não sendo recomendada a toma deste anticoagulante com doses superiores.⁴⁷ O uso concomitante de apixabano com AAS não revelou interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas até uma dose de 325 mg de AAS, embora o seu uso simultâneo deva ser, de igual modo, vigiado.⁴⁸

Relativamente à posologia, o apixabano deve ser tomado duas vezes por dia, tendo o edoxabano a vantagem de necessitar apenas de uma toma diária. Ambos apresentam a possibilidade de ser triturado, para utilização, por exemplo, em doentes com sonda de alimentação, e não interagem com alimentos.^{47, 48}

Assim, tendo em conta que a alteração de rivaroxabano para edoxabano apresenta mais evidência e, conseqüentemente, mais segurança, e por apresentar uma posologia mais simples, o edoxabano apresentou-se como o melhor substituto do rivaroxabano. Segundo o respetivo RCM, para a introdução do edoxabano, deve-se descontinuar o rivaroxabano e iniciar o edoxabano aquando da dose seguinte do anticoagulante oral. Uma vez que o utente apresenta um peso corporal inferior a 60 kg, sem alterações renais (com uma creatinina de 0,83 mg/dl), a dose de edoxabano deve ser reduzida para 30 mg.

Concluindo, esta atividade realça a importância do farmacêutico a nível hospitalar, desde a validação dos medicamentos prescritos à confirmação das dosagens, tendo sempre em atenção toda a medicação do utente, para que não existam erros de doses ou interações medicamentosas.

1.B.4. Atividade 2: Pedido de autorização à CFT para a substituição de vancomicina em solução oral por cápsulas

Durante o período em que estive na unidade de farmacotecnia, especificamente na unidade dos não estéreis, o farmacêutico responsável da Unidade pretendia submeter um requerimento à CFT, para que esta autorizasse a produção de cápsulas de vancomicina em detrimento da solução oral do mesmo fármaco, já preparada no laboratório. A CFT é a entidade responsável pela medicação utilizada pelo hospital, pelo que a alteração da preparação de vancomicina para uma formulação diferente requer a sua aprovação. Deste modo, tive a oportunidade de ajudar a pesquisar e fundamentar o respetivo requerimento.

A vancomicina é um dos antibacterianos usados no tratamento de primeira linha de infeções de *Clostridioides difficile* severa.⁴⁹ Embora em Portugal apenas seja comercializada na forma de pó para soluções de perfusão, este não é eficaz para o tratamento desta patologia.⁵⁰ Deste modo, recorre-se ao uso de cápsulas ou soluções orais, preparadas magistralmente.^{51, 52} Estas apresentam uma má absorção sistémica, permitindo que mantenham uma concentração fecal elevada, onde irão atuar.⁵³

O uso de ambas formulações não detém diferenças significativas na eficácia do tratamento, existindo diversos estudos com um número limitado de participantes. Num estudo publicado pelo Journal of Pharmacy Practice, administraram a solução oral a 33% dos doentes, num total de 76 participantes, sendo que a seleção para esta administração se baseou na ausência de capacidade para deglutir dos mesmos. Uma vez que o estado de saúde destes utentes é mais degradado, contribuiu para uma maior mortalidade neste grupo, o que deve ser considerado na discussão dos resultados.⁵³ Este estudo foi concretizado posteriormente à publicação de um outro estudo realizado com doentes saudáveis. Neste último, participaram 6 pessoas, nas quais foram administradas ambas as formulações com um intervalo de 3 semanas entre cada. A formulação inicial foi aleatória e, posteriormente a cada uma das administrações, foram recolhidas amostras de sangue, urina e fezes. A concentração de vancomicina em cada uma das amostras não demonstrou diferenças significativas, pelo que se pode concluir que a administração de vancomicina em cápsulas ou por solução oral apresentam a mesma eficácia.⁵⁴

Tendo em conta efeitos secundários, ao longo do tratamento, ambas as formulações provocam náuseas e dores abdominais, associados a vômitos, diarreia e flatulência. Há, também, um aumento do cansaço, e de dores de cabeça e de costas, além de um maior risco de infeções do trato urinário e de hipocalémia. Apresentam, igualmente, risco de nefrotoxicidade, com falência renal e diminuição da concentração de creatinina no sangue, pelo que esta deve ser monitorizada.^{51, 52} A longo prazo, alteram a microbiota fecal, com consequências irreversíveis e podem levar a reações dermatológicas severas, como a Síndrome Stevens-Johnson, podendo surgir lesões na pele ou erupções cutâneas.⁵⁴

Apesar de ter os mesmos efeitos clínicos e efeitos secundários, a solução oral de vancomicina apresenta mais alguns efeitos adversos associados à sua composição. Embora esta deva ser usada em doentes que tenham dificuldades em deglutir e que não conseguem ingerir cápsulas, apresenta uma elevada concentração de sacarose, pelo que não pode ser usada em diabéticos ou hiperglicémicos.⁵² Além disso, a elevada concentração deste dissacarídeo modifica o ambiente, tornando-o mais propenso ao desenvolvimento de bactérias não suscetíveis, que terão de ser tratadas. Do mesmo modo, apresenta um menor pH, associado ao ácido cítrico presente, irritante da mucosa oral, e pode alterar a flora bucal e inativar as proteínas salivares, para além de alterar o sabor da solução, mesmo com o uso de intensificadores de sabor, diminuindo a adesão à terapêutica.⁵⁵

Do ponto de vista financeiro, a solução oral de vancomicina requer o consumo de um frasco cor de âmbar para armazenamento, xarope comum e conservantes, uma vez que é uma formulação de dose múltipla. Pelo contrário, a preparação de cápsulas de vancomicina apenas necessita de cápsulas nº4, a substância ativa e o excipiente, podendo, a partir do mesmo lote, ser preparado um elevado número de cápsulas, consoante o encapsulador manual de enchimento das mesmas. Por conseguinte, a segunda exige menor gasto em tempo, recursos materiais e recursos humanos, sendo uma mais-valia para o hospital.

Para concluir, a vancomicina em cápsulas e a vancomicina em solução oral apresentam uma eficácia clínica semelhante. A vancomicina em solução oral apresenta desvantagens face à utilização das cápsulas, pelo que idealmente se deve direccionar para a utilização em casos específicos onde o utente se alimenta por sonda ou apresenta dificuldades em deglutir cápsulas. Neste caso, o uso de cápsulas é vantajoso clinicamente, pois estas podem ser abertas para se utilizar o pó diretamente na sonda. O laboratório de farmacotecnia também beneficia desta preparação, dado que reduz os custos de produção, no que respeita às matérias-primas e aos recursos humanos.

Com esta atividade, pude cooperar em diferentes funções de um farmacêutico, participando ativamente na melhoria dos Serviços Farmacêuticos e, conseqüentemente, do hospital.

1.B.5. Atividade 3: Vipivotido tetraxetano de lutécio no tratamento de cancro da próstata

No serviço de Medicina Nuclear, o farmacêutico é responsável pela preparação dos radiofármacos. Este serviço, separado dos Serviços Farmacêuticos, dispõe de uma sala distinta onde o fármaco é preparado, equipada com uma câmara assética adequada para estas formulações.

Na semana em que estive alocada neste setor, assisti à preparação e administração de vipivotido tetraxetano de lutécio (^{177}Lu), uma terapêutica recente, aprovada pela Agência Europeia do Medicamento em 2022.⁵⁶

O Vipivotido tetraxetano de ^{177}Lu é um radiofármaco utilizado no tratamento do cancro da próstata resistente à castração, positivo para o antigénio de membrana específico da próstata (PSMA).⁵⁷ É administrado em associação com terapêutica de privação androgénica, que pode incluir inibidores da via do recetor de androgénio.⁵⁸ Neste contexto, o isótopo liga-se a um ligando com grande afinidade com o PSMA, presente em grande quantidade nas membranas.⁵⁹ Após a ligação, o ^{177}Lu emite radiação beta nas células-alvo, causando lesões no ácido desoxirribonucleico (ADN) que induzem a morte celular.⁵⁸ Inúmeros estudos demonstraram que esta terapêutica inovadora tem mostrado resultados promissores, com redução da dor e aumento da esperança de vida.^{59, 60}

Para a preparação deste radiofármaco, é necessário utilizar um equipamento de proteção que minimize a exposição à radiação.

Após a preparação, o farmacêutico colabora na administração do fármaco no doente, em coordenação com os médicos e enfermeiros. A administração é realizada pelo método da gravidade, utilizando duas seringas, uma longa e uma curta, que são perfuradas no frasco de injetáveis, contendo Vipivotido tetraxetano de ^{177}Lu . A agulha curta, que não entra em contacto com o líquido dentro do frasco, permite a entrada por gravidade de cloreto de sódio a 0,9%. A agulha longa, em contacto com o radiofármaco, está ligada a um cateter. Assim, o soro, ao entrar no frasco de injetáveis, exerce pressão para que o fármaco passe pela agulha longa e seja administrado no doente. Este processo exige monitorização e atenção, uma vez que o farmacêutico precisa de verificar frequentemente se o soro está a entrar no frasco e se o fármaco está a sair, garantindo que o volume, no interior, permaneça constante. Durante a administração, o farmacêutico, utiliza sempre pinças para se auxiliar. No final descarta todo o material não reutilizável que possa estar contaminado em local próprio. O médico também está presente durante a administração do radiofármaco. O físico mede a radiação do frasco e do doente antes e depois da administração. Neste caso, no final do tratamento, o frasco apresentava 0 miliCurie, confirmando que o vipivotido tetraxetano ^{177}Lu havia sido totalmente administrado.⁵⁸

Para concluir, este procedimento é multidisciplinar, envolvendo farmacêuticos, médicos, físicos e enfermeiros, que podem trocar pareceres imediatos entre si. Trata-se de uma área em crescente expansão, com treze serviços instalados em entidades públicas em Portugal.⁶¹ O farmacêutico desempenha um papel fundamental, garantindo a qualidade do radiofármaco e a segurança na sua administração.

1.B.6. Atividade 4: Semelhanças e diferenças entre tenofovir disoproxil fumarato e tenofovir alafenamida

No ambulatório de infeciologia, no CICA, assisti à dispensa de Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF) e de Tenofovir Alafenamida (TAF), ambos pró-fármacos do Tenofovir (TNF), usados no tratamento do Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) e do Vírus da Hepatite B (VHB), o que me levou a realizar uma pesquisa sobre a diferença entre estes dois fármacos.

O TNF é um análogo nucleótido da adenosina, cuja estrutura química está representada na **Figura 1**. Quando se encontra no interior das células, é fosforilado pelas cínases celulares para formar o tenofovir difosfato (TNF-DP), o metabolito ativo.⁶² Este incorpora-se no ADN, através da ação da transcriptase reversa do VIH e da polimerase do VHB, inibindo a replicação viral e interrompendo a síntese do ADN.^{63, 64} O TNF apresenta cargas negativas em pH fisiológico e não atravessa facilmente as membranas celulares, o que resulta numa absorção oral insuficiente. Por isso, recorre-se a pró-fármacos para melhorar o seu efeito terapêutico.⁶²

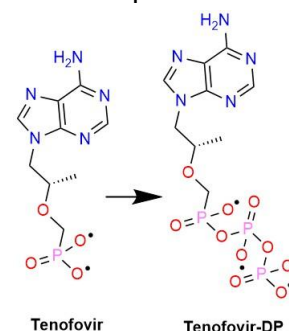


Figura 1: Reação de formação de TNF-DP. Adaptado de Clercq, E..³

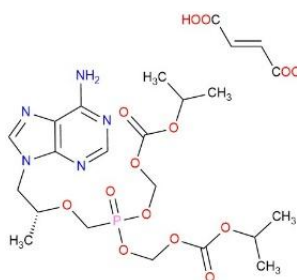


Figura 2: Estrutura química de TDF.

Deste modo, surgiu o TDF, um inibidor nucleósido da transcriptase reversa.⁶³ Como se pode observar na **Figura 2**, trata-se de um sal de fumarato associado ao pró-fármaco de tenofovir disoproxil, com o acrescento de duas cadeias lipofílicas que facilitam a sua absorção a nível intestinal, onde, posteriormente, é hidrolisado para TNF.⁶²

Após o TDF, procurou-se desenvolver um pró-fármaco com maior distribuição pelos tecidos. Assim, foram investigados vários análogos de TNF e, após estudos comparativos, concluiu-se que o TAF (**Figura 3**) apresentava os resultados desejados, com uma maior concentração intracelular.^{62, 65} O TAF entra nas células através de transportadores e por difusão passiva, sendo aí hidrolisado para formar o tenofovir.⁶⁴

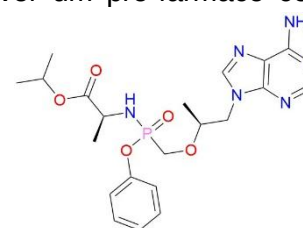


Figura 3: Estrutura química de TAF.

Contrariamente ao TDF, o TAF requer uma menor dose de pró-fármaco.⁶⁵ Por um lado, o TAF é mais estável no plasma e tem maior facilidade em penetrar nas células do sangue periférico, como os linfócitos. Este facto permite que a metabolização para o TNF ocorra dentro das células, resultando numa maior inibição da síntese de ADN. Por outro lado, o TDF é rapidamente metabolizado a TNF fora da célula, o que diminui a concentração de TNF-DP formado dentro das células, exigindo uma maior dose de fármaco para atingir a concentração necessária.^{62, 65, 66} Assim, com autorização de introdução no mercado em

Portugal a 5 de fevereiro de 2002, o TDF está disponível em dose de 245 mg, podendo ser utilizado individualmente ou em combinação com outros antirretrovirais.⁶³ O TAF foi introduzido em Portugal a 21 de abril de 2016. Não é comercializado individualmente, mas está disponível em combinação com outros antirretrovirais, em dosagens de 10 mg ou 25 mg.⁶⁴

A **Tabela 5** apresenta a dose de TAF que deve ser administrada em associação com o terceiro agente no regime de tratamento do VIH, quando combinada com Emtricitabina (FTC), como ocorre no Descovy®.⁶⁶ Esta diferença de dose pode ser observada, por exemplo, na administração deste fármaco com Cobicistate ou Ritonavir. O Cobicistate é um inibidor do metabolismo mediado pelo citocromo P450 A3, sendo esse o seu mecanismo de ação quando usado para o tratamento de VIH.⁶⁷ O Ritonavir é um inibidor da protease.⁶⁸ Ambos os fármacos são inibidores da glicoproteína-P. O TAF é transportado pela gp-P para fora das células, pelo que, quando a sua função é inibida, uma dose reduzida do fármaco mantém uma concentração semelhante no citoplasma em comparação com a situação em que a gp-P não está inibida.^{66, 67}

Tabela 5: Dose de FTC/TAF, tendo em conta o terceiro agente no regime de tratamento de VIH.

Dose de FTC/TAF	Terceiro agente no regime de tratamento do VIH	Dose de FTC/TAF	Terceiro agente no regime de tratamento do VIH
200/10 mg	Atazanavir com Ritonavir	200/25 mg	Dolutegravir
	Atazanavir com Cobicistate		Efavirenz
	Darunavir com Ritonavir		Maraviroc
	Darunavir com Cobicistate		Nevirapina
	Lopinavir com Ritonavir		Rilpivirina
			Raltegravir

Adaptado de Descovy®.⁶⁶

Relativamente aos efeitos adversos, a TAF demonstrou uma melhor clearance de creatinina e uma maior densidade óssea comparativamente ao TDF. No entanto, provoca um aumento das concentrações de colesterol total, de lipoproteínas de baixa densidade e triglicéridos.^{65, 69, 70} No caso do TDF, a clearance de creatinina e a densidade óssea devem ser monitorizadas, sendo este fármaco contraindicado em doentes com insuficiência renal. Adicionalmente, a elevada quantidade de TNF no plasma pode causar danos renais, resultando em insuficiência renal em estados avançados de VIH, em tratamentos antirretrovíricos prolongados ou em doentes com baixo peso corporal.^{63, 65}

Para concluir, o tratamento para o VIH sofreu uma extensa evolução nas últimas décadas. O TDF e, posteriormente o TAF, revolucionou a terapêutica dos antirretrovíricos, permitindo aumentar o tempo e a qualidade de vida dos portadores da doença.

Parte 2. Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Medicamentos para a dependência alcoólica

2.1.1 Introdução

O consumo de vinho e outras bebidas alcoólicas tem sido, desde sempre, uma importante componente da cultura portuguesa. Sendo Portugal um dos dez maiores produtores de vinho a nível mundial, o álcool tem assumido uma presença contante na mesa dos portugueses, o que, frequentemente, conduz a excessos e a consequências, muitas vezes, irreversíveis.⁷¹

De acordo com o Relatório Anual de 2023, publicado pelo Instituto para os Comportamentos Aditivos e as Dependências, 37% da população portuguesa consumia diariamente alguma bebida alcoólica, sendo 30% vinho, 12% cerveja e 2% bebidas espirituosas. Em situações mais graves, 3,1% da população apresentava um padrão de consumo de risco elevado ou nocivo, dos quais 1,1% evidenciava sinais de dependência.⁷² Estes dados indicam que cerca de 330 mil portugueses se encontravam em risco grave de desenvolver dependência alcoólica, sendo que, aproximadamente, 100 mil já apresentavam sintomas associados a essa condição.⁷²

O consumo de álcool não afeta apenas a saúde de quem o ingere. Nos últimos anos, os crimes relacionados com a condução sob o efeito do álcool têm vindo a aumentar, sendo que cerca de um quinto dos detidos admitiu ter cometido os delitos sob influência alcoólica. Entre os jovens internados em Centros Educativos, essa proporção sobe para cerca de um terço. Nestes casos, a idade da primeira experiência com bebidas alcoólicas situa-se, em média, nos 12 anos, registando-se, ao longo do tempo, um aumento significativo de episódios de embriaguez entre menores de 18 anos.⁷²

As restrições aplicadas às bebidas alcoólicas não são tão rigorosas quanto aquelas impostas a outros produtos com efeitos semelhantes na saúde e na sociedade. Não obstante, essas limitações moderadas são frequentemente desrespeitadas pelos estabelecimentos, que tendem a não cumprir, por exemplo, a verificação da idade mínima para o consumo.

O farmacêutico comunitário, enquanto primeiro ponto de contacto com o utente, tem o dever de compreender as consequências do consumo de álcool, identificar os sinais associados e oferecer respostas que promovam uma melhor qualidade de vida. Para que tal seja possível, é essencial que reconheça os sintomas e consiga transmitir ao utente a gravidade das consequências desta doença.

2.1.1 Dependência alcoólica

A síndrome de dependência alcoólica é uma doença crónica, caracterizada por recaídas frequentes e pela vontade compulsiva de consumir álcool. Para que se possa considerar uma situação de dependência, o álcool deve assumir um papel prioritário na vida do indivíduo, influenciando negativamente os seus comportamentos e originando consequências fisiológicas, cognitivas e sociais. Antes de se instalar a dependência, o indivíduo passa por um conjunto de fases que podem servir como sinais de alerta. Numa fase inicial, o consumo de álcool já representa um risco físico para a saúde. A Organização Mundial de Saúde define esta fase como um consumo diário de 20 g a 40 g de álcool no caso das mulheres, e de 40 g a 60 g no caso dos homens. Posteriormente, quando os indivíduos ultrapassam uma ingestão média superior a 40 g nas mulheres e superior a 60 g nos homens, o consumo de álcool passa a provocar não apenas danos físicos, mas também mentais. Acresce ainda que o consumo excessivo de álcool em contextos sociais, definido como a ingestão de mais de 60 g de álcool durante comemorações, pode igualmente ser um indicativo de dependência alcoólica.⁷³

Para o diagnóstico, é necessário proceder ao registo do consumo de bebidas alcoólicas e à análise do impacto que esse consumo tem na vida do indivíduo. Para que o diagnóstico de dependência seja considerado, o indivíduo deve apresentar pelo menos dois a três dos seguintes critérios: desejo intenso de consumir álcool, incapacidade de cumprir responsabilidades em consequência do consumo, abandono de atividades importantes; consumo de álcool em situações de risco; e necessidade de ingerir quantidades progressivamente maiores, devido ao aumento da tolerância.⁷⁴

2.1.1.1. Fisiopatologia

Quando o álcool entra no organismo, promove a libertação de péptidos endógenos, como as β -endorfinas, encefalinas e dinorfinas. A ligação das β -endorfinas e encefalinas aos recetores opioides μ e δ estimula a libertação de dopamina, o que assegura efeitos de recompensa e de reforço no indivíduo. Por outro lado, as dinorfinas ligam-se aos recetores opioides κ , inibindo a libertação de dopamina e, consequentemente, reduzindo os efeitos de recompensa e reforço.⁷⁵ Com a exposição prolongada ao álcool, especialmente em situações de consumo excessivo, a libertação de β -endorfinas deixa de ocorrer, verificando-se uma alteração nos sistemas de recetores opioides. Deste modo, a ingestão contínua de álcool conduz à desregulação das dinorfinas e do sistema dos recetores opioides κ , o que pode estar na origem do desconforto e da inquietação observados durante o período de abstinência alcoólica.⁷⁵

Além disso, o sistema de recompensa está relacionado com a via mesolímbica, também designada como via de recompensa, sendo responsável pela libertação de

dopamina. Nesta via, os neurónios dopaminérgicos deslocam-se desde a área tegmental central, constituída por neurónios dopaminérgicos, gabaérgicos e glutamérgicos, até ao corpo estriado ventral, passando pelo *nucleus accumbens*.⁷⁶ O álcool reduz a concentração de recetores de ácido γ -aminobutírico (GABA), provocando a sedação característica do consumo alcoólico.⁷⁶ Estes efeitos são reversíveis após um consumo pontual, mas a ingestão continuada de álcool promove a dessensibilização dos recetores GABA, desenvolvendo, assim, a tolerância ao álcool e a necessidade de consumir maiores quantidades para alcançar os mesmos efeitos.^{76, 77}

2.1.1.2. Consequências do consumo continuado do álcool

O álcool é predominantemente absorvido no estômago, sendo que o restante é absorvido no duodeno. Este processo pode deteriorar a membrana intestinal, provocando alterações na microbiota intestinal. Como consequência, provoca uma deficiência na absorção de nutrientes, nomeadamente de tiamina, que desempenha um papel crucial na função cerebral.⁷⁷

De facto, a falta de tiamina compromete o ciclo de Krebs, resultando numa diminuição da produção de energia necessária para o funcionamento das células cerebrais. Sem a energia suficiente, os neurónios morrem, o que leva ao desenvolvimento de deterioração cognitiva, bem como a vários defeitos neurológicos, como a encefalopatia de Wernicke.⁷⁷ Além de afetar a absorção, o álcool pode alterar o pH fecal, modificando a microbiota intestinal e, por conseguinte, a secreção de metabolitos essenciais para a função da barreira intestinal. Estas alterações provocam o aumento de citocinas plasmáticas, como a interleucina 10 (IL-10), resultando em inflamação crónica.⁷⁷ Esta inflamação pode afetar o fígado, provocando hepatite alcoólica, que, por sua vez, pode evoluir para esteatose hepática alcoólica.

Adicionalmente, o álcool é metabolizado no fígado pela enzima álcool desidrogenase, convertendo-se para acetaldeído. Após esta oxidação, o acetaldeído é transformado em acetato pela acetaldeído desidrogenase. O metabolismo do etanol estimula a produção de espécies reativas de oxigénio, que, por sua vez, vão estimular a produção de interferão envolvido na via do fator nuclear κ B, uma das principais vias inflamatórias. Isto resulta na apoptose e necrose de hepatócitos, causando lesões hepáticas, contribuindo para o agravamento da esteatose.⁷⁸

2.1.2. Tratamento

Para o tratamento da dependência alcoólica, são essenciais a motivação e a intenção do utente, uma vez que as intervenções psicossociais constituem a base do processo terapêutico. Paralelamente, é necessário proceder ao controlo da síndrome de abstinência,

que se manifesta através de sintomas como náuseas, vômitos, tremores, agitação e hiperatividade, dores de cabeça, tonturas e, em casos mais graves, convulsões. É, por isso, importante controlar a ingestão de álcool, promovendo a sua redução progressiva, a manutenção da abstinência e a diminuição do número de recaídas.⁷⁷

Após o diagnóstico de dependência alcoólica, o primeiro passo do tratamento consiste na fase de desintoxicação. Durante este período, é fundamental que o paciente se comprometa a não consumir álcool nem a realizar atividades de risco. Esta fase requer vigilância médica contínua, bem como a presença de um familiar ou cuidador responsável que possa supervisionar a adesão à terapêutica.⁷⁹

De acordo com as *guidelines*, a terapêutica de primeira linha recomendada para esta fase baseia-se na administração de benzodiazepinas, como o diazepam, o oxazepam e o lorazepam, devido à sua eficácia na redução dos sintomas associados à síndrome de abstinência alcoólica. Como alternativa na terapêutica de 2ª linha, podem ser utilizados fármacos como a carbamazepina ou a gabapentina, sendo estas opções indicadas apenas para casos de abstinência alcoólica ligeira a moderada. Adicionalmente, recomenda-se a suplementação com tiamina em pacientes com risco de desenvolver encefalopatia de Wernicke ou que apresentem sinais de má nutrição.⁸⁰

Após a fase de desintoxicação, segue-se a fase de desabitação, que visa a manutenção da abstinência alcoólica.⁷⁹ Nesta etapa, o tratamento farmacológico assume um papel complementar, auxiliando as intervenções psicossociais e comportamentais que o utente necessita de realizar.⁷⁷ Os principais objetivos desta fase centram-se na neutralização dos efeitos de reforço e recompensa associados ao consumo de álcool, contribuindo assim para a manutenção da abstinência.⁸¹

Existem fármacos específicos que modificam estes efeitos ao atuarem sobre neurotransmissores afetados pelo álcool, como o GABA, o glutamato, a serotonina e a dopamina. Entre os medicamentos introduzidos no mercado com este propósito encontram-se o acamprosato, a naltrexona, o dissulfiram e o nalmefeno. Para além destes têm sido utilizados, em regime *off-label*, outros fármacos originalmente indicados para outras patologias, mas que demonstraram resultados promissores no tratamento da abstinência alcoólica.⁸¹ Entre estes destacam-se o baclofeno, um agonista dos recetores GABA que inibe a ação do glutamato e do aspartato;⁸² o topiramato, um antiepilético que potencia a ativação dos recetores GABA;⁸³ a gabapentina, com elevada afinidade para os canais de cálcio dependentes de voltagem;⁸⁴ e a vareniclina, um agonista parcial dos recetores nicotínicos da acetilcolina.⁸⁵ Apesar dos resultados encorajadores, são ainda necessários mais estudos que validem, de forma definitiva, a eficácia destes fármacos no tratamento da dependência alcoólica.⁸¹

2.1.2.1. Acamprosato

O acamprosato foi o primeiro fármaco aprovado para a abstinência alcoólica em Portugal, tendo sido introduzido em 1996.⁸⁶ A sua estrutura química, representada na **Figura 4**, é semelhante à de neurotransmissores como o GABA e a taurina. Este fármaco reduz a ingestão irrefletida de álcool ao estimular a transmissão do GABA e antagonizar a ação do glutamato. Além disso, possui a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica após sofrer um processo de acetilação.^{86, 87}

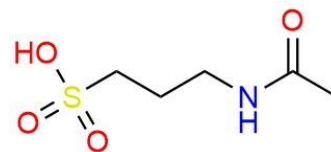


Figura 4: Estrutura química do acamprosato.

Para garantir a eficácia da terapêutica com acamprosato, é necessário administrar um total de seis comprimidos por dia: dois de manhã, dois à tarde e dois à noite. No caso de utentes com peso inferior a 60 kg, a dose deve ser ajustada para quatro comprimidos diários, distribuídos da seguinte forma: dois de manhã, um à tarde e um à noite. O fármaco deve ser tomado fora das refeições, uma vez que a ingestão alimentar interfere com a sua biodisponibilidade. O tratamento deve ser iniciado após a cessação do consumo de álcool e prolongar-se por, no mínimo, um ano. Importa ainda referir que, mesmo que ocorra uma recaída durante a terapêutica, esta não deve ser interrompida.⁸⁶

Antes do início do tratamento com acamprosato, é essencial proceder à avaliação da função renal, uma vez que o fármaco está contraindicado em doentes com níveis de creatinina superiores a 1,36 mg/dL, sendo maioritariamente excretado na urina. O seu uso não é recomendado em mulheres a amamentar, dado que o acamprosato é excretado no leite materno e não existem dados suficientes sobre a sua segurança em crianças. No caso de mulheres grávidas, deve ser realizada uma avaliação rigorosa da relação entre o benefício e o risco, uma vez que o consumo de álcool durante a gravidez está associado a riscos de teratogenicidade e toxicidade do feto.⁸⁶

Em termos de efeitos adversos, o acamprosato pode provocar diarreia, prurido e impotência, sendo menos frequentes sintomas como náuseas, vómitos e dores abdominais.⁸⁶ Pode ser administrado concomitantemente com outros fármacos utilizados para a abstinência alcoólica, não apresentando interações adversas significativas quando associado a ansiolíticos, antidepressivos ou outros depressores do sistema nervoso central.^{86, 87}

Alguns estudos realizados com acamprosato demonstraram que, no que diz respeito ao retorno ao consumo de álcool e à redução do número de dias de consumo, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em comparação com o placebo. Assim, não é possível garantir que este fármaco previna de forma eficaz o retorno ao consumo excessivo de álcool por parte do utente.^{87, 88}

2.1.2.2. Naltrexona

A naltrexona pode ser utilizada no tratamento da abstinência alcoólica, bem como no apoio a indivíduos com dependência de opiáceos, com o objetivo de prevenir recaídas.⁸⁹

A naltrexona foi introduzida em Portugal a 9 de setembro de 1999. A sua estrutura encontra-se representada na **Figura 5**.

Trata-se de um antagonista opiáceo que atua por competição nos recetores da morfina, reduzindo a libertação

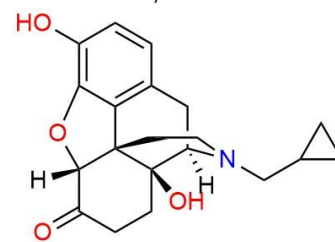


Figura 5: Estrutura química da naltrexona.

de dopamina. Desta forma, contribui para a prevenção da dependência alcoólica, ao atenuar a sensação de euforia associada ao consumo de álcool.^{89, 90} Além disso, demonstrou eficácia na redução do número de dias de consumo e na prevenção do retorno ao consumo excessivo.^{88, 90}

A naltrexona é administrada por via oral, na dose de um comprimido de 50 mg por dia. Recomenda-se que a primeira toma seja de 25 mg, de forma a permitir a monitorização de potenciais efeitos adversos, devendo ser iniciada após um período de abstinência alcoólica de 7 a 10 dias. A duração recomendada do tratamento é de três meses, podendo ser prolongada, consoante o grau de dependência apresentado pelo doente.⁸⁹ Desta forma, a naltrexona revela-se uma opção mais cómoda em comparação com o acamprosato, devido ao número reduzido de administrações diárias.⁸⁸

A naltrexona está contraindicada em doentes com insuficiência hepática ou hepatite aguda, sendo, por isso, imprescindível realizar uma avaliação da função hepática antes do início do tratamento, bem como monitorizações regulares durante a terapêutica, de forma a detetar eventuais lesões hepáticas.^{88, 89} Assim, a utilização concomitante de medicamentos que interfiram com o metabolismo hepático é desaconselhada, uma vez que pode alterar a concentração de naltrexona no organismo.⁸⁹

Adicionalmente, a naltrexona não deve ser administrada em simultâneo com antigripais, antidiarreicos e analgésicos opiáceos, dado que estes podem conter derivados opiáceos que interferem com o seu mecanismo de ação. Em contexto cirúrgico, quando for necessária a utilização de agonistas opiáceos com propriedades analgésicas, o tratamento com naltrexona deve ser suspenso, pelo menos, 48 horas antes da intervenção.⁸⁹

Contrariamente ao acamprosato, a naltrexona não apresenta propriedades teratogénicas conhecidas. No entanto, a sua eficácia e segurança não foram suficientemente estudadas durante a gravidez e o período de amamentação, pelo que a sua utilização deve ser ponderada apenas após uma cuidadosa avaliação da relação entre os potenciais riscos e benefícios da terapêutica.⁸⁹

Os efeitos adversos mais frequentes associados à naltrexona envolvem o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central. Os pacientes podem apresentar vómitos,

náuseas, dores abdominais, cefaleias, insónias e ansiedade. Adicionalmente, a capacidade de conduzir veículos ou manusear máquinas pode ser afetada, sendo, por isso, recomendada especial precaução no desempenho de atividades que exijam atenção e coordenação motora.⁸⁹

2.1.2.3. Nalmefeno

O nalmefeno foi introduzido em Portugal a 25 de fevereiro de 2013. A sua estrutura química encontra-se representada na **Figura 6**. Este foi o primeiro fármaco aprovado na União Europeia com a indicação específica de reduzir o consumo de álcool em pacientes com elevado risco de consumo, sendo, portanto, o primeiro medicamento utilizado no controlo do desejo intenso de ingestão alcoólica.⁷⁵ Caso, duas semanas após a avaliação psicológica inicial, o paciente continue a apresentar um risco elevado de consumo, deve-se dar início ao tratamento com nalmefeno.⁷⁵

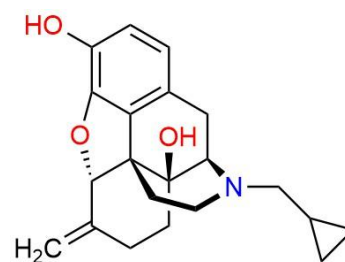


Figura 6: Estrutura química do nalmefeno.

O nalmefeno é um ligando seletivo dos recetores opioides, atuando como antagonista dos recetores μ e δ e como agonista parcial do recetor κ . Desta forma, modula as funções cortico-mesolímbicas, contribuindo para a redução da ingestão de álcool.⁹¹

O nalmefeno destina-se a ser administrado sempre que o utente antecipe a ingestão de álcool, devendo o comprimido ser tomado entre uma a duas horas antes do consumo. Caso o consumo de álcool ocorra, sem que tenha sido feita a toma prévia do fármaco, este pode ser administrado assim que possível.⁹¹ O progresso e a eficácia da terapêutica devem ser avaliados regularmente, sendo expectável uma redução significativa do consumo ao fim de quatro semanas de tratamento.⁹¹ O comprimido deve ser ingerido inteiro, sem ser partido ou esmagado, uma vez que contacto direto do nalmefeno com a pele pode provocar irritações cutâneas.⁹¹

De acordo com vários ensaios clínicos realizados, os efeitos adversos mais frequentemente reportados no tratamento com nalmefeno foram tonturas, náuseas, dores de cabeça, fadiga, insónias, diminuição do apetite e taquicardia. Estes efeitos tendem a ocorrer após a primeira dose e geralmente apresentam uma duração curta.⁷⁵ Devido à possibilidade desses sintomas, recomenda-se precaução no uso de máquinas e na condução de veículos durante o tratamento.⁹¹

Embora não se saiba se o nalmefeno é excretado no leite materno, estudos em animais indicaram que metabolitos podem ser excretados no leite materno. Assim, deve ser realizada uma avaliação cuidadosa do risco e benefício durante a amamentação. Em relação à gravidez, não existem estudos suficientes sobre a segurança do fármaco neste período, pelo que a sua administração não é recomendada.⁹¹

2.1.2.4. Dissulfiram

O dissulfiram foi introduzido em Portugal a 16 de dezembro de 1996.⁹² A sua estrutura química está representada na **Figura 7**.

Inicialmente, o dissulfiram foi utilizado como terapia de aversão, uma vez que inibe de forma irreversível a aldeído desidrogenase, acumulando acetaldeído no organismo. Este acúmulo provoca os efeitos típicos de ressaca imediata

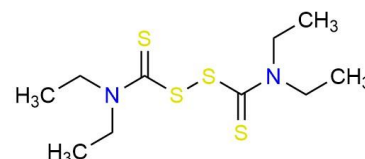


Figura 7: Estrutura química do dissulfiram.

quando o álcool é ingerido, como náuseas, vômitos, hipotensão, palpitações, fraqueza, dificuldades respiratórias, confusão mental, entre outros.⁷⁴ O consumo de álcool durante este tratamento pode colocar a vida do utente em risco, pelo que é essencial que este seja alertado para os perigos associados antes de iniciar a terapêutica.⁹² Dado que mesmo uma mínima concentração de álcool pode desencadear os sintomas supramencionados, devem ser evitados produtos que contenham álcool, como xaropes, vinagre fermentado, perfumes, loções e shampoos.⁹²

A dose inicial, que pode ser de 0,125 mg (meio comprimido) ou 0,25 mg, a ser determinada pelo médico, deve ser tomada pela manhã. O tratamento pode ser mantido durante vários meses. Para tratamentos prolongados, é recomendado fazer uma pausa de uma semana a cada dois ou três meses.⁹²

Caso o paciente consuma álcool durante a terapêutica, aos sintomas previstos podem ser associados enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca aguda, convulsões e toxicidade hepática. Nesses casos, o tratamento com dissulfiram deve ser imediatamente suspenso.⁹²

O dissulfiram não deve ser administrado a grávidas ou a utentes a amamentar, uma vez que não existem estudos que garantam a sua segurança nestes casos.⁹²

Devido ao seu mecanismo de ação, o dissulfiram pode interferir com o metabolismo de depressores do sistema nervoso central, como anti-histamínicos ou ansiolíticos, potenciando os seus efeitos. Além disso, pode afetar a ação de anticoagulantes, antiepiléticos e antieméticos à base de fenotiazina, pelo que se deve avaliar o uso concomitante destes fármacos. Em relação à alimentação, devem ser evitados alimentos ricos em nitritos, como carnes enlatadas, fiambre, enchidos e alguns tipos de queijos.⁹²

2.1.3. Perspetivas Futuras

Apesar das inúmeras diretrizes e terapêuticas farmacológicas disponíveis, a grande maioria das pessoas com dependência alcoólica não procura tratamento. Além disso, há uma falta de conhecimento sobre a transição do consumo de álcool no contexto social e quando este se torna uma doença crónica. Os fatores psicológicos e ambientais desempenham um papel importante no sucesso do tratamento, sendo que compreender estes fatores pode ser uma mais-valia. Adicionalmente, os resultados positivos do efeito

placebo, com resultados semelhantes aos demonstrados pelos fármacos estudados, sugerem a possibilidade de tratamento sem recurso a medicação. Nesse sentido, a motivação surge como um dos, se não o principal, fator determinante para o tratamento da dependência alcoólica.⁹³

A diversidade da dependência alcoólica reduz o sucesso de tratamentos universais, limitando a eficácia para um número reduzido de utentes. Com o avanço das novas tecnologias, cada vez mais alvos terapêuticos estão a ser estudados, revelando-se promissores. Além disso, devido à complexidade e heterogeneidade do cérebro, e às interações constantes que este apresenta, que continuam a ser investigadas, pode tornar-se possível identificar novas abordagens comportamentais e ajustar os protocolos existentes, de forma a orientar o tratamento de maneira mais personalizada para cada indivíduo.⁹³

2.1.4. Conclusão

A dependência alcoólica é uma doença que afeta milhões de pessoas em todo mundo. O consumo excessivo de álcool acarreta riscos significativos com repercussões físicas, mentais e sociais. Antes de a dependência se instalar, o indivíduo manifesta sinais e sintomas que a antecedem, pelo que, se o farmacêutico conseguir reconhecê-los antecipadamente, poderá intervir precocemente e evitar a progressão para um quadro de dependência.

O tratamento da dependência alcoólica compreende várias fases. A fase de desintoxicação envolve a utilização de medicamentos como as benzodiazepinas e a carbamazepina, com o objetivo de atenuar os sintomas mais intensos associados à síndrome da abstinência alcoólica. Segue-se a fase da manutenção, que visa preservar a abstinência alcançada anteriormente. Nesta etapa, podem ser utilizados fármacos como o dissulfiram, o nalmefeno, o acamprosato e a naltrexona, que atuam provocando efeitos semelhantes aos da ressaca ou interferindo nos mecanismos de recompensa associados ao consumo de álcool.

O farmacêutico desempenha um papel fundamental na luta contra a dependência alcoólica. Sendo, muitas vezes, o primeiro ponto de contacto com o sistema de saúde, é ele quem pode informar o utente de que existem opções de tratamento e que é possível pedir ajuda. Para além disso, o farmacêutico tem um papel contínuo no acompanhamento da terapêutica, reforçando a sua importância e oferecendo apoio motivacional ao utente ao longo de todo o processo.

Tema 2 – Ozono: uma molécula multifuncional

2.2.1. Introdução

No mundo atual, existem inúmeras substâncias com diferentes características e funções. No âmbito das ciências da saúde, milhares destas substâncias são estudadas e caracterizadas, de forma a aproveitar as suas propriedades em benefício da saúde humana. Num contexto mais específico, como a Farmácia Comunitária, espera-se que o farmacêutico tenha este conhecimento e saiba aplicar as funções de cada substância, conforme as necessidades de cada utente. Assim, no âmbito de uma formação interna à equipa da Farmácia Aliança, cuja apresentação se encontra no **Anexo 5**, realizei uma pesquisa sobre o ozono, uma substância normalmente associada à atmosfera e ao meio ambiente, mas que também tem diversas aplicações na área farmacêutica.

O ozono foi descoberto por Christian Friedrich Schönbein no início do século XVII, após este ter detetado um odor distinto durante a hidrólise da água. Desde então, o ozono foi objeto de inúmeros estudos para se compreender melhor este novo composto. A sua fórmula química foi definida em 1865 por Soret, sendo então nomeado de ozono, derivado da palavra latina *ozein*, que significa “cheiro”.⁹⁴ Por ser altamente reativo, e dado que a sua degradação resulta em oxigénio, um composto considerado inofensivo, o ozono rapidamente despertou interesse na área medicinal.⁹⁵ Nicola Tesla foi o primeiro cientista a patentear um gerador de O₃, fundando, posteriormente, a empresa “Tesla Ozone Company”, onde desenvolvia geradores para uso em medicina.^{96, 97}

Inicialmente, o ozono foi utilizado como desinfetante de água, uma vez que estudos mostraram que, quando uma suspensão aquosa com bactérias é exposta a ozono gasoso, estas morrem, demonstrando as propriedades antimicrobianas deste composto.⁹⁵ Devido a estas propriedades, o ozono foi utilizado durante a Primeira Guerra Mundial para a desinfecção de feridas, revelando também as suas propriedades anti-inflamatórias e hemodinâmicas. Mais tarde, em 1932, começou a ser utilizado por dentistas no tratamento de cáries.⁹⁶

A partir desta altura, os geradores de ozono eram feitos de vidro, o que tornava o seu uso em hospitais pouco prático, dificultando a sua competitividade com os antibióticos já em uso na época. Em 1957, com a popularização dos plásticos, foram desenvolvidos geradores que serviram de base para os modelos modernos utilizados atualmente.⁹⁸

No final do século XX, físicos alemães realizaram estudos que demonstraram a eficácia do ozono no tratamento do VIH, em condições *in vitro*. No entanto, durante a pandemia da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, quando o tratamento foi estudado *in vivo*, os resultados não se revelaram tão promissores.^{96, 99}

Em 2020, durante a pandemia de Coronavírus SARS-Cov-2 (Covid-19), recorreu-se à terapêutica com ozono devido às suas propriedades imunomoduladoras e antioxidantes, bom como à sua eficácia na inibição da replicação viral.^{96, 100}

2.2.2. Características da molécula

A molécula do ozono é uma molécula alotrópica do oxigénio, composta por três átomos de oxigénio, unidos por uma ligação dupla e uma ligação simples, como ilustrado na **Figura 8**. Possui seis pares de eletrões desemparelhados, o que a torna uma molécula altamente reativa.

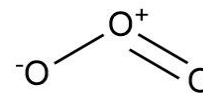


Figura 8: Estrutura química do O₃.

Em condições normais de pressão e temperatura, o ozono encontra-se na forma gasosa, com um odor forte. Quando sólido, tem uma cor violeta-escura, e no estado líquido apresenta uma cor azul-escura.¹⁰¹ Possui um ponto de ebulição de -112 °C e um ponto de fusão de -193 °C.¹⁰²

O ozono tem um peso molecular de 47,998 g/mol e uma densidade de 1,962 g/L.¹⁰² É praticamente insolúvel em água, mas solúvel em solventes alcalinos e óleos.¹⁰¹

Na atmosfera, é formado quando a luz ultravioleta incide sobre o oxigénio, fornecendo-lhe energia, como pode ser visto na **Figura 9**.¹⁰¹

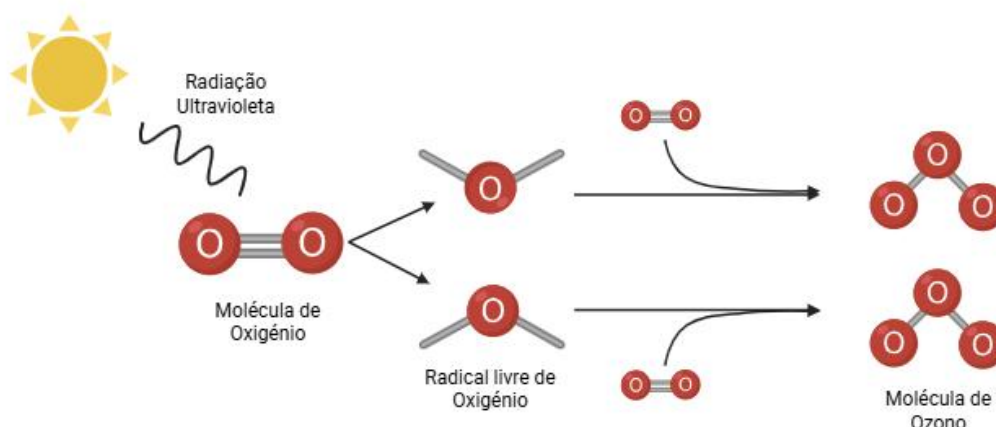


Figura 9: Formação do O₃ na atmosfera. Esquema adaptado de Agrupamento C-VNG.¹ Desenhado com BioRender.⁴

Devido à facilidade com que o ozono é formado e destruído, é difícil armazená-lo, tornando o seu uso industrial inviável. Embora a sua produção em geradores modernos seja simples e económica, apenas pode ser realizada no momento do tratamento.¹⁰³

2.2.3. Toxicidade

Embora o ozono possa ser utilizado como terapia medicinal, existem numerosos estudos que demonstram a sua elevada toxicidade. Devido à sua alta reatividade, este gás consegue gerar espécies reativas de oxigénio no organismo e ativar a cascata da inflamação¹⁰⁴. Além disso, embora o ozono se encontre principalmente na estratosfera,

onde se localiza a camada de ozono, também existem vestígios de ozono gasoso na troposfera, os quais podem causar lesões pulmonares e na pele.¹⁰⁵

Nos alvéolos pulmonares, quando um gás é inspirado, dissolve-se primeiro numa camada aquosa antes de ser absorvido pela circulação. No entanto, o ozono reage com as biomoléculas presentes neste revestimento, como os ácidos gordos poli-insaturados, formando espécies reativas de oxigénio.¹⁰⁶ Estas novas moléculas, derivadas do ozono, são designadas como produtos de ozonização lipídica e têm a capacidade de ativar a fosfolipase A2 ou a fosfolipase C, que, por sua vez, libertam ácido araquidónico. O ácido araquidónico pode originar prostaglandinas e fatores ativadores de plaquetas, através das vias da ciclo-oxigenase ou lipoxigenase, os quais induzem a resposta inflamatória.¹⁰⁴

Em países com elevada exposição solar, a exposição ao ozono gasoso é maior. A exposição da pele ao ozono afeta as células epiteliais, provocando formação de espécies reativas de oxigénio e inflamação no tecido.^{105, 106}

Apesar dos diferentes mecanismos de toxicidade, concluiu-se que o ozono apresenta uma janela terapêutica entre 10 µg/ml e 80 µ/ml de sangue, quando associado a outros compostos. Esta concentração permite induzir um stress oxidativo controlado, possibilitando o estudo de diferentes vias de administração deste composto no tratamento de várias patologias.¹⁰⁴

2.2.4. Vias de administração

Com a janela terapêutica estudada, surgiu a necessidade de administrar o ozono de forma segura. Existem várias vias de administração que são frequentemente utilizadas para a administração de ozono.

No método mais comum, o ozono é associado ao oxigénio, numa proporção de 1:25, com uma maior concentração de oxigénio.¹⁰⁷ Esta associação foi inicialmente utilizada em auto-hemoterapia, em que o sangue era retirado do paciente e, após a mistura de oxigénio-ozono (O₂-O₃) *ex vivo*, o sangue era reintroduzido no corpo.¹⁰⁸ Este procedimento era usado para o tratamento de doenças cardiovasculares. Posteriormente, o O₂-O₃ passou a ser administrado por via parentérica para o tratamento de diversas doenças, misturando o gás ozono em oxigénio líquido.^{107, 108} Uma outra via de administração utilizando este método é a insuflação retal, onde o ozono misturado com o oxigénio é inserido pelo reto, através de um enema. Este método é habitualmente usado no tratamento de doenças intestinais ou infeções.^{107, 109}

Em várias formulações vendidas na farmácia, o ozono é associado a ácidos gordos. Esta ligação é feita através de um gerador de ozono, que borbulha o gás para o óleo durante algum tempo, e depois arrefece o produto para estabilizar o ozono.¹¹⁰ Assim, os óleos ozonizados podem ser incorporados em cápsulas, cremes, colírios, entre outros, para

diferentes usos. Em alguns suplementos orais, os óleos ozonados são encapsulados em beta-ciclodextrina, o que facilita a sua absorção no duodeno e permite uma distribuição sistêmica através do sistema linfático.

2.2.5. Mecanismos de ação do ozono

Como foi referido anteriormente, o ozono tem inúmeras ações terapêuticas, que foram estudadas e aplicadas ao longo da História.⁹⁶

2.2.5.1. Ação em úlceras e feridas

Devido às suas propriedades antimicrobianas, o ozono foi utilizado na Primeira Grande Guerra no tratamento de feridas.⁹⁶ Com base na sua eficácia, estas propriedades foram posteriormente analisadas em feridas superficiais, feridas bucais, queimaduras, úlceras resultantes do pé diabético, entre outras condições.¹¹¹

Em várias revisões sistemáticas, concluiu-se que os produtos ozonados reduziam a inflamação e o eritema, bem como aceleravam o tempo de cicatrização.¹¹² Além disso, verificou-se que o tratamento com ozono no pé diabético diminuiu a taxa de amputações.¹¹³ Embora o seu mecanismo de ação não esteja completamente esclarecido, sabe-se que o ozono diminui os biomarcadores inflamatórios, reduzindo assim a inflamação e o eritema.¹¹² Adicionalmente, oxida glicoproteínas, bloqueando as enzimas bacterianas e danificando a membrana citosólica das bactérias.^{110, 112} Também penetra por difusão nos ácidos nucleicos, especificamente no ácido ribonucleico dos vírus, além de ter a capacidade de oxidar o invólucro dos vírus, destruindo-os.¹¹⁴

As concentrações de ozono utilizadas mostraram efeitos terapêuticos sem causar efeitos adversos.¹¹² Investigadores da Noruega realizaram um estudo com estudantes de enfermagem para comparar o álcool a 85% com a água ozonada na higienização das mãos. Embora o número de participantes fosse reduzido, os resultados mostraram que a eficácia das duas formulações era semelhante. No entanto, os estudantes preferiram a água ozonada devido às reações alérgicas ao álcool que desenvolveram.¹¹⁴

Não obstante, o número limitado de estudos sobre o tratamento com ozono não permite afirmar com clareza a eficácia desta substância em comparação com os tratamentos convencionais.¹¹³ O pequeno número de participantes, aliado aos distintos métodos de tratamento aplicados a um mesmo tipo de ferida, um tempo de estudo reduzido e a falta de clareza na apresentação dos resultados, aumenta o risco de viés.¹¹⁰⁻¹¹³ Por isso, é necessário avaliar a toxicidade a longo termo, com um maior número de participantes para validar os resultados.¹¹²

2.2.5.2. Ação anti-inflamatória

Durante a sua utilização na Primeira Guerra Mundial, foi descoberta a ação anti-inflamatória do O₃. Consequentemente, realizaram-se estudos para compreender o seu mecanismo de ação e a sua eficácia.⁹⁶

Foi demonstrado em estudos que o ozono, *in vivo*, produz peróxido de hidrogénio e estimula a produção de antioxidantes.¹¹⁵ Verificou-se também que, quando administrado em associação com o oxigénio por injeção, o ozono, promove a oxigenação dos tecidos e apresenta efeitos anti-inflamatórios e analgésicos no sistema antinociceptivo, podendo ser utilizado no tratamento de doenças músculo-esqueléticas.^{116, 117} De facto, estudos mostram que o ozono inibe a cicloxigenase-2, bloqueando assim a síntese de prostaglandinas, nomeadamente a prostaglandina E2, um conhecido pró-inflamatório. Além disso, o ozono promove a libertação de citocinas com propriedades imunossupressoras, como a IL-10 e o fator de crescimento β 1, que são proteínas anti-inflamatórias.^{115, 118, 119} A IL-10, ao ser libertada, estimula a síntese de colagénio e proteoglicanos, componentes da matriz extracelular presentes em grande concentração nas articulações.¹¹⁵ Para além disso, o ozono possui propriedades antioxidantes, reduzindo o stress oxidativo através da produção de antioxidantes, como o peróxido de hidrogénio e o anião superóxido, e favorece a oxidação dos tecidos, com o auxílio da vasodilatação.^{115, 120}

A administração deve ser realizada em doses não superiores a 60 g/mL, uma vez que a acumulação de peróxido de hidrogénio e anião superóxido pode causar o desgaste das membranas celulares.^{119, 121}

Atualmente, as injeções de O₂-O₃ estão a ser investigadas para o tratamento de doenças associadas ao stress oxidativo crónico, como a osteoartrite no joelho, a hérnia discal e a inflamação na articulação temporo-mandibular.^{115, 122} De facto, as suas propriedades anti-inflamatórias promovem o alívio da dor e, aliadas às propriedades curativas de lesões e hematomas, contribuem para uma melhor qualidade de vida do paciente, assim como para a redução do tempo necessário para a sua recuperação.¹²²

Uma das doenças mais estudadas no tratamento com O_2-O_3 é a hérnia discal. A hérnia discal consiste numa proeminência da parte central dos discos intervertebrais, localizados entre as vértebras que constituem a coluna vertebral, para além dos seus limites habituais.²

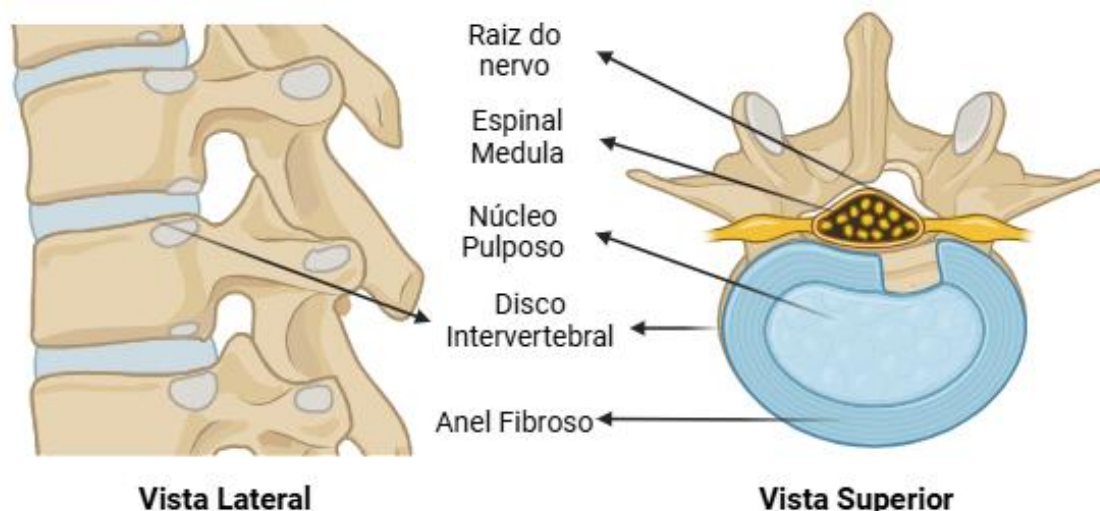


Figura 10: Vista lateral e vista superior do Disco Intervertebral. Esquema adaptado de Harrison, D..² Desenhado com BioRender.⁴

Como ilustrado na **Figura 10**, os discos intervertebrais são compostos pelo núcleo polpos e estão localizados entre as vértebras, em contacto com a espinal medula e os nervos.¹²³ Assim, uma hérnia discal exerce pressão sobre a raiz do nervo, provocando dores na região lombar, decorrentes do possível crescimento das fibras aferentes do disco,

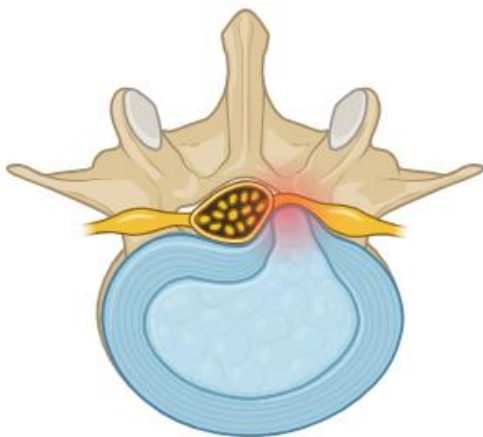


Figura 11: Vista superior de uma hérnia discal.² Desenhado com BioRender.⁴

como representado na **Figura 11**.^{115, 121} O O_2-O_3 , quando aplicado diretamente no disco ou nos músculos das vértebras, diminui a inflamação.¹¹⁵ Se aplicado no interior do disco intervertebral, especificamente no núcleo pulposo, gera a formação de diversos mensageiros secundários, resultando na oxidação dos compostos orgânicos presentes.¹¹⁵

O ozono reage com os proteoglicanos e glicosaminoglicanos presentes no núcleo pulposo, promovendo a oxidação dos substratos e a quebra tridimensional das cadeias moleculares. Esta rutura aumenta a libertação da água, que é absorvida, reduzindo a pressão exercida sobre a raiz do nervo e, consequentemente, aliviando a dor.¹¹⁵ A diminuição da dor permite uma redução no uso de analgésicos.¹²¹ Após a degeneração da matriz e a libertação das moléculas de água, ocorre a formação de células sanguíneas, sendo a matriz substituída por tecido fibroso, o que contribui para a diminuição do volume discal.¹¹⁹

Apesar das inúmeras vantagens que a associação de O₂-O₃, esta ainda necessita de mais analisada, uma vez que as meta-análises e revisões sistemáticas incluem investigações com um número reduzido de participantes, efeitos secundários e uma duração de tratamento limitada, sem seguimento a longo prazo. Assim, não foi aprovada por nenhuma entidade governamental devido à falta de evidência da eficácia, embora esta terapêutica seja já amplamente utilizada em diversos países da Europa e da Ásia.^{115, 122, 124,}

125

2.2.5.3. Ação antimicrobiana

O primeiro uso da molécula de ozono foi baseado nas suas propriedades desinfetantes, quando utilizado em água.⁹⁵ De facto, devido à sua capacidade de inativar vírus, fungos e bactérias, o ozono apresenta-se como um potente agente antimicrobiano.¹²⁶

Relativamente à propriedade antibacteriana, o ozono possui a capacidade de oxidar fosfolípidos e lipoproteínas, desintegrando a membrana celular das bactérias.¹⁰³ Isto ocorre porque, na presença de água, o ozono gera radicais oxidados que conseguem penetrar nas membranas das células bacterianas, oxidando os compostos e afetando a estabilidade osmótica.¹²⁷ Desta forma, o ozono consegue penetrar na célula bacteriana e comprometer a sua funcionalidade, ao interferir no sistema regulador enzimático. Em pH ácido, o seu efeito antibacteriano é mais eficaz.¹²⁶ De maneira similar, o ozono também degrada glicoproteínas, lípidos e aminoácidos, destruindo as paredes celulares fúngicas.¹²⁶

No que diz respeito aos vírus, o mecanismo de ação é ligeiramente diferente. O ozono promove a degradação oxidativa dos lípidos, interrompendo o contacto entre o vírus e a célula, o que impede o ciclo reprodutivo do vírus. Uma vez mais, os radicais livres gerados a partir dos lípidos captam eletrões das membranas celulares dos vírus, danificando-as. Esta oxidação, no entanto, não afeta as células humanas, permitindo que o organismo as substitua por células saudáveis.¹⁰³

Devido a estas propriedades antimicrobianas, investigou-se o uso do ozono como desinfetante em sangue *ex vivo*, proveniente de pacientes infetados com o VIH, na hipótese de que pudesse reduzir a concentração da proteína p24.¹⁰³ *In vitro*, os resultados mostraram-se promissores, uma vez que se constatou que o ozono era capaz de desativar a replicação do VIH.⁹⁹ No entanto, à medida que as investigações avançaram, e foram realizados estudos de fase 1 e fase 2, verificou-se que o ozono não apresentava alterações significativas em comparação com o grupo de controlo, descartando-se, assim, esta hipótese como terapêutica viável.¹²⁸

Mais tarde, foi proposto o uso do ozono no tratamento da síndrome respiratória aguda grave, provocada pelo Covid-19, como adjuvante da terapêutica protocolada, uma vez que promove a libertação de IL-6, e impede a replicação viral.^{126, 129} Além disso, é um bom anti-inflamatório, o que permite modular a resposta inflamatória característica desta

patologia.¹³⁰ Em meta-análises, verificou-se que o tratamento com ozono reduzia a mortalidade e diminuía o tempo de permanência nos hospitais, melhorando os níveis dos marcadores anti-inflamatórios.¹⁰⁰ No entanto, os estudos apresentavam reduzido número de participantes e não eram cegos ou randomizados, pelo que são necessários mais estudos.^{100, 130}

Em algumas doenças infecciosas, os microrganismos encontram-se alojados em células protegidas por sistemas antioxidantes, o que impede que o ozono exerça a sua ação antimicrobiana. No entanto, pode ser usado como adjuvante em conjunto com antibióticos ou agentes quimioterápicos.¹³¹

Existem formulações que aproveitam as propriedades antifúngicas do ozono, comercializando-o em óleos ozonados, como colírios, usados para lubrificação e redução da inflamação ocular. Embora sejam bons produtos para tratar olhos secos e inflamados, causados tanto por fatores ambientais como pelo uso de lentes de contacto, alguns estudos demonstraram uma diminuição da atividade fúngica. Assim, além de hidratar, ajudam a aliviar a inflamação e a combater uma possível contaminação antimicrobiana.¹³²

2.2.5.4. Ação a nível bucal

Devido às suas propriedades antimicrobianas, o ozono tem sido utilizado por dentistas no tratamento de cáries.¹²⁶

O ozono pode ser dissolvido em água, ou utilizado como gás, uma vez que aumenta o fluxo sanguíneo, promovendo a oxigenação dos tecidos.¹³³ Além disso, danifica as membranas celulares bacterianas, interrompendo a sua funcionalidade, sendo eficaz na redução das bactérias e impedindo a progressão das cáries dentárias.^{133, 134} Também remove os produtos de decomposição de bactérias e vírus que permanecem no biofilme ou na raiz dos dentes.¹³⁵ Estes produtos, devido à sua acidez, continuam a desgastar o esmalte, aumentando o tamanho da cárie. Quando o ozono é utilizado, há um período de cerca de 3 meses durante o qual o dente pode remineralizar-se através dos iões de cálcio e fosfato presentes na saliva. Assim, após o uso do ozono como antimicrobiano, a remineralização pode ser potencializada com fluoretos, xilitol e probióticos.¹³⁵

Deste modo, o ozono tem sido utilizado por alguns dentistas no tratamento de cáries dentárias e na desinfeção da cavidade da boca, funcionando como uma estratégia terapêutica para substituir a perfuração do dente e o preenchimento, evitando a remoção de tecido dentário.^{133, 134} Nos estudos clínicos realizados, o ozono, quando comparado com um grupo de controlo sem tratamento, mostrou ser eficaz no tratamento das cáries, ao matar os microrganismos e reverter as lesões até um ano e meio após o tratamento. No entanto, quando comparado com selante ou digluconato de clorexidina, uma solução antisséptica e antibacteriana para as cavidades orais, não apresentou melhores resultados

clínicos em termos de contagem total de bactérias.¹³⁴ No entanto, com base em revisões sistemáticas, os estudos não são conclusivos, pois envolvem um número reduzido de participantes, com diferentes tipos de cáries tratados, e apresentam um elevado número de viés. Por isso, são necessários mais ensaios clínicos controlados, com características bem definidas e randomizados, para garantir a eficácia da terapêutica com ozono.^{134, 136}

Apesar de tudo, esta terapêutica apresenta poucos efeitos secundários, e o ozono pode ser utilizado tanto como gás como dissolvido em água, através de um dispositivo que cobre a lesão com um sistema fechado de administração, criando uma barreira protetora em torno da lesão. Desta forma, evita que o ozono escape para outras zonas da cavidade oral ou que se desloque para a cavidade torácica, onde é extremamente tóxico.¹³⁴

Por outro lado, o ozono pode também ser utilizado para dessensibilizar os dentes, especialmente em casos de hipersensibilidade dentária. O ozono tem a capacidade de alterar os movimentos dos iões, o que melhora a absorção de partículas pelos túbulos dentários, reduzindo, assim, a sensibilidade. Embora haja poucos estudos sobre o uso do ozono no tratamento da hipersensibilidade dentária, verificou-se que óleos ozonados, quando aplicados em pastas dentífricas, abrem os túbulos dentinários, facilitando a entrada de minerais. Deste modo, o tratamento mostra-se promissor, desde que se investigue adequadamente a sua eficácia e os seus efeitos a longo prazo.¹³⁷

2.2.5.5. Ação em doenças cardiovasculares

Devido aos efeitos antioxidantes do ozono e tendo em conta que as doenças cardiovasculares são uma das principais causas de morte por doença a nível mundial, os investigadores decidiram estudar o potencial desta molécula.¹³⁸

Verificou-se que o ozono consegue estimular a síntese de óxido nítrico, que desempenha um papel importante nos vasos sanguíneos e nos processos biológicos do coração, tendo um efeito protetor na lesão de isquemia-reperfusão, que provoca lesões celulares.¹³⁹ Durante um enfarte do miocárdio ou em doenças como a insuficiência cardíaca, a biodisponibilidade do óxido nítrico está muito reduzida. Assim, o ozono diminui o stress oxidativo, aumentando a biodisponibilidade de óxido nítrico e reduzindo o impacto da isquemia, ao promover a síntese de óxido nítrico endotelial, diminuindo a concentração de inibidores como a nitroarginina e aumentando a concentração de precursores, como a L-arginina.¹⁴⁰

Ainda associado aos efeitos no óxido nítrico, o ozono estimula a síntese de células progenitoras endoteliais. A função destas células é regulada pelo óxido nítrico endotelial. Em doenças onde o stress oxidativo está aumentado, o óxido nítrico endotelial é desacoplado, passando a produzir espécies reativas de oxigénio em vez de óxido nítrico, o que prejudica a função das células progenitoras endoteliais. Assim, a síntese destas

células pode ajudar a reparar as células do miocárdio e a recuperar a função endotelial do sistema cardiovascular.¹⁴⁰

Num estudo de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, os pacientes foram submetidos a auto-hemoterapia de O₂-O₃. Após 5 semanas, observou-se um aumento nos níveis plasmáticos de enzimas antioxidantes ao passo que os volumes sistólico e diastólico do coração diminuíram, efeitos desejáveis nesta patologia.¹⁴¹ Já num estudo sobre o enfarte do miocárdio, o ozono demonstrou ter um efeito protetor sobre o miocárdio, promovendo a libertação de óxido nítrico e induzindo a função das células progenitoras endoteliais.¹⁴²

Apesar dos estudos terem apresentado resultados encorajadores, foram utilizados diferentes protocolos na utilização do ozono para otimizar os resultados, o que impede um consenso sobre o protocolo mais adequado para estas patologias. A terapêutica é promissora, uma vez que o ozono tem demonstrado resultados animadores em diversos componentes do metabolismo cardíaco, podendo ser utilizado sozinho ou como adjuvante.¹⁴⁰

2.2.6. Conclusão

Após a descoberta do ozono, por Christian Friedrich Schönbein, as suas propriedades foram analisadas e estudadas por diversos investigadores, com o objetivo de tratar as mais variadas patologias.

A sua produção em geradores é simples e económica, tornando-o acessível a países menos desenvolvidos. No entanto, a sua forma instável impede o armazenamento prolongado, o que não o torna vantajoso para a indústria farmacêutica. A sua elevada solubilidade em solventes orgânicos reforça a ligação com os óleos, sendo uma das vias preferenciais para a utilização em suplementos e dispositivos médicos.

A toxicologia também deve ser considerada. O ozono, quando inalado, é altamente tóxico para os alvéolos pulmonares, uma vez que, devido à sua reatividade, penetra nas células pulmonares sem chegar à corrente sanguínea. A sua concentração também deve ser monitorizada, pois, em níveis elevados, pode formar espécies reativas de oxigénio em excesso, aumentando o stress oxidativo e provocando o efeito oposto ao desejado. Mesmo quando associado ao oxigénio, é essencial manter a janela terapêutica entre 10 µg/ml e 80 µg/ml de sangue.

As diferentes vias de administração tornam o ozono uma molécula muito versátil. A sua associação com o oxigénio facilita a modulação das suas características, permitindo o seu uso no tratamento de diversas patologias. A sua estrutura instável contribuiu para os inúmeros mecanismos de ação, que foram sendo progressivamente aperfeiçoados. A partir da desinfecção da água, foram descobertas as suas propriedades antimicrobianas, devido

à capacidade de provocar a rutura da membrana citosólica dos microrganismos. Por isso, foi utilizada na Primeira Guerra Mundial para o tratamento de feridas, onde se revelou eficaz com propriedades cicatrizantes, anti-inflamatórias e hemodinâmicas. Da mesma forma, os dentistas aproveitaram as suas propriedades antibacterianas para a desinfeção da boca e o tratamento de cáries. As suas propriedades anti-inflamatórias mostraram-se, também, bastante úteis no alívio da dor em doenças crónicas, especialmente nas patologias do foro músculo-esquelético. Durante a pandemia do VIH, o ozono revelou-se um bom antivírico, com bons resultados em laboratório. Contudo, em estudos realizados em humanos, não apresentou os mesmos resultados. Mais tarde, durante a pandemia de Covid-19, mostrou reduzir os estados inflamatórios derivados da doença, mas a amostra reduzida não permitiu confirmar a eficácia do ozono.

Apesar de existirem inúmeros estudos sobre os diferentes mecanismos de ação, estes apresentam elevados riscos de viés, como o número de participantes reduzidos, a escassez de estudos a longo prazo, a divisão pouco clara entre os grupos de controlo e de estudo, entre outros. São necessários mais estudos, bem como a definição de protocolos específicos, para comprovar a sua eficácia.

Para concluir, o ozono é uma substância com grande potencial. As suas propriedades podem melhorar a qualidade de vida de milhões de pessoas. Embora os estudos existentes confirmem a eficácia, a amostra reduzida não permite garantir às entidades governamentais as suas vantagens clínicas.

Conclusão Global

Concluído o estágio curricular, considero-me preparada para ingressar no mercado de trabalho. Após estes cinco anos, pude reconhecer as múltiplas valências que caracterizam a profissão farmacêutica. Este estágio curricular proporcionou-me uma nova perspetiva sobre as responsabilidades inerentes ao exercício da profissão, permitindo-me, ainda, desenvolver competências que não é possível adquirir unicamente através do percurso académico.

O estágio em farmácia comunitária permitiu-me desenvolver competências no domínio da gestão e logística de uma farmácia, bem como aprofundar o conhecimento do sistema Sifarma. Foi também a primeira vez que estive em contacto direto com os utentes, o que me possibilitou comunicar com os mesmos e compreender melhor as suas necessidades. Compreendi que o farmacêutico deve possuir conhecimentos abrangentes, de forma a conseguir dar resposta a uma diversidade de sintomas e condições, afetando diferentes partes do corpo. Além disso, o domínio dos medicamentos permite ao farmacêutico identificar erros de dosagem, interações medicamentosas e esclarecer dúvidas como, por exemplo, se um comprimido pode ser partido ou se deve ser administrado antes ou depois das refeições. Neste contexto, as atividades que desenvolvi contribuíram para consolidar estes conhecimentos, capacitando-me para esclarecer qualquer dúvida que os utentes pudessem apresentar.

Nos serviços farmacêuticos hospitalares, tive a oportunidade de observar de perto as diversas unidades em que o farmacêutico está inserido, desde a receção e gestão de encomendas, assegurando que nada falte no hospital central, nos polos e restantes centros de saúde, até à farmácia de ambulatório, uma unidade mais próxima da farmácia comunitária, onde o farmacêutico mantém um contacto mais direto com o doente. Neste contexto, pode prestar esclarecimentos mais específicos, que muitas vezes surgem ao utente após o impacto inicial da consulta médica.

Por fim, os temas de desenvolvimento proporcionaram-me a oportunidade de aprofundar áreas menos abordadas ao longo do curso, permitindo-me, simultaneamente, contribuir para a farmácia Aliança através da partilha de conhecimentos sobre um tema que os profissionais de saúde não detinham tanta informação.

Para concluir, o estágio curricular permite colmatar competências que não podem ser plenamente adquiridas em contexto teórico. Ao longo destes seis meses, aprendi bastante sobre a relevância do papel do farmacêutico nos sistemas de saúde, uma função muitas vezes esquecida, mas essencial para o bom funcionamento dos mesmos.

Bibliografia

1. A camada de ozono. Disponível em: <https://agrcanelas.edu.pt/ambiente/poluicao-ar/ozono/> [acedido a 4 de março de 2025]
2. Harrison D. Intervertebral Discs: Structure, Function, and Disorders. Disponível em: <https://www.spineinfo.com/anatomy/intervertebral-discs-structure-function-and-disorders/> [acedido a 25 de março de 2025]
3. De Clercq E. Tenofovir: Quo Vadis Anno 2012 (Where Is It Going in the Year 2012)? Medicinal Research Reviews. 2012;32(4):765-785. doi: <https://doi.org/10.1002/med.21267>
4. BioRender. Disponível em: <https://BioRender.com>. [acedido a 7 de março de 2025]
5. Equipa Farmácia Aliança. Disponível em: http://www.farmacia-alianca.com/?page_id=38 [acedido a 30 de março de 2025]
6. Farmácia Aliança. Disponível em: http://www.farmacia-alianca.com/?page_id=33 [acedido a 4 de março de 2025]
7. Testes Rápidos. Disponível em: http://www.farmacia-alianca.com/?page_id=1038. [acedido a 4 de março de 2025]
8. Preparação Individual de Medicamentos. Disponível em: http://www.farmacia-alianca.com/?page_id=5086 [acedido a 4 de março de 2025]
9. Laboratório de Homeopatia. Disponível em: http://www.farmacia-alianca.com/?page_id=4876 [acedido a 4 de março de 2025]
10. Enfermagem. Disponível em: http://www.farmacia-alianca.com/?page_id=5052 [acedido a 4 de março de 2025]
11. Society RO. World Osteoporosis Day. Disponível em: <https://theros.org.uk/how-you-can-help/get-involved/raise-awareness/world-osteoporosis-day/> [acedido a 6 de outubro de 2024]
12. Osteoporose. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-dos-ossos-e-articulacoes/osteoporose/#o-que-e-a-osteoporose> [acedido a 24 de outubro de 2024]
13. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2019;30(1):3-44. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>
14. Epidemiology of osteoporosis and fragility fractures. Disponível em: https://www.osteoporosis.foundation/facts-statistics/epidemiology-of-osteoporosis-and-fragility-fractures#ref_6 [acedido a 20 de outubro de 2024]
15. Epidemiology, Burden and Treatment of Osteoporosis for 29 European countries (2021). Disponível em: <https://www.osteoporosis.foundation/facts-statistics/key-statistic-for-europe> [acedido a 21 de outubro de 2024]

16. Kanis JA, Norton N, Harvey NC, et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. Arch Osteoporos. 2021;16(1):82. doi: <https://doi.org/10.1007/s11657-020-00871-9>
17. Kelsey JL. Risk factors for osteoporosis and associated fractures. Public Health Rep. 1989;104 Suppl(Suppl):14-20.
18. Disease NIOaMaS. Bone Mineral Density Tests: What the Numbers Mean. Disponível em: <https://www.niams.nih.gov/health-topics/bone-mineral-density-tests-what-numbers-mean> [acesso a 24 de outubro de 2024]
19. Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro, nº211/2007 (2007).
20. Bexsero: Resumo das Características do Medicamento. GSK Vaccines Srl. Aprovado a 14-01-2013 pelo INFARMED.
21. Deghmane AE, Taha MK. Product review on the IMD serogroup B vaccine Bexsero®. Hum Vaccin Immunother. 2022;18(1):2020043. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.2020043>
22. Sette A, Rappuoli R. Reverse vaccinology: developing vaccines in the era of genomics. Immunity. 2010;33(4):530-541. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.09.017>
23. Prevenar 20: Resumo das Características do Medicamento. Pfizer. Aprovado a 14-02-2022 pelo INFARMED.
24. Prevenar 13: Resumo das Características do Medicamento. Pfizer. Aprovado a 09-12-2009 pelo INFARMED.
25. Abitbol V, Sohn WY, Horn M, et al. Safety and immunogenicity of co-administered meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine: A literature review. Hum Vaccin Immunother. 2023;19(2):2245705. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2245705>
26. Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência, (2015).
27. Batur P, Kransdorf LN, Casey PM. Emergency Contraception. Mayo Clinic Proceedings. 2016;91(6):802-807. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.02.018>
28. Lanzola EL, Ketvertis K. Intrauterine Device. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
29. Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. The Lancet. 2010;375(9714):555-562. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60101-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60101-8)
30. ellaOne: Resumo das Características do Medicamento. Laboratoire Hra Pharma. Aprovado a 15-05-2009 pelo INFARMED.
31. Postinor: Resumo das Características do Medicamento. Gedeon Richter Plc. Aprovado a 1-02-2006 pelo INFARMED.

32. Paradise SL, Landis CA, Klein DA. Evidence-Based Contraception: Common Questions and Answers. *Am Fam Physician*. 2022;106(3):251-259.
33. Bono MJ, Leslie SW, Reygaert WC. Uncomplicated Urinary Tract Infections. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
34. Pohanka M, Zakova J. Urine Test Strip Quantitative Assay with a Smartphone Camera. *Int J Anal Chem*. 2024;2024:6004970. doi: <https://doi.org/10.1155/2024/6004970>
35. Ramírez F, Exeni A, Alconcher L, et al. [Clinical practice guideline for the diagnosis and management of urinary tract infections: 2022 update]. *Arch Argent Pediatr*. 2022;120(5):S69-s87. doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.S69>
36. Hitzeman N, Greer D Md MPH, Carpio E. Office-Based Urinalysis: A Comprehensive Review. *Am Fam Physician*. 2022;106(1):27-35b.
37. Saúde SNd. Nova fase da organização do SNS. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2024/01/01/arranca-nova-fase-da-organizacao-do-sns/> [acedido a 13 de dezembro de 2024]
38. Saúde SNd. Unidade Local de Saúde de Santo António, E.P.E. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/entidades-de-saude/unidade-local-de-saude-de-santo-antonio/> [acedido a 14 de dezembro de 2024]
39. Centros de Referência. Disponível em: <https://www.chporto.pt/v0I0B/centros-de-referencia> [acedido a 10 de dezembro de 2024]
40. Registo de medicamentos derivados de plasma, Despacho conjunto n.º 1051/2000 (2000).
41. Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro, (1994).
42. Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho: Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos, (1998).
43. ICH Good Clinical Practice E6 (R2). Disponível em: <https://globalhealthtrainingcentre.tghn.org/ich-good-clinical-practice/> [acedido a 20 de dezembro de 2024]
44. Medicamentos de Alta Segurança, 008/2023 (2023).
45. Xarelto: Resumo das Características do Medicamento. Bayer AG. Aprovado a 30-09-2008 pelo INFARMED.
46. 4.3.1.4 - Outros coagulantes: Rivaroxabano. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/##FichaMedicamento/Rivaroxabano> [acedido a 7 de novembro de 2024]
47. Lixiana: Resumo das Características do Medicamento. Daiichi Sankyo Europe. Aprovado a 19-06-2015 pelo INFARMED.
48. Eliquis: Resumo das Características do Medicamento. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. Aprovado a 18-05-2011 pelo INFARMED.

49. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27:S1-S21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.09.038>
50. Autorização de Introdução no Mercado - Vancomicina. Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento; 2017.
51. Vancomycin Capsules: Package Insert / Prescribing Info. Disponível em: <https://www.drugs.com/pro/vancomycin-capsules.html#s-34076-0> [acedido a 26 de novembro de 2024]
52. Vancomycin Oral Solution: Package Insert / Prescribing Info. Disponível em: <https://www.drugs.com/pro/vancomycin-oral-solution.html#s-34089-3> [acedido a 26 de novembro de 2024]
53. Bass SN, Lam SW, Bauer SR, et al. Comparison of Oral Vancomycin Capsule and Solution for Treatment of Initial Episode of Severe *Clostridium difficile* Infection. *Journal of Pharmacy Practice*. 2015;28(2):183-188. doi: <https://doi.org/10.1177/0897190013515925>
54. Lucas RA, Bowtle WJ, Ryden R. Disposition of vancomycin in healthy volunteers from oral solution and semi-solid matrix capsules. *J Clin Pharm Ther*. 1987;12(1):27-31.
55. Kraus DH. Potential compliance problems with vancomycin oral solution. *American Journal of Hospital Pharmacy*. 1992;49(3):562-562. doi: <https://doi.org/10.1093/ajhp/49.3.562>
56. Agency EM. Pluvicto - Lutetium (177Lu) Autorização. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pluvicto#news-on> [acedido a 11 de dezembro de 2024]
57. P. Cornford (Chair) DTV-c, R.C.N. van den Bergh, E. Briers, Patient Advocate (European Prostate Cancer Coalition/Europa UOMO), D. Eberli, G. De Meerleer, M. De Santis, S. Gillessen, A.M. Henry, G.J.L.H. van Leenders, J. Oldenburg, I.M. van Oort, D.E. Oprea-Lager, G. Ploussard, M. Roberts, O. Rouvière, I.G. Schoots, J. Stranne, T. Wiegel, Guidelines Associates: T. Van den Broeck OB, A. Farolfi, G. Gandaglia, N. Grivas, M. Lardas, M. Liew, E. Linares Espinós, P-P.M. Willemse. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology; 2024.
58. Pluvicto - lutetium (177Lu) vipivotide tetraxetan: Resumo das Características do Medicamento. Novartis Europharm Limited. Aprovado a 09-12-2022 pelo INFARMED.
59. Mirshahvalad SA, Farzanefar S, Abbasi M. Therapeutic Outcomes of (177)Lu-PSMA Targeted Therapy in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Single-Center Study. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*. 2023;11(1):23-29. doi: <https://doi.org/10.22038/aojnmb.2022.64964.1454>
60. Pluvicto - Lutetium (177Lu) - Product Information. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pluvicto#product-info> [acedido a 11 de dezembro de 2024]

61. Pereira J, Ferreira A, Figueira A, et al. Rede Nacional de Especialidade Hospitalar e de Referência Medicina Nuclear. 2016.
62. Lee WA, Cheng AK. Tenofovir alafenamide fumarate. *Antiviral Therapy*. 2022;27(2):13596535211067600. doi: <https://doi.org/10.1177/13596535211067600>
63. Viread: Resumo das Características do Medicamento. Gilead Sciences. Aprovado a 05-02-2002 pelo INFARMED.
64. Vemlidy: Resumo das Características do Medicamento. Gilead Sciences. Aprovado a 09-01-2017 pelo INFARMED.
65. Wassner C, Bradley N, Lee Y. A Review and Clinical Understanding of Tenofovir: Tenofovir Disoproxil Fumarate versus Tenofovir Alafenamide. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2020;19:2325958220919231. doi: <https://doi.org/10.1177/2325958220919231>
66. Descovy: Resumo das Características do Medicamento. Gilead Sciences. Aprovado a 21-04-2016 pelo INFARMED.
67. Genvoya: Resumo das Características do Medicamento. Gilead Sciences. Aprovado a 19-11-2015 pelo INFARMED.
68. Kaletra: Resumo das Características do Medicamento. AbbVie Deutschland. Autorizado a 20-03-2001 pelo INFARMED.
69. Post FA, Yazdanpanah Y, Schembri G, et al. Efficacy and safety of emtricitabine/tenofovir alafenamide (FTC/TAF) vs. emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (FTC/TDF) as a backbone for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: subgroup analysis by third agent of a randomized, double-blind, active-controlled phase 3 trial*. *HIV Clinical Trials*. 2017;18(3):135-140. doi: <https://doi.org/10.1080/15284336.2017.1291867>
70. Hill A, Hughes SL, Gotham D, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate: is there a true difference in efficacy and safety? *J Virus Erad*. 2018;4(2):72-79. doi: [https://doi.org/10.1016/s2055-6640\(20\)30248-x](https://doi.org/10.1016/s2055-6640(20)30248-x)
71. Moro AR. Ranked: World's Biggest Wine Producers by Country. Disponível em: <https://www.visualcapitalist.com/cp/biggest-wine-producers-by-country/> [acedido a 1 de abril de 2025]
72. Instituto para os Comportamentos Aditivos e as Dependências IP. Relatório Anual • 2023 - A Situação do País em Matéria de Álcool. 2023.
73. Peter Anderson AGaJC. Alcohol and Primary Health Care: Clinical Guidelines on Identification and Brief Interventions. 2005.
74. Batra A, Müller CA, Mann K, et al. Alcohol Dependence and Harmful Use of Alcohol. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(17):301-310. doi: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0301>
75. Keating GM. Nalmefene: A Review of Its Use in the Treatment of Alcohol Dependence. *CNS Drugs*. 2013;27(9):761-772. doi: <https://doi.org/10.1007/s40263-013-0101-y>

76. Trudell JR, Messing RO, Mayfield J, et al. Alcohol dependence: molecular and behavioral evidence. *Trends Pharmacol Sci.* 2014;35(7):317-323. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2014.04.009>
77. Wang SC, Chen YC, Chen SJ, et al. Alcohol Addiction, Gut Microbiota, and Alcoholism Treatment: A Review. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17). doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21176413>
78. Louvet A, Mathurin P. Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(4):231-242. doi: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.35>
79. Abordagem terapêutica da dependência alcoólica. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar.* 2008;24(2):305-316. doi: <https://doi.org/10.32385/rpmgf.v24i2.10489>
80. Teixeira J. Pharmacological Treatment of Alcohol Withdrawal. *Acta Médica Portuguesa.* 2022;35(4):286-293. doi: <https://doi.org/10.20344/amp.15799>
81. Soyka M, and Müller CA. Pharmacotherapy of alcoholism – an update on approved and off-label medications. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2017;18(12):1187-1199. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1349098>
82. Lioresal: Resumo das Características do Medicamento. Novartis Farma. Aprovado a 14-07-1972 pelo INFARMED.
83. Topamax: Resumo das Características do Medicamento. Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. Aprovado a 14-12-1996 pelo INFARMED.
84. Neurontin: Resumo das Características do Medicamento. Upjohn EESV. Aprovado a 26-07-1999 pelo INFARMED.
85. Champix: Resumo das Características do Medicamento. Pfizer. Aprovado a 26-09-2006 pelo INFARMED.
86. Campral: Resumo das Características do Medicamento. Merck Santé. Aprovado a 11-05-1996 pelo INFARMED.
87. Mann K, Leher P, Morgan MY. The efficacy of acamprosate in the maintenance of abstinence in alcohol-dependent individuals: results of a meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004;28(1):51-63. doi: <https://doi.org/10.1097/01.Alc.0000108656.81563.05>
88. McPheeters M, O'Connor EA, Riley S, et al. Pharmacotherapy for Alcohol Use Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Jama.* 2023;330(17):1653-1665. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2023.19761>
89. Destoxican: Resumo das Características do Medicamento. Pentafarma. Aprovado a 9-09-1999 pelo INFARMED.
90. Avery J. Naltrexone and Alcohol Use. *Am J Psychiatry.* 2022;179(12):886-887. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20220821>

91. Selincro: Resumo das Características do Medicamento. H Lundbeck A/S. Aprovado a 25-02-2013 pelo INFARMED.
92. Tetradin: Resumo das Características do Medicamento. Caldeira & Metelo. Aprovado a 16-12-1996 pelo INFARMED.
93. Witkiewitz K, Litten RZ, Leggio L. Advances in the science and treatment of alcohol use disorder. *Sci Adv.* 2019;5(9):eaax4043. doi: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax4043>
94. Rubin MB. The History Of Ozone. The Schonbein Period, 1839-1868: Division of the History of Chemistry; 2001.
95. Rubin MB. The History Of Ozone. II. 1869-1899: Division of the History of Chemistry; 2002.
96. Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: A clinical review. *J Nat Sci Biol Med.* 2011;2(1):66-70. doi: <https://doi.org/10.4103/0976-9668.82319>
97. Vucevic D, Dordevic D, Radosavljevic T. NIKOLA TESLA AND MEDICINE: 160TH ANNIVERSARY OF THE BIRTH OF THE GENIUS WHO GAVE LIGHT TO THE WORLD - PART II. *Med Pregl.* 2016;69(11-12):391-401. doi: <https://doi.org/10.2298/mpns1612391v>
98. Schwartz A. Ozonotherapy History. Disponível em: <https://aepromo.org/en/ozonotherapy-history/>. [acedido a 27 de fevereiro de 2025]
99. Carpendale MTF, Freeberg JK. Ozone inactivates HIV at noncytotoxic concentrations. *Antiviral Research.* 1991;16(3):281-292. doi: [https://doi.org/10.1016/0166-3542\(91\)90007-E](https://doi.org/10.1016/0166-3542(91)90007-E)
100. Shang W, Wang Y, Wang G, et al. Benefits of ozone on mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med.* 2023;72:102907. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2022.102907>
101. Lide DR. CRC Handbook of Chemistry and Physics. Internet Version 2005.
102. Information NCfB. PubChem Compound Summary for CID 24823, Ozone. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ozone> [acedido a 4 de março de 2025]
103. Re K, Gandhi J, Liang R, et al. Clinical utility of ozone therapy and hyperbaric oxygen therapy in degenerative disc disease. *Med Gas Res.* 2023;13(1):1-6. doi: <https://doi.org/10.4103/2045-9912.351890>
104. Sagai M, Bocci V. Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? *Med Gas Res.* 2011;1:29. doi: <https://doi.org/10.1186/2045-9912-1-29>
105. Valacchi G, Pagnin E, Corbacho AM, et al. In vivo ozone exposure induces antioxidant/stress-related responses in murine lung and skin. *Free Radic Biol Med.* 2004;36(5):673-681. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2003.12.005>
106. Bocci V. Is it true that ozone is always toxic? The end of a dogma. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2006;216(3):493-504. doi: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2006.06.009>

107. Bocci VA. Scientific and Medical Aspects of Ozone Therapy. State of the Art. Archives of Medical Research. 2006;37(4):425-435. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2005.08.006>
108. Smith NL, Wilson AL, Gandhi J, et al. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. Med Gas Res. 2017;7(3):212-219. doi: <https://doi.org/10.4103/2045-9912.215752>
109. Zaky S, Fouad EA, Kotb HI. The effect of rectal ozone on the portal vein oxygenation and pharmacokinetics of propranolol in liver cirrhosis (a preliminary human study). Br J Clin Pharmacol. 2011;71(3):411-415. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03851.x>
110. Leon BR, Romary DJ, Landsberger SA, et al. Risks of ozonated oil and ozonated water on human skin: A systematic review. Int Wound J. 2022;19(7):1901-1910. doi: <https://doi.org/10.1111/iwj.13760>
111. Romary DJ, Landsberger SA, Bradner KN, et al. Liquid ozone therapies for the treatment of epithelial wounds: A systematic review and meta-analysis. Int Wound J. 2023;20(4):1235-1252. doi: <https://doi.org/10.1111/iwj.13941>
112. Fitzpatrick E, Holland OJ, Vanderlelie JJ. Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: A systematic review. Int Wound J. 2018;15(4):633-644. doi: <https://doi.org/10.1111/iwj.12907>
113. Wen Q, Liu D, Wang X, et al. A systematic review of ozone therapy for treating chronically refractory wounds and ulcers. Int Wound J. 2022;19(4):853-870. doi: <https://doi.org/10.1111/iwj.13687>
114. Breidablik HJ, Lysebo DE, Johannessen L, et al. Ozonized water as an alternative to alcohol-based hand disinfection. J Hosp Infect. 2019;102(4):419-424. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2019.01.026>
115. Borrelli E. Disc Herniation and Knee Arthritis as Chronic Oxidative Stress Diseases: The Therapeutic Role of Oxygen Ozone Therapy. journal of arthritis. 2015;4. doi: <https://doi.org/10.4172/2167-7921.1000161>
116. Babaei-Ghazani A, Najarzadeh S, Mansoori K, et al. The effects of ultrasound-guided corticosteroid injection compared to oxygen-ozone (O(2)-O(3)) injection in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. Clin Rheumatol. 2018;37(9):2517-2527. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4147-6>
117. Hashemi M, Jalili P, Mennati S, et al. The Effects of Prolotherapy With Hypertonic Dextrose Versus Prolozone (Intraarticular Ozone) in Patients With Knee Osteoarthritis. Anesth Pain Med. 2015;5(5):e27585. doi: <https://doi.org/10.5812/aapm.27585>
118. Li Q, Qi X, Zhang Z. Intra-articular oxygen-ozone versus hyaluronic acid in knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. International Journal of Surgery. 2018;58:3-10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.08.007>
119. Andreula CF, Simonetti L, De Santis F, et al. Minimally invasive oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. AJNR Am J Neuroradiol. 2003;24(5):996-1000.

120. Camelia C, Madalina Gabriela I, Tatiana M, et al. The role of ozone therapy in maintaining the articular function and in relieving the pain for patients with knee osteoarthritis. *ARS Medica Tomitana*. 2014;20. doi: <https://doi.org/10.2478/arism-2014-0005>
121. Paoloni M, Di Sante L, Cacchio A, et al. Intramuscular oxygen-ozone therapy in the treatment of acute back pain with lumbar disc herniation: a multicenter, randomized, double-blind, clinical trial of active and simulated lumbar paravertebral injection. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34(13):1337-1344. doi: <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181a3c18d>
122. Torres-Rosas R, Marcela Castro-Gutiérrez ME, Flores-Mejía LA, et al. Ozone for the treatment of temporomandibular joint disorders: a systematic review and meta-analysis. *Med Gas Res*. 2023;13(3):149-154. doi: <https://doi.org/10.4103/2045-9912.345174>
123. Urban JP, Roberts S. Degeneration of the intervertebral disc. *Arthritis Res Ther*. 2003;5(3):120-130. doi: <https://doi.org/10.1186/ar629>
124. Rahimzadeh P, Imani F, Azad Ehyaei D, et al. Efficacy of Oxygen-Ozone Therapy and Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis and Systematic Review. *Anesth Pain Med*. 2022;12(4):e127121. doi: <https://doi.org/10.5812/aapm-127121>
125. Costa T, Linhares D, Ribeiro da Silva M, et al. Ozone therapy for low back pain. A systematic review. *Acta Reumatol Port*. 2018;43(3):172-181.
126. El Meligy OA, Elemam NM, Talaat IM. Ozone Therapy in Medicine and Dentistry: A Review of the Literature. *Dent J (Basel)*. 2023;11(8). doi: <https://doi.org/10.3390/dj11080187>
127. Cardoso MG, de Oliveira LD, Koga-Ito CY, et al. Effectiveness of ozonated water on *Candida albicans*, *Enterococcus faecalis*, and endotoxins in root canals. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*. 2008;105(3):e85-e91. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.10.006>
128. Garber GE, Cameron DW, Hawley-Foss N, et al. The use of ozone-treated blood in the therapy of HIV infection and immune disease: a pilot study of safety and efficacy. *Aids*. 1991;5(8):981-984. doi: <https://doi.org/10.1097/00002030-199108000-00009>
129. Martínez-Sánchez G, Schwartz A, Donna VD. Potential Cytoprotective Activity of Ozone Therapy in SARS-CoV-2/COVID-19. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(5). doi: <https://doi.org/10.3390/antiox9050389>
130. Setyo Budi D, Fahmi Rofananda I, Reza Pratama N, et al. Ozone as an adjuvant therapy for COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2022;110:109014. doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109014>
131. Bocci V, Zanardi I, Travagli V. Oxygen/ozone as a medical gas mixture. A critical evaluation of the various methods clarifies positive and negative aspects. *Med Gas Res*. 2011;1(1):6. doi: <https://doi.org/10.1186/2045-9912-1-6>

132. Celenza G, Iorio R, Cracchiolo S, et al. Antimycotic Activity of Ozonized Oil in Liposome Eye Drops against *Candida* spp. *Transl Vis Sci Technol*. 2020;9(8):4. doi: <https://doi.org/10.1167/tvst.9.8.4>
133. Holmes J. Clinical reversal of root caries using ozone, double-blind, randomised, controlled 18-month trial. *Gerodontology*. 2003;20(2):106-114. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1741-2358.2003.00106.x>
134. Santos GM, Pacheco RL, Bussadori SK, et al. Effectiveness and Safety of Ozone Therapy in Dental Caries Treatment: Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Evidence Based Dental Practice*. 2020;20(4):101472. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2020.101472>
135. Domb WC. Ozone therapy in dentistry. A brief review for physicians. *Interv Neuroradiol*. 2014;20(5):632-636. doi: 10.15274/inr-2014-10083
136. Burke FJ. Ozone and caries: a review of the literature. *Dent Update*. 2012;39(4):271-272, 275-278. doi: <https://doi.org/10.12968/denu.2012.39.4.271>
137. Saha M, Nc S, Bhuvaneshwari S, et al. The Synergistic Effect of Ozonated Oil and Desensitising Toothpaste on Dentinal Tubule Occlusion: An In Vitro Study. *Cureus*. 2024;16(3):e56131. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.56131>
138. Organization WH. The top 10 causes of death. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. [acedido a 4 de abril de 2025]
139. Bondonno CP, Croft KD, Hodgson JM. Dietary Nitrate, Nitric Oxide, and Cardiovascular Health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016;56(12):2036-2052. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2013.811212>
140. Pandolfi S, Chirumbolo S, Franzini M, et al. Oxygen-ozone therapy for myocardial ischemic stroke and cardiovascular disorders. *Med Gas Res*. 2025;15(1):36-43. doi: <https://doi.org/10.4103/mgr.MEDGASRES-D-23-00013>
141. Buyuklu M, Kandemir FM, Set T, et al. Beneficial Effects of Ozone Therapy on Oxidative Stress, Cardiac Functions and Clinical Findings in Patients with Heart Failure Reduced Ejection Fraction. *Cardiovasc Toxicol*. 2017;17(4):426-433. doi: <https://doi.org/10.1007/s12012-017-9400-8>
142. Di Filippo C, Luongo M, Marfella R, et al. Oxygen/ozone protects the heart from acute myocardial infarction through local increase of eNOS activity and endothelial progenitor cells recruitment. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2010;382(3):287-291. doi: <https://doi.org/10.1007/s00210-010-0545-2>

Anexos

Anexo 1. Formações realizadas durante o estágio curricular.

Setembro 2024

- Produtos Rueber (23/09)
- Produtos de inverno Tilman (25/09)
- Produtos Pranarom (26/09)

Outubro 2024

- EPGSG - Canetas inteligentes de administração de insulina e a evolução tecnológica no tratamento da diabetes (08/10)
- Produtos Dr. Vegan (09/10)
- FFUP – Workshop 3: Saúde da Mulher - Vulvovaginites: as mais comuns (10/10)
- Produtos Boiron (14/10)
- EPGSG - O papel do farmacêutico e do dentista na saúde oral (15/10)
- Produtos Symbiosys (16/10)
- Produtos Aquilea (29/10)
- Produtos À boca (30/10)
- Ordem dos Farmacêuticos - Introdução e aplicação do código deontológico (31/10)

Novembro 2024

- EPGSG – Saúde de A a Z (03/11)
- Lisbon pH – O impacto da dor na atualidade (24/11)
- Ordem dos Farmacêuticos – Curso de Dispensa de MSRM (30/11)
- Ordem dos Farmacêuticos – Intervenção do farmacêutico na pessoa com gota (30/11)

Janeiro 2025

- PharmaNord: Suplementos cientificamente comprovados (30/01)

Fevereiro 2025

- À boca – Vias respiratórias e defesas imunitárias (18/02)
- EPGSG - A dor de garganta na criança e o seu impacto familiar (18/02)
- Premier Cru Caudalie (28/02)

Março 2025

- Nova formulação Rhinomer Plus + (13/03)
- Produtos Filorga (18/03)

Rastreio Osteo/porose



Idade: _____ **Data de Nascimento:** _____ **Sexo:** M ☐ F ☐

Etnia: Europeia ☐ Africana ☐ Sul-americana ☐ Asiática ☐

Pé: Direito ☐ Esquerdo ☐

É fumador(a)? Sim ☐ Não ☐

Consome bebidas alcoólicas frequentemente?

Sim ☐ Não ☐

Quantos cafés consome por dia?

0 ☐ 1-2 ☐ + 2 ☐

Faz desporto ou exercício físico regularmente?

Sim ☐ Não ☐

Partiu algum osso após uma pequena queda?

Sim ☐ Não ☐

Alguma vez tomou corticosteróides por mais de 3 meses?

Sim ☐ Não ☐

Tem antecedentes familiares de osteoporose?

Sim ☐ Não ☐

Teve menopausa antes dos 45 anos?

Sim ☐ Não ☐

Toma medicamentos para a osteoporose?

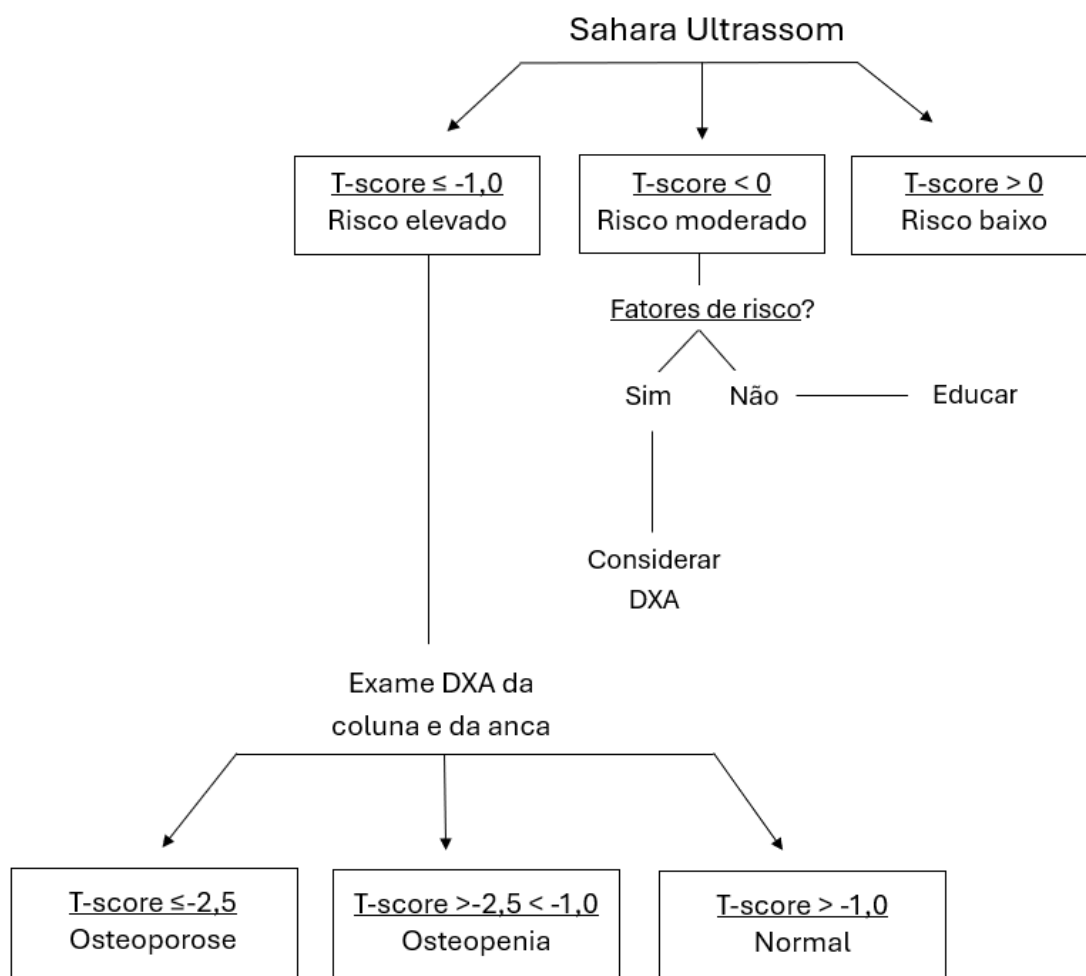
RESULTADOS

T-Score: _____

Anexo 3. Fluxograma fornecido na consulta farmacêutica do Rastreio de Densitometria Óssea.



Rastreio de osteoporose
Fluxograma de decisão



Anexo 4. Certificado curso e-learning da Global Health Training Centre em “Boas Práticas Clínicas”.



Hereby Certifies that

ANA MARISA OLIVEIRA

has completed the e-learning course

**ICH GOOD CLINICAL
PRACTICE E6 (R2)**

with a score of

100%

on

20/12/2024

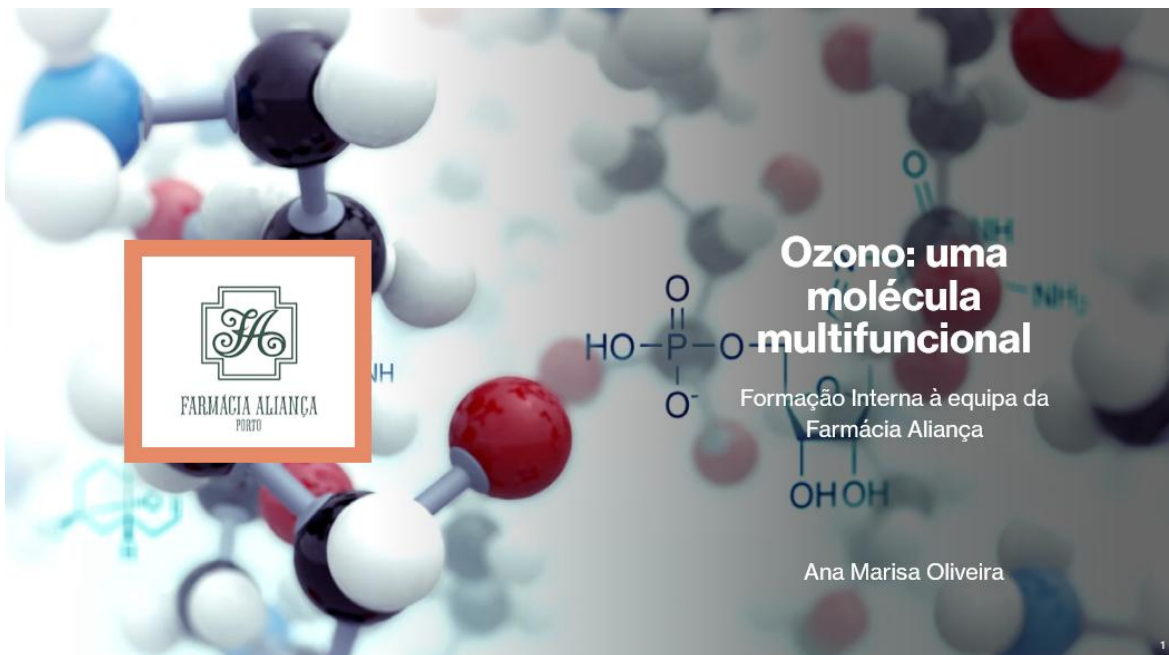
This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by the following organisations and institutions

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



Global Health Training Centre
globalhealthtrainingcentre.org/elearning
Certificate Number 51ff2804-b295-4196-88b7-3a354d012388 Version number 0

Anexo 5. Apresentação da formação interna realizada à Farmácia Aliança.





FARMÁCIA ALIANÇA
PORTO

Ozono: uma molécula multifuncional

Formação Interna à equipa da Farmácia Aliança

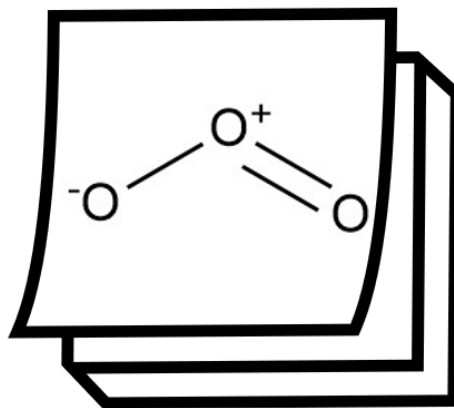
OH OH

Ana Marisa Oliveira

1

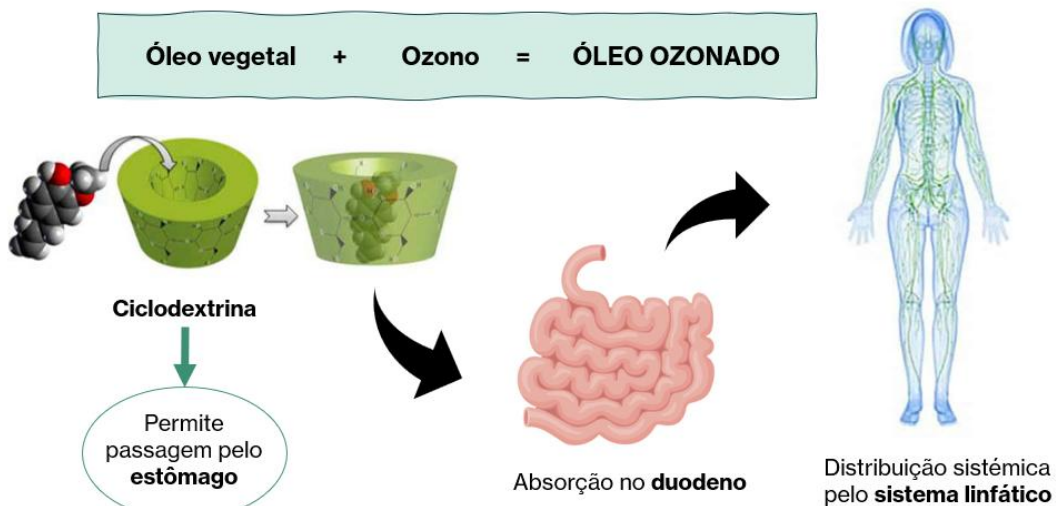
Características da molécula

- 3 átomos oxigénio
- 6 pares de eletrões desemparelhados
- PM: 47,998 g/mol
- $\rho = 1,962 \text{ g/L}$
- P.E. : -112°C
- P.F. : -193°C
- Solúvel em óleos



2

Vias de administração



3

OXXY O₃ Cápsulas



1 ampola/cápsula com água, em jejum



- Fruto oliveira
- Partes aéreas e sementes de girassol

Adequado para:

- Insuficiência venosa
- Hérnia discal
- Úlceras do diabético
- Artroses
- Hipertensão

OXXY O₃ Ampolas



Hidroxitirosol:

- Ação anti-inflamatória
- Ação cardiovascular
- Ação antimicrobiana
- Neuroprotecção.

4

OXXY O₃ Body Oil (Loção Corporal)

Aplicar com as
mãos e **massajar**



- Azeite
- Tea Tree



Propriedades

- Antissépticas
- Cicatrizantes
- Analgésicas
- Anti-inflamatórias

Adequado para:

- Queimaduras
- Feridas
- Inflamação dos músculos

- Hidrata
- Acalma
- Refresca
- Regenera

5

OXXY O₃ Shampoo



- Azeite
- Tea Tree
- "Água ozonada"

Vasodilatação



- Limpa
- Apazigua
- Protege

- Microcirculação
- Regeneração
- Limpeza
- Respiração do couro cabeludo

Adequado para:

- | | |
|---------------------------|--------------|
| • Cabelo sensível | • Alopecia |
| • Couro cabeludo sensível | • Caspa |
| • Cabelo quebradiço | • Prurido |
| | • Oleosidade |



6

OXXY O₃ Gel Íntimo



- Azeite
- Tea Tree

Para homens e mulheres!



Vantagens

- Mantém o pH fisiológico
- Alivia desconforto e prurido
- Reduz vermelhidão
- Antisséptico natural
- Sensação de limpeza e frescura

Calêndula

Efeito calmante
Atividade antifúngica
Atividade antibacteriana
Indicada para peles sensíveis

7

OXXY O₃ Sabonete



- Azeite
- Tea Tree

Adequado para:

- Dermatites
- Eczema
- Psoríase
- Micoses
- Acne
- Herpes zoster e simplex



- Antibacteriano
- Antifúngico
- Antivírico



8

Active Ozone Advanced Pro



A partir dos 11 anos

Adequado para prolongar os benefícios da terapia com ozono, entre sessões de aplicação local ou após estas.

1 ampola em água, em jejum

- Óleo azeite
- Óleo de coco
- Vitaminas A, D, E e K

- **Saúde cardiovascular**
- **Poder antioxidante**
- **Níveis de cálcio controlados**

A vitamina D e a vitamina K complementam-se na saúde cardiovascular.

Excesso de Vit. D provoca hipercalemia (excesso cálcio no sangue)

Vit. K previne a calcificação do sangue, reduzindo a concentração de cálcio

9

Pasta de Dentes Active Ozone

Adequado para toda a família



Adequado para:

- **Prevenção** de cáries
- **Prevenção** placa bacteriana
- **Regeneração** das gengivas
- **Sensação** de frescura

Ozono
Xilitol
Aloe Vera

10

Desodrop

- Lubrifica
- Hidrata
- Reduz a inflamação

1 a 2 gotas
por aplicação

Adequado para:

- **Olho seco**
- **Irritações** provocadas por fatores ambientais, ou lentes de contacto
- Infecções **fúngicas**
- **Reparação** após stress cirúrgico ou traumático



Dispositivo Médico



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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