



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Joana Margarida Miranda Barbosa

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Joana Margarida Miranda Barbosa



Szpital Uniwersytecki w Krakowie

27 de janeiro de 2025 a 31 de março de 2025



A Minha Farmácia

A Minha Farmácia

01 de abril de 2025 a 28 de julho de 2025

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

Orientador: Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr^a. Anna Maria Kurdziel

Monitor Farmácia Comunitária: Dr^a. Daniela Leite

Agosto 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 referenciação. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 9 de agosto de 2025

Joana Margarida Miranda Barbosa

Resumo

A realização do estágio curricular marca o fim do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, representando o primeiro contacto direto com a prática farmacêutica. Com uma duração de seis meses, este estágio permite aplicar, na prática, os conhecimentos adquiridos ao longo de cinco anos de estudo.

No meu caso, tive a oportunidade de estagiar durante dois meses em farmácia hospitalar e os restantes quatro meses em farmácia comunitária. Assim, graças ao programa Erasmus+, iniciei o meu estágio em farmácia hospitalar no dia 27 de janeiro do presente ano, no Szpital Uniwersytecki w Krakowie, em Cracóvia, tendo este terminado a 31 de março. Posteriormente, dei início ao estágio em farmácia comunitária, na “A Minha Farmácia”, em Barcelos, com duração de quatro meses (de 1 de abril a 28 de julho).

O presente relatório encontra-se estruturado em duas partes. A primeira parte está dividida em duas secções distintas: a Secção A, relativa ao estágio em farmácia hospitalar, e a Secção B, referente ao estágio em farmácia comunitária. Ambas se iniciam com uma contextualização do local de estágio, seguindo-se uma descrição cronológica dos departamentos nos quais estive integrada (Secção A), e das atividades realizadas (Secção B). Em seguida, destaco três das atividades mais marcantes desenvolvidas ao longo dos dois períodos de estágio.

Na Secção A, selecionei como atividades principais: a preparação do medicamento citotóxico Mosunetuzumab para um doente adulto com linfoma folicular refratário ou recidivado; a intervenção farmacêutica no ajuste de uma prescrição de nutrição parentérica para um doente da unidade de cuidados intensivos; e, por fim, a notificação de uma reação adversa desconhecida associada à cefepima.

Na Secção B, destaquei: a avaliação do perfil lipídico como ferramenta de sensibilização para doenças cardiovasculares; a gestão de medicamentos termolábeis após uma falha de energia; e a pesquisa sobre os efeitos adversos urogenitais da dapagliflozina, na sequência de um caso de vulvovaginite.

A segunda e última parte deste relatório consiste no desenvolvimento científico de dois temas de relevância na área da farmácia comunitária, ambos do meu interesse pessoal. No primeiro tema, analiso os efeitos neuropsiquiátricos associados ao fármaco montelukaste no contexto do tratamento da asma, descrevendo desde a fisiopatologia da doença até à mecanística por detrás desses efeitos adversos. No segundo tema, abordo o uso off-label da tansulosina no tratamento dos sintomas do trato urinário inferior (STUI) em mulheres, integrando o seu mecanismo de ação enquanto potencial opção terapêutica para o sexo feminino.

Agradecimentos

Com o culminar de cinco anos de descoberta, esforço, dedicação e, acima de tudo, crescimento, resta-me expressar o mais sincero agradecimento — não só a todos os que me acompanharam ao longo deste percurso, mas também às instituições que me permitiram evoluir enquanto estudante e futura profissional. Assim, deixo aqui o meu mais profundo agradecimento:

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, que, mesmo antes de fazer parte do meu percurso, já figurava no meu horizonte há muito tempo. Agradeço a todo o corpo docente e não docente com quem tive a oportunidade de contactar. Em especial, ao Professor Doutor Fernando Fernandez Llimos, a quem tive a honra e o privilégio de ter como orientador de estágio, expresso o meu mais profundo apreço pela constante disponibilidade, orientação e acompanhamento ao longo destes seis meses.

À Associação Cura+, por me ter feito crescer, não só como voluntária, mas sobretudo como pessoa. Serei eternamente grata por ter feito parte da sua história e por todas as pessoas incríveis com quem me cruzei, dentro e fora da associação.

À equipa da A Minha Farmácia, que me acolheu com profissionalismo, amabilidade e generosidade ao longo de todo o estágio.

À equipa do Szpital Uniwersytecki w Krakowie, em especial ao Mr. Aurelian, por todos os valiosos ensinamentos, pelo rigor e paixão pela prática profissional e pela ternura com a qual fui acolhida e que irei guardar para sempre comigo.

Aos meus pais e à minha irmã, que foram o pilar de todo este caminho. Obrigada por todo o amor, força, coragem que me deram ao longo destes cinco anos, por todas as viagens ao Porto e por acreditarem incondicionalmente em mim. Sem vocês este caminho não seria possível.

A toda a minha família, e em especial aos meus avós, aos que ainda tenho fisicamente comigo e ao avô António. Obrigada por todo o apoio, por viverem o meu sonho como se fosse também um pouco vosso.

À Pinha, à Guida, à Mena e à Nocas. Crescer convosco é uma das maiores sortes da minha vida! Obrigada por escutarem todos os meus desabafos, por me confortarem nos momentos difíceis e por rirem comigo em todos os momentos de “Joana sendo joana!”.

À Flora, que está comigo desde sempre. Obrigada pela amizade incondicional, pelos sorrisos e lágrimas partilhados ao longo do caminho. Que possamos continuar a completar sonhos juntas, sendo sempre o porto de abrigo uma da outra.

Aos meus amigos, que foram a minha maior sorte ao longo deste percurso. Obrigada por todos os almoços, gargalhadas e companheirismo ao longo destes cinco anos. Obrigada por me lembrarem sempre: “Vai dar tudo certo!” — e deu!

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos	v
Índice de Figuras/Tabelas e Anexos	vii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	viii
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A: Farmácia Hospitalar	1
1. Contextualization of the curricular internship	1
2. Schedule and its explanation	2
3. Example of activities carried out	4
Activity 1: Preparation of Mosunetuzumab for an adult patient with relapsed or refractory follicular lymphoma	4
Activity 2: Pharmaceutical intervention - Adjustment of a parenteral nutrition prescription for a patient in the intensive care unit	6
Activity 3: Notification of unknown adverse effects associated with cefepime	7
SECÇÃO B: Farmácia Comunitária	10
1. Contextualização do estágio curricular	10
2. Cronograma e a sua explicação	11
3. Exemplo de atividades desenvolvidas	12
Atividade 1: Avaliação do perfil lipídico - uma ferramenta de sensibilização para doenças cardiovasculares	12
Atividade 2: Gestão de medicamentos termolábeis após falha de energia	14
Atividade 3: Efeitos adversos urogenitais da dapagliflozina – caso de vulvovaginite	16
Parte 2. Temas de desenvolvimento	19
Tema 1 – Montelukaste: Efeitos neuropsiquiátricos associados ao seu uso no tratamento da asma	18
Tema 2 – Uso off-label de tansulosina para o tratamento de sintomas do trato urinário inferior em mulheres	29
Conclusão global	41
Bibliografia	42
Anexos	52

Índice de Figuras/Tabelas e Anexos

Índice de Figuras

Figura 1. Biossíntese dos leucotrienos e a sua interação com os seus recetores	20
Figura 2. Metabolitos de fase II do montelucaste	25
Figura 3. GSH na homeostasia neuronal	26
Figura 4. Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA)	27
Figura 5. Inervação do trato urinário feminino	30
Figura 6. a. Reflexos de armazenamento de urina; b. Reflexos de micção	31
Figura 7. Forest plot para os resultados da meta-análise. Taxa média de fluxo urinário (MUFR), Taxa máxima de fluxo urinário (AFR)	36
Figura 8. Comparação do I-PSS total dos participantes que tomaram tansulosina versus: placebo, solifenacina e tansulosina+tolterodina	38
Figura 9. Comparação do efeito na melhoria da qualidade de vida da tansulosina versus: placebo, solifenacina e tansulosina+tolterodina	38
Figura 10. Comparação da pontuação do OAB-q dos participantes que tomaram tansulosina versus os que tomaram placebo	39
Figura 11. Comparação entre o diário miccional dos participantes que tomaram tansulosina versus os que tomaram placebo	39
Figura 12. Comparação da eficácia da tansulosina na melhoria da taxa média de fluxo urinário com a prazosina e com o placebo	40

Índice de Tabelas

Tabela 1. Internship timetable at the different pharmacy departments of Szpital Uniwersytecki w Krakowie	2
Tabela 2. Cronograma de atividades desempenhadas na farmácia “A Minha Farmácia”	10

Índice de Anexos

Anexo 1. Parenteral Nutrition prescription	52
Anexo 2. Patient’s antibiogram result	52
Anexo 3. Formação Contínua	53
Anexo 4. Folheto informativo acerca da importância da avaliação do perfil lipídico	54
Anexo 5. Listagem de todos os medicamentos termolábeis armazenados no frigorífico, com recolha de informação do RCM	55
Anexo 6. Dados de estabilidade fornecidos pelos TAIM dos restantes medicamentos	57
Anexo 7. Apresentação do Tema 2 para a equipa da “A Minha Farmácia”	59

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

AmpC - AmpC Beta-Lactamase

ANF - Associação Nacional das Farmácias

ATP – Adenosina Trifosfato

BBB - Blood-Brain Barrier

cAMP - Adenosina Monofosfato cíclica

CIN - Cefepime Induced Neurotoxicity

CysLTs - Recetores de Cisteinil Leucotrienos

DCV - Doenças cardiovasculares

FDA - Food and Drug Administration

FL - Follicular lymphoma

GABA - γ -aminobutyric acid

GINA – Global Initiative for Asthma

GSH - Glutathione

HHA - Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

ICU - Intensive Care Unit

IPSS - International Prostate Symptom Score

MTK - Montelukaste

NMDA - Ácido N-metil-D-aspartico

OAB-q - Overactive Bladder Questionnaire

PN - Parenteral Nutrition

PPE - Personal Protective Equipment

RAM - Reação Adversa a Medicamento

R-CHOP - Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone

RCM - Resumo das Características do Medicamento

R-CVP - Rituximab, Cyclophosphamide, Vincristine and Prednisone

ROS - Espécies Reativas de Oxigénio

STUI - Sintomas do Trato Urinário Inferior

SGLT-2 - Co-transportador de sódio-glucose

SNC - Sistema Nervoso Central

STUI - Sintomas do Trato Urinário Inferior

TAIM - Titular de Autorização de Introdução no Mercado

UPS - Fonte de Alimentação Ininterrupta

UTI - Urinary Tract Infection

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1- Contextualization of the curricular internship

During the first two months of my curricular internship, which began on January 27, 2025, I had the opportunity to intern with the hospital pharmacy team at Szpital Uniwersytecki w Krakowie as part of the Erasmus+ internship program.

Szpital Uniwersytecki w Krakowie is located at Macieja Jakubowskiego 2, 30-688 Kraków. The hospital has 34 different departments, 25 of which are situated in this facility, spread across nine buildings labeled from A to I (excluding E). The remaining nine departments are housed in a separate complex at Kopernika 36, 31-501 Kraków.

The hospital pharmacy is specifically located in Building G, on floor -1 and it is currently the largest hospital pharmacy in Poland. In addition to its pharmaceutical activities, it also serves as a training centre not just for students from the Jagiellonian University Medical College but also for pharmacists and pharmacy technicians from across Poland. The pharmacy supports 30 clinical departments within the University Hospital and has a team of sixty-three employees, which includes twenty-five pharmacy technicians and twenty-four pharmacists, who work closely with the hospital's physicians.

The pharmacy processes over 9,300 prescriptions per month. Besides the Finished Medicines and Formulations Section, there is a section dedicated to clinical trials, drugs programs and prescribed medications. The pharmacy houses two specialized laboratories: one for cytostatic drug preparation and another for the preparation of parenteral nutrition. All activities carried out in these facilities, not only enhance the safety of pharmacotherapy but also result in substantial financial savings. ^[1]

Throughout my internship, I was guided by the pharmacist Anna Maria Kurdziel that is a member of the cytostatic drug department. Besides her guidance, that I am very grateful for, I also had the privilege to be guided by other pharmacists responsible for the other departments of the hospital pharmacy that taught me everything about their daily work and showed me what it takes to be a great pharmacist. For that, I couldn't be more thankful.

2- Schedule and its explanation

In **Tabela 1** are presented the departments that I had integrated during my two-month hospital pharmacy internship at Szpital Uniwersytecki w Krakowie.

Tabela 1. Internship timetable at the different pharmacy departments of Szpital Uniwersytecki w Krakowie.

Department	January	February	March
Cytostatic Drugs	×	×	
Parenteral Nutrition		×	
Compounding		×	×
Dispensary			×
Procurment			×
Clinical trials			×
Clinical Pharmacy			×
Drug Programs			×

The cytostatic drugs department was the first department that I joined during my internship, where I experienced and participated in all the activities carried out by the pharmacists. Those activities included validating medical prescriptions, which had to be accurately completed with essential patient data such as: name, weight, height, BMI, and diagnosis (coded using ICD-10), along with the prescribed drug and dosage; calculating the necessary amounts of drug and vehicle for the preparation of the infusion bags; assisting in the preparation of cytostatic drugs within the laminar flow chamber and dispatching the prepared medications to the respective hospital departments. In the following two weeks, I moved to the Parenteral Nutrition Department. In this department my day began by inspecting solution bottles destined for use inside the sterile room, to look for damage or contamination; after that, I prepared the necessary ingredients for the next day's formulations, using a list that specified the quantity of bottles or vials of each component. Besides those activities, I also got the chance to participate in the calculation of parenteral nutrition admixtures; introduce the prescriptions in the hospital's system, so they could be refunded by the government, and prepare parenteral nutrition admixtures, specifically by adding micronutrients and trace elements to the bags, since the other components were added using the automated Baxtermixer system.

During the fifth and sixth weeks, I joined the Compounding Department. Here, I prepared a variety of formulations, including: calcium carbonate capsules, extemporaneous vancomycin, ointments, creams, 75g glucose sachets used in glucose tolerance tests for pregnant women, sedative admixtures, 70% alcohol solutions for hospital disinfection, sterile preparations for ophthalmic diagnostics, and suspensions.

In the following two weeks, I was integrated into the Dispensary Department. My role involved assisting pharmacy technicians in collecting drugs and nutritional supplements requested by various hospital ward from the pharmacy warehouse that was organized into different sections: antibiotics, tablets, suspensions, refrigerated medications, and psychotropic substances. The pharmacists in this department were responsible for: validating and double-checking the medications based on batch number and expiry date before distribution to the hospital wards; and for reviewing prescriptions for certain antibiotics, psychotropics and cytostatic drugs, that required a qualified physicians stamp before the prescription could be validated.

During these weeks, I also had the opportunity to join the Clinical Pharmacy Team, whose office is located on the second floor of the same building. With this team, I analysed clinical cases of patients referred for pharmaceutical consultations and then visited them to assess their condition, report side effects, and treatment effectiveness. After each consultation, the pharmacists met with the attending physicians to discuss the case and propose possible treatment adjustments, to keep track of the case, a report was subsequently written for each patient based on the findings and treatment adjustments.

To conclude my internship, I spent the first two days of the final week in the Clinical Trials Department, guided by the pharmacist responsible for cytostatic drug trials, Mr. Aurelian Istrati. Mr. Aurelian introduced me to all steps involved in the clinical trials process, including the proper storage of the drugs (differentiated by blinded or double-blinded trials), tracking trial progress since the beginning until the end, and organizing all the relevant documentation for the trial, which included documentation of the patients and also of the drugs.

In the final three days of the internship, I visited the Procurement Department, where I learned how the pharmacists negotiate and manage contracts, with distributors and pharmaceutical industry companies, to procure the necessary medications for daily hospital use. Lastly, I was introduced to the Drug Programs Department, where pharmacists manage government reimbursement for high-cost medications such as cytostatic, and their work involves verifying whether each patient's diagnosis and prescribed treatment are eligible for government coverage. This department also dispenses medications to patients for home use or administration in other hospital wards. In this department I got the chance to dispense medications to patients for home use or administration in other hospital wards, for that I needed to locate the appropriate

medications and cross-check patient prescriptions with internal records, which were organized alphabetically in different binders by drug name.

3- Activities carried out

Activity 1: Preparation of Mosunetuzumab for an adult patient with relapsed or refractory follicular lymphoma

During the first two weeks of my hospital pharmacy internship, I closely followed all activities carried out in the cytostatic drugs department. This included the reception of medicines after their production, which involved verifying clinical data—such as the patient's name, the drug name and dose, and the preparation time—before clinical dispensing. While performing this verification, I came across a drug I had never encountered before: Mosunetuzumab. Intrigued by this medication, I decided to further research its properties and volunteered to assist in its preparation.

Mosunetuzumab is a T-cell-dependent bispecific antibody. This full-length humanized IgG1 antibody consists of two antigen-binding Fab arms that target CD3 on the T cell and CD20 on B cells, both linked to an Fc fragment. By binding to these two targets, Mosunetuzumab redirects CD8+ T cells to tumour cells, facilitating their cytotoxic action, promoting rapid and sustained T cell activation and proliferation, and inducing potent lysis of CD20 expressing B cells. Despite the risk of adverse reactions, Mosunetuzumab presents a promising risk-benefit profile for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL). [2], [3], [4]

FL is the most common indolent B cell lymphoma and the second most common non-Hodgkin lymphoma. It arises from germinal center B cells (centrocytes and centroblasts) within the lymphoid follicle. The tumorigenic process is believed to begin in an early precursor B cell in the bone marrow, which acquires the t(14;18) (q32;q21) translocation. These mutated cells migrate to the lymph nodes, where they continue their maturation and accumulate additional genetic and epigenetic abnormalities that promote lymphomagenesis.[3]

FL is typically treated with radiotherapy, chemotherapy, or the monoclonal antibody Rituximab, either alone or in combination with other agents (e.g., R-bendamustine; R-CHOP, R-CVP). Approximately 20% of FL patients experience disease relapse within two years of treatment, and the disease tends to become increasingly refractory to subsequent lines of therapy. To address this challenge, ROCHE® developed Mosunetuzumab (Lunsumio®), which was approved by EMA in 2022 as monotherapy for adult patients with relapsed or refractory FL who have received at least two prior systemic therapies. [2], [4]

Mosunetuzumab is administered over eight cycles, with an additional nine cycles (except special conditions). During the first cycle, the drug is given in three doses: 1 mg on day 1, 2 mg on day 8 and 60 mg on day 15; with infusions requiring a minimum administration time of four hours. From the second cycle onward, the drug is administered only on day 1 of each cycle. In cycle 2, the dose is 60 mg, while in subsequent cycles, a fixed dose of 30 mg is given. If the infusions were well tolerated in cycle 1, subsequent infusions may be administered over two hours. Mosunetuzumab (Lunsumio®) is supplied in a type I glass vial containing either 1 mg or 30 mg of concentrate for solution for infusion. These vials are intended for single-dose use only, must be protected from light, and require refrigeration at 2–8 °C. ^[5]

The patient for whom we prepared this infusion was an adult woman with refractory or relapsed follicular lymphoma, receiving Mosunetuzumab on the first day of her third treatment cycle. To prepare the infusion, all clinical and non-clinical staff entering the clean room were required to wear appropriate personal protective equipment (PPE). The PPE included: gown, two pairs of gloves, respiratory protective equipment (P2 mask), shoe coverings and head covering. The infusion solution was prepared under aseptic conditions in a laminar flow chamber. The Lunsumio® vial was placed inside the chamber, disinfected with alcohol, and the disinfection materials were discarded in the designated red bin. An infusion bag containing sodium chloride (0.9%) solution for injection was placed inside the chamber. Using a sterile needle and syringe, a volume of sodium chloride (0.9%) solution for injection equal to the required Lunsumio® dose (30 mg) was withdrawn and discarded from the infusion bag. The required volume (30 ml) was then withdrawn from the vial using a sterile syringe and diluted into the infusion bag. The infusion bag was gently mixed and then inspected for particulate matter.^[4] Finally, the infusion bag was labelled with the patient's name, the drug name and dose, the preparation date, and the expiry date. After labelling, the prepared infusion bag, along with the prescription, was placed in the designated storage area for verification by another pharmacist. The verifying pharmacist then placed the infusion bag inside a blue plastic bag with a label matching the information written on the infusion bag and the prescription before sending it for administration to the patient.

The two weeks I spent in this department allowed me to develop skills in dose calculation for cytostatic drugs, as well as in the preparation and dispensing of these medicines. These activities are critical to ensuring the safety and quality of chemotherapy treatments, guaranteeing that each patient receives the correct therapy tailored to their specific condition.

Activity 2: Pharmaceutical intervention - Adjustment of a parenteral nutrition prescription for a patient in the intensive care unit

The Parenteral Nutrition (PN) Department of the Hospital Pharmacy at Szpital Uniwersytecki w Krakowie consists of a team of two pharmacists and five technicians who processes approximately sixty PN prescriptions per day. The majority of these prescriptions are intended for newborns and intensive care patients. During my time in this department, I encountered a particularly interesting case. The patient was admitted to the Intensive Care Unit (ICU) following a myocardial infarction, complicated by respiratory and renal failure, as well as an *Acinetobacter baumannii* infection. Additionally, the patient had been undergoing extracorporeal renal replacement therapy for 10 days and was in a highly vulnerable condition, with an unpredictable prognosis.

PN is classified as a high-risk medication that plays a crucial role in sustaining patients who cannot be fed orally or enterally. Due to its high-alert status, PN administration requires strict policies and practices to minimize patient risk. ^[6] Nutritional support is an essential component of treatment for critically ill ICU patients, significantly contributing to their recovery and overall health status. The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) guidelines recommend that all ICU patients requiring hospitalization for more than 48 hours should be considered for medical nutrition support. ^{[7],[8],[9]}

PN should be complete, with all the macronutrients and micronutrients (trace elements, vitamins and electrolytes), which quantities must be carefully tailored to each patient's clinical condition. When managing patients with renal failure, it is crucial to consider that metabolic changes can occur. These changes are influenced not only by impaired renal function but also by the underlying diseases, emerging complications, additional organ failure, and, in this particular case, the type and intensity of extracorporeal renal replacement therapy in this particular case. Due to these complex metabolic changes and varying substrate requirements, PN must be adapted to meet each patient's specific needs. ^{[6], [10]}

For this patient, that was under enteral and supplemental PN, the physician initially prescribed Diet Q01 (**Anexo 1.**), a standard PN formulation prepared by the hospital's parenteral nutrition department for specific medical conditions. The hospital offers a wide range of standardized PN formulations that have been thoroughly evaluated for safety, stability during infusion, and refrigerated storage stability for up to seven days. These standardized diets assist physicians in prescribing appropriate nutrition support while allowing for modifications based on the patient's clinical status and blood test results. On the following day, the physician prescribed the same PN regimen as the previous day. However, due to the patient's deteriorating condition, as indicated by biochemical and blood test results, adjustments were necessary. The volume of the PN admixture

needed to be reduced from 1200 mL to 800 mL, requiring proportional modifications to the nutrient and electrolyte concentrations. The physician contacted the pharmacist to make these adjustments, and I was assigned the task of recalculating the prescription under the pharmacist's supervision. The final composition was as follows: Aminoplasma Hepa 10% (32.67 g), Glucose 50% (83.33 g), Clinoleic 20% (28 g), Potassium (20 mmol), Sodium (53.33 mmol), Magnesium (2.66 mmol), Calcium (2.66 mmol), and Phosphate (8 mmol). Once the prescription was validated, it was forwarded to the clean room for preparation. Inside the clean room, all personnel followed strict aseptic procedures, wearing PPE, which included two pairs of sterile gloves, a gown, a surgical mask, shoe covers, and a head covering.

The hospital pharmacy at Szpital Uniwersytecki w Krakowie prepares hospital pharmacy compounded bags daily to meet individual patient needs. Given the high volume of daily PN prescriptions, the pharmacy utilizes two ExactaMix 2000 compounders (Baxter). These compounders ensure precise PN compounding with a barcode scanner for prescription verification, multiple vial racks for ingredient addition (excluding vitamins and trace elements), and a load cell for volumetric and gravimetric checks. This process minimizes measurement errors, enhances efficiency, reduces costs, and improves patient safety. For the final steps of preparation, I was responsible for adding vitamins and trace elements from Cernevit® and Nutryelt® ampoules, respectively. To do this, I reconstituted Cernevit® by adding 5 mL of sterile water to the vial and extracted Nutryelt® directly from the ampoule using a sterile needle. I then introduced both components into the infusion bag, gently mixed the solution, and, after pharmacist verification, sealed the bag. To protect the PN admixture from light-induced degradation, which particularly affects lipids and vitamins, I placed the bag inside a blue plastic cover. Once finalized, the prescription was sent to the ward for administration to the patient. Since the final admixture is hyperosmolar, because it has an osmolarity above 900 mOsm/L, to administer this mixture to the patient, a central vascular access device is needed. The catheter tip should be placed in the distal vena cava or right atrium.^{[6], [8]}

My time in this department reinforced the critical role of hospital pharmacists in personalizing parenteral nutrition therapy for critically ill patients, in collaboration with a multidisciplinary team of healthcare professionals. The adjustment of PN prescriptions is essential to optimizing patient clinical outcomes, and as pharmacists, we play a major role in this life-saving procedure.

Activity 3: Notification of unknown adverse effects associated with cefepime

The Clinical Pharmacy Department at Szpital Uniwersytecki w Krakowie, established two years ago, consists of two pharmacist teams assigned to various hospital wards. I joined the team covering diabetology, nephrology, pulmonology, cardiology, and gynaecology. Their work involves reviewing

clinical cases, assessing patients' symptoms and adverse drug reactions, and adjusting treatments to ensure safe and effective care.

The department handled a complex case involving a 79-year-old man admitted for pacemaker insertion, which was delayed due to a urinary tract infection identified during routine tests. Urinary tract infections are common in institutionalised elderly patients, with age being a key risk factor. Urine culture revealed *Klebsiella oxytoca* and *Enterobacter hormaechei*, both associated with pyelonephritis. Ceftriaxone was chosen to begin empirical parenteral treatment.^{[11], [12], [13]}

In this particular case, following the selection of the initial antibiotic therapy, the physicians requested a pharmaceutical consultation. After reviewing the patient's clinical status, including the antibiograma results (**Anexo 2.**), the clinical pharmacy team recommended switching the treatment to cefepime.

Cefepime is a fourth-generation cephalosporin antibiotic that belongs to the beta-lactam class. It has a broad spectrum of activity and is effective against a wide range of gram-positive and gram-negative organisms. Its clinical use is well established for conditions such as pneumonia, complicated and uncomplicated urinary tract infections, and skin and soft tissue infections. Like other beta-lactam antibiotics, cefepime acts by disrupting bacterial cell wall synthesis. It does so by covalently binding to key enzymes involved in the final step of transpeptidation during peptidoglycan cross-linking. This action weakens the structural integrity of the bacterial cell wall, leading to autolysis and ultimately the death of the bacterium.^[14]

The pharmacists chose cefepime because it is a weak inducer of AmpC beta-lactamase (AmpC) enzymes, has faster penetration into gram-negative bacterial cell walls, and is stable against hydrolysis by AmpC enzymes. These enzymes, present in certain gram-negative bacteria such as *Enterobacter* spp., confer resistance to penicillins and most cephalosporins. Cefepime is recommended as a first-line therapy when the minimum inhibitory concentration is $\geq 4 \mu\text{g/mL}$.^{[14], [15]}

To treat the infection caused by multidrug-resistant bacteria, cefepime was initiated at a dose of 2 g every 8 hours, following the susceptible-dose-dependent regimen recommended for patients with preserved renal function.^[16] However, on the second day of treatment, the patient began to exhibit neurological symptoms, including altered consciousness, sensory and motor aphasia, hyperesthesia, and absence of verbal communication. In response, cefepime therapy was discontinued, leading to a significant neurological improvement, with the patient regaining verbal communication and cognitive function.

So far, the pathophysiology of cefepime-induced neurotoxicity (CIN) is not fully understood, but it is thought to involve concentration-dependent competitive antagonism of γ -aminobutyric acid (GABA). Cefepime is believed to competitively bind to GABA-A receptors, interfering with GABA-mediated neurotransmission and causing central nervous system excitation. This effect can be counteracted with GABA agonists such as benzodiazepines. CIN is increasingly reported, partly due to the rising use of the antibiotic. Although commonly associated with renal insufficiency and overdose, CIN can also occur in patients with normal kidney function or appropriate dosing. Its pathogenesis is linked to reduced cefepime clearance from impaired glomerular filtration and increased central nervous system penetration, potentially due to blood–brain barrier (BBB) dysfunction. Typical symptoms include confusion, disorientation, and altered mental status. Given cefepime's renal elimination, dose adjustment based on kidney function and close monitoring of both renal and neurological status are crucial, particularly in high-risk or critically ill patients, to enable early detection and minimize complications.^{[16], [17], [18]}

After this acknowledgement, pharmacists have a 10-day period to report the case of drug-induced toxicity to the Ministry of Health in Poland. To do so, they must complete a form detailing the patient's clinical history, including the pharmacotherapy both before and after hospital admission. The report must also identify the drug responsible for the adverse reactions and describe the actions taken in response. This form is signed by the pharmacist, allowing the Ministry to contact them if any further clarification is needed.^[19]

During my time in the clinical pharmacy department, I gained valuable insight into the daily role of a clinical pharmacist. I had the opportunity to review clinical cases with Anna, a knowledgeable pharmacist who generously shared her expertise and involved me in patient visits and discussions with physicians about optimal treatment strategies. This experience significantly deepened my understanding of clinical pharmacy and highlighted its crucial role in improving patient care.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1- Contextualização do estágio curricular

O meu estágio em Farmácia Comunitária teve uma duração de aproximadamente quatro meses, tendo iniciado no dia 1 de abril e terminado no dia 28 de julho de 2025 . A A Minha Farmácia localiza-se na Avenida dos Combatentes da Grande Guerra, n.º 220, 4750-279 Barcelos, no centro da cidade. Assim, dada a sua localização privilegiada, quer por estar inserida numa zona comercial, quer pela proximidade a dois hospitais, sendo eles, o Hospital de Santa Maria Maior e a Unidade Trofa Saúde Barcelos; a farmácia destaca-se por receber utentes de diversas nacionalidades, faixas etárias e, conseqüentemente, com diferentes perfis de consumo.

O espaço físico da farmácia, no que respeita o backoffice, é constituído por: um armazém, um laboratório, uma sala comum destinada a refeições, o escritório da administração, um gabinete para a realização de formações internas para a equipa e um robot para a dispensa de medicamentos. Para atendimento ao público, a farmácia contempla 5 balcões de atendimento, destinados à prestação de serviços farmacêuticos, tais como a dispensa de medicamentos sujeitos e não sujeitos a receita médica e produtos de saúde. Adicionalmente, dispõe de um espaço cuja finalidade é a avaliação de parâmetros bioquímicos e a perfuração de orelhas. Para a prestação de serviços complementares aos supramencionados, existem 3 gabinetes, onde são administrados injetáveis; realizadas consultas de nutrição e de podologia, ecografias 4D, serviços de cosmetologia, entre outros.

A Minha Farmácia está aberta desde as 8h30 às 21h00, de segunda a sexta-feira, e das 9h00 às 19h30, aos sábados. Em adição, de 10 em 10 dias, permanece aberta durante 24h dado ser a farmácia de serviço do centro da cidade, nesse período. A gestão da farmácia é assegurada por duas farmacêuticas: a Dra. Daniela Leite, que exerce funções de Diretora Técnica, e a Dra. Júlia Leite, Farmacêutica Adjunta. A equipa é composta ainda por duas farmacêuticas, seis técnicos de farmácia e uma técnica auxiliar.

Durante os quatro meses de estágio, tive o privilégio de ser orientada diretamente pela Dra. Daniela Leite e pela Dra. Júlia Leite. No entanto, devo realçar que, toda a equipa desempenhou um papel fundamental no meu processo de aprendizagem, estando sempre disponíveis para prestar auxílio, esclarecer dúvidas e partilhar experiências práticas relevantes para o meu desenvolvimento profissional.

2- Cronograma e a sua explicação

Tabela 2. Cronograma de atividades desempenhadas na farmácia “A Minha Farmácia”.

Atividades desempenhadas	Período			
	Abril	Maio	Junho	Julho
Receção e conferência de encomendas	x	x	x	x
Etiquetagem, gestão de <i>stock</i> e reposição de lineares	x	x	x	x
Armazenamento de medicamentos e controlo de prazos de validade	x	x	x	x
Observação de atendimentos ao público	x	x		
Realização de atendimentos supervisionados		x		
Realização de atendimentos autonomamente		x	x	x
Aconselhamento farmacêutico		x	x	x
Dispensa de medicamentos e produtos de saúde		x	x	x
Devoluções e regularização de notas de crédito		x	x	x
Gestão de reservas	x	x	x	x
Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos		x	x	x
Determinação do perfil lipídico (atividade 1.)		x		
Formação Contínua (anexo 3.)	x	x	x	x

No início do meu estágio na “A Minha Farmácia”, iniciei funções com a realização de tarefas de *backoffice*, que incluíram: a receção e conferência de encomendas e o respetivo armazenamento, das mesmas, segundo o princípio *First Expired, First Out* (FEFO), nos diferentes locais de armazenamento disponíveis na farmácia. Estes incluem um sistema robotizado, um armazém, prateleiras, gavetas deslizantes, um frigorífico e lineares. A aplicação deste princípio permite garantir a qualidade e a segurança dos produtos de saúde dispensados, assegurando que os produtos com prazo de validade mais reduzido sejam dispensados em primeiro lugar. Estas tarefas, em conjunto com a etiquetagem e reposição de produtos nos lineares, permitiram-me contactar com uma ampla variedade de medicamentos e dispositivos médicos, familiarizando-me com as diversas categorias terapêuticas e com a sua disposição na farmácia.

Ainda durante mês de Abril, iniciei a observação de atendimentos ao público. Neste processo, a formação prévia que obtive por parte da Glintt, no âmbito da utilização do Sifarma® (**anexo 3.**), foi um fator facilitador na familiarização com o software de gestão da farmácia. Esta aprendizagem

permitiu-me compreender com maior profundidade o ato farmacêutico, desde a dispensa de medicamentos e produtos de saúde até à comunicação com o utente, desenvolvendo competências de escuta ativa para oferecer o aconselhamento mais adequado a cada situação clínica. Após duas semanas de observação, iniciei os atendimentos com supervisão e, no final do mês de abril, comecei a realizar atendimentos de forma autónoma. Apesar desta progressiva autonomia, contei sempre com o apoio permanente da equipa, que se mostrou disponível para esclarecer qualquer dúvida que surgisse ao longo de todo o estágio.

Durante o mês de maio, tive a oportunidade de realizar avaliações do perfil lipídico (**atividade 1.**). Paralelamente, no decurso dos atendimentos, participei também na gestão de reservas efetuadas pelos utentes, bem como no processamento de devoluções e na regularização de notas de crédito. Adicionalmente, realizei a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, sendo os mais frequentes a medição da pressão arterial, glicemia capilar e colesterol total. Para além destas tarefas, a farmácia proporcionou-me a oportunidade de aprofundar os meus conhecimentos nas diferentes áreas da farmácia comunitária, através da participação em diversas ações de formação contínua (**anexo 3.**), ao longo dos quatro meses de estágio.

3- Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Avaliação do perfil lipídico - uma ferramenta de sensibilização para doenças cardiovasculares

Segundo a Federação Portuguesa de Cardiologia, o mês de maio assinala-se como o “Mês do Coração”, durante o qual são dinamizadas diversas iniciativas com o objetivo de promover a literacia em saúde, especialmente no que diz respeito à saúde cardiovascular. Em 2025, foi divulgada a campanha “Faz-te à Vida”, com o intuito de alertar a população para os perigos do sedentarismo e do uso excessivo de dispositivos digitais, e o impacto negativo que estes comportamentos podem ter na saúde cardíaca. Neste âmbito, durante o mês de maio, realizei avaliações do perfil lipídico a todos os utentes com idade superior a 40 anos, que demonstraram interesse e disponibilidade para tal. ^[20]

A determinação do perfil lipídico permite obter uma visão global sobre os lípidos circulantes no sangue — como o colesterol e os triglicerídeos — os quais são transportados por lipoproteínas. As lipoproteínas são compostas por colesterol não esterificado, triglicerídeos, fosfolípidos e proteínas, sendo classificadas em cinco grupos principais: quilomicrons, lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), densidade intermediária (IDL), baixa densidade (LDL) e alta densidade (HDL). Cada uma destas classes tem funções específicas no transporte lipídico, influenciando a deposição ou

remoção de colesterol das artérias. O perfil lipídico inclui, portanto, a avaliação dos seguintes parâmetros: colesterol total, colesterol HDL (HDL-C), colesterol LDL (LDL-C) e triglicerídeos. A determinação foi realizada com recurso ao equipamento Clini5 da Callegari, que mede diretamente o colesterol total e o HDL-C. O valor de LDL-C foi estimado através da equação de Friedewald, expressa como:

$$\text{LDL-C} = \text{Colesterol total} - \text{HDL-C} - (\text{Triglicerídeos}/5) \text{ (em mg/dL).}^{[21]}$$

Para tal, é recolhida uma amostra de sangue capilar que é transferida para um capilar e posteriormente introduzida numa cuvete com reagentes enzimáticos. O aparelho efetua uma análise espectrofotométrica, permitindo obter os resultados de forma rápida e fiável.

Importa salientar que, devido às limitações da equação de Friedewald — especialmente em situações de hipertrigliceridémia — e ao facto da ingestão de alimentos alterar os níveis de triglicerídeos, não existem diferenças clinicamente relevantes nos valores de LDL-C obtidos com ou sem jejum.^[22]

A dislipidemia é um dos principais fatores de risco modificáveis para as doenças cardiovasculares (DCV). Níveis séricos elevados de lípidos, incluindo colesterol e triglicerídeos — condição designada por hiperlipidemia — estão diretamente associados ao aumento do risco de doença cardiovascular aterosclerótica. A aterosclerose é o principal mecanismo fisiopatológico subjacente às DCV. Trata-se de uma doença inflamatória crónica da túnica íntima das artérias de médio e grande calibre, caracterizada pela formação de placas de ateroma. Este processo inicia-se com uma lesão endotelial que promove a oxidação de LDL e a disfunção das células endoteliais. Segue-se a adesão de leucócitos, a sua diferenciação em células espumosas, e a libertação de citocinas e fatores de crescimento que promovem a proliferação de células musculares lisas. Estas alterações culminam com a formação da placa fibrosa aterosclerótica. Em fases avançadas, a rutura da placa pode induzir a formação de trombos e a obstrução vascular, podendo desencadear eventos como o enfarte agudo do miocárdio ou o acidente vascular cerebral.^{[22], [23]}

Tendo em conta que o LDL-C é considerado um fator de risco major para as DCV, as guidelines da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) recomendam a sua redução mesmo em valores moderadamente elevados, especialmente em doentes com risco cardiovascular elevado ou muito elevado. A monitorização periódica do perfil lipídico na farmácia comunitária permite identificar precocemente alterações lipídicas, avaliar o risco cardiovascular e contribuir para a tomada de decisão clínica. Além disso, oferece ao utente a possibilidade de seguir de forma mais próxima e proativa a evolução do seu estado de saúde. A realização desta atividade permitiu-me reconhecer

a farmácia comunitária como um verdadeiro ponto de prestação de cuidados de saúde, facilitador do rastreio e educação da população. Esta vertente foi reforçada pela elaboração e entrega de folhetos informativos, disponível no **anexo 3.**, sobre a importância da avaliação do perfil lipídico na prevenção das doenças cardiovasculares. ^[24]

Atividade 2: Gestão de medicamentos termolábeis após falha de energia

Os produtos farmacêuticos sensíveis à temperatura são definidos pela Organização Mundial da Saúde como “qualquer bem ou produto farmacêutico que, quando não armazenado ou transportado em condições ambientais predefinidas ou dentro de limites de tempo predefinidos, se degrada a ponto de não ter mais o desempenho originalmente pretendido”. Assim, os medicamentos sensíveis à temperatura, ou medicamentos termolábeis, são aqueles que devem ser armazenados no frigorífico, mantendo-se numa faixa de temperatura entre 2 °C e 8 °C. A maioria destes medicamentos são agentes biológicos, cuja estrutura e atividade podem ser significativamente alteradas por variações de temperatura. Por este motivo, torna-se imperativo garantir a manutenção da cadeia de frio desde o fabrico até à dispensa ao utente, assegurando, assim, a eficácia, segurança e qualidade dos mesmos. Na Europa, o armazenamento e a distribuição de medicamentos de uso humano — desde o fabricante até às farmácias — são regulamentados pelas Diretrizes de 5 de novembro de 2013 sobre Boas Práticas de Distribuição de medicamentos para uso humano. ^{[25], [26]}

No dia 28 de abril de 2025, pelas 11:33h, ocorreu um apagão que afetou toda a Península Ibérica, tendo provocado uma interrupção generalizada do fornecimento de energia elétrica. Em Portugal, a Rede Elétrica Nacional (REN) restabeleceu completamente a Rede Nacional de Transporte de Eletricidade por volta das 23h20min desse mesmo dia. Tendo em conta a gravidade e extensão do evento, que envolveu vários sistemas elétricos europeus, foi aplicado o Regulamento (UE) 2017/1485 da Comissão, o qual define as orientações e obrigações para a operação das redes, bem como para o reporte e investigação destes incidentes. Após cerca de dois meses de análise, as entidades competentes não conseguiram identificar uma causa única determinante para o sucedido. ^{[27], [28]}

Na farmácia, este acontecimento levou à ativação imediata da Fonte de Alimentação Ininterrupta (UPS). De forma a prolongar a autonomia da UPS, foram desligados todos os equipamentos eletrónicos não essenciais. Contudo, após cerca de 3 horas, a bateria da UPS esgotou-se, interrompendo o funcionamento do frigorífico, que comprometeu a cadeia de frio até à reposição da energia elétrica, pelas 23h do mesmo dia. No dia seguinte, foi consultado o registo da temperatura do frigorífico durante o período de falha energética, com o objetivo de apurar a

temperatura máxima atingida, que foi cerca de 21 °C. Posteriormente, procedeu-se à elaboração de uma listagem de todos os medicamentos termolábeis armazenados no frigorífico, com recolha de informação relevante constante nos respetivos Resumos das Características do Medicamento (RCM), no intuito de apoiar a tomada de decisão quanto à sua viabilidade após a quebra da cadeia de frio. Esta análise encontra-se discriminada na listagem que consta no **anexo 5**.^[29]

Verificou-se que apenas cerca de metade dos RCM forneciam informação prática e clara relativamente à estabilidade dos medicamentos em caso de interrupção da cadeia de frio. Assim, para os restantes medicamentos, cujos RCM não dispunham dessa informação, foi contactada telefonicamente a Associação Nacional das Farmácias (ANF). Esta entidade respondeu prontamente, disponibilizando um ficheiro Excel com dados de estabilidade fornecidos pelos Titulares de Autorização de Introdução no Mercado (TAIM). Com base nesses dados, foi possível elaborar uma nova listagem (**anexo 6.**), que contém a informação necessária para a gestão dos restantes medicamentos afetados pela quebra da cadeia de frio. De seguida, os medicamentos foram organizados no frigorífico em prateleiras distintas, identificadas como “viáveis” e “inviáveis”. Os medicamentos indicados como inviáveis foram segregados, de modo a sinalizar a sua indisponibilidade para dispensa, dado não existir garantia quanto à manutenção da sua eficácia, segurança e qualidade. Além disso, os dados relativos ao número de lote, stock existente, temperatura máxima atingida e duração da falha foram enviados aos fabricantes que assim o solicitaram.

Esta situação demonstrou que, em contextos extraordinários de interrupção da cadeia de frio, os RCM frequentemente não contêm informação útil e aplicável para a gestão da estabilidade dos medicamentos. Adicionalmente, sabendo-se que há uma limitada capacidade de resposta por parte das indústrias farmacêuticas, especialmente quando contactadas por farmácias comunitárias. Facto este corroborado por um estudo nacional realizado em 2016, que comparou o tempo e a qualidade da resposta das indústrias farmacêuticas às farmácias hospitalares e comunitárias, relativamente a medicamentos termolábeis, e que concluiu que as farmácias comunitárias obtiveram cerca de 20% menos respostas. Assim, a partilha dos dados de estabilidade fornecidos pelos TAIM, por parte da ANF, revelou-se fundamental na resolução do problema. Nomeadamente, evitando constrangimentos no contacto individual de cada fàrmacia com as respetivas indústrias farmacêuticas responsáveis pelos medicamentos afetados.^[30]

Face a este panorama, torna-se urgente que a informação sobre estabilidade em situações excecionais de armazenamento passe a constar obrigatoriamente no RCM dos medicamentos termolábeis. Paralelamente, cabe às farmácias implementar estratégias eficazes e dotar-se de

recursos que permitam mitigar os efeitos de falhas energéticas e, assim, salvaguardar a integridade da cadeia de frio.

Atividade 3: Efeitos adversos urogenitais da dapagliflozina – caso de vulvovaginite

No seguimento de um atendimento, e após troca de informações com uma utente, foi possível identificar a ocorrência de uma reação adversa a um medicamento, neste caso, a dapagliflozina.

A utente relatou que, 10 dias após o início da terapêutica com dapagliflozina, começou a apresentar sintomas como prurido intenso, rubor, sensação de calor e edema na zona vaginal, acompanhados de disúria. Perante o desconforto, optou por suspender o tratamento por iniciativa própria, tendo observado o desaparecimento gradual dos sintomas. ^[31]

Face à suspeita de reação adversa a medicamento (RAM), foi-lhe solicitada autorização para recolha de dados com vista ao preenchimento do formulário de notificação no Portal RAM do Infarmed. ^[32]

A utente recusou consentir o registo formal da RAM. Como alternativa, foi orientada a contactar a sua médica de Medicina Geral e Familiar, de forma a proceder ao reajuste da sua terapêutica antidiabética.

A diabetes mellitus caracteriza-se por níveis elevados de glicose no sangue (hiperglicemia). Esta pode ser do tipo 1 (autoimune, com destruição das células β pancreáticas e consequente déficit de insulina), do tipo 2 (associada a resistência à insulina e disfunção progressiva das células β) ou gestacional. O diagnóstico baseia-se em parâmetros laboratoriais como glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL, glicemia ocasional ≥ 200 mg/dL, HbA1c $\geq 6,5\%$ ou valores alterados (≥ 200 mg/dl) na prova de tolerância à glicose oral (PTGO). ^{[33], [34], [35]}

O tratamento da diabetes tipo 2, sofreu algumas alterações ao longo destes últimos anos. Sendo uma delas, a introdução dos inibidores do co transportador sódio-glicose 2 (SGLT2). Atualmente, os inibidores dos SGLT2 aprovados para o tratamento da DM tipo 2 são: a canagliflozina, a dapagliflozina e a empagliflozina. Estes agentes antidiabéticos, funcionam independentemente da insulina, sendo eficazes em vários estágios de progressão da doença e que apresentam benefícios metabólicos e cardiovasculares. ^{[36], [37]}

Nas informações de prescrição dos fármacos supramencionados, as infeções do trato urinário, foram responsáveis por 4,3% a 9,3% dos eventos adversos relatados durante os ensaios clínicos. Enquanto que, as infeções micóticas genitais femininas foram responsáveis por 5,4% a 11,6%. ^[38]

As evidências atuais indicam que esta classe de fármacos não aumenta o risco de dano, comparando diferentes doses, exceto a dapagliflozina 10 mg/dia, que apresentou um risco aumentado de infeções do trato urinário, em comparação com doses inferiores ou placebo. ^[39]

A dapagliflozina atua por inibição seletiva e reversível do SGLT2 nos túbulos proximais renais. A inibição deste transportador, provoca a redução da reabsorção renal de glucose, levando ao aumento da excreção urinária da mesma e, à consequente redução dos seus níveis plasmáticos. Contribuindo ainda para a redução da pressão arterial mediada pela promoção da diurese osmótica. Este mecanismo, embora benéfico, potencia a glicosúria, criando um ambiente propício ao crescimento microbiano no trato geniturinário. Assim, aumenta o risco de infeções genitais e urinárias, especialmente no sexo feminino. Os ensaios clínicos apontam para uma incidência de 5,4% a 11,6% de infeções micóticas genitais femininas e de 4,3% a 9,3% de infeções urinárias nos doentes tratados com SGLT2i. [38], [40]

A dapagliflozina está disponível em comprimidos orais de 5 mg ou 10 mg. A dose recomendada é de 5 mg uma vez ao dia, podendo ser aumentada para 10 mg uma vez ao dia para os utentes que necessitam de um maior controlo glicémico. Podendo ser indicada em combinação com agentes hipoglicemiantes orais. Assim, pode reduzir efetivamente a hemoglobina glicada e melhorar a composição corporal do utente, sem aumentar a incidência de hipoglicemia. Em contrapartida, há um alto risco de infeções do trato urinário e genitais. [41] [42]

Estudos também indicam que o aumento da glicosúria facilita a adesão bacteriana ao epitélio vaginal, comprometendo a barreira imunitária já fragilizada pela hiperglicemia. Numa meta-análise envolvendo 4545 participantes, observou-se que 8,5%–10,8% das mulheres tratadas com dapagliflozina apresentaram infeções vulvovaginais ou prurido vulvar, em comparação com 3,4% no grupo placebo. [37], [39]

Este caso evidencia a importância do papel ativo do farmacêutico na identificação de potenciais reações adversas, nomeadamente em utentes em terapêutica com inibidores de SGLT2. É fundamental manter uma abordagem centrada no utente, de forma a promover a educação sobre os sinais de alerta associados à medicação e incentivar o relato de efeitos adversos. Sempre que possível, deve-se proceder à notificação no Portal RAM, de forma a colaborar com o sistema de farmacovigilância nacional. Além disso, o farmacêutico deve assegurar-se de que o utente é encaminhado para reavaliação médica, especialmente em situações de suspensão espontânea da medicação. O acompanhamento próximo destes doentes é essencial para promover a adesão à terapêutica, evitar riscos desnecessários e garantir a segurança e eficácia do tratamento.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Montelucaste: Efeitos neuropsiquiátricos associados ao seu uso no tratamento da asma

1.1. Enquadramento

A asma é uma doença inflamatória crónica das vias respiratórias que, pode iniciar-se na infância, maioritariamente devido a histórico familiar ou a fatores genéticos; ou na idade adulta, devido à exposição ambiental a alérgenos (pólen, ácaros) e a poluentes do ar, fatores socioeconómicos (literacia, acesso a cuidados de saúde, rendimento familiar, atividade laboral) e fatores relacionados com o estilo de vida (dieta, atividade física e obesidade).

Comparativamente com outros países europeus, a prevalência de asma em Portugal é considerada moderada. Os dados, apontam que a prevalência se manteve estável em comparação com os valores do inquérito nacional de asma de 2010 (6,8%). A distribuição da asma por idade releva uma maior prevalência em adultos jovens (18-49 anos) e idosos (≥ 65 anos).

O estudo observacional nacional Epi-asthma, estimou que aproximadamente 700.000 adultos em Portugal Continental vivem com asma, correspondendo a uma prevalência de 7,1%, na população adulta, sendo que cerca de 7 em cada 10 doentes não têm a sua patologia controlada. O género feminino é o mais afetado, sendo a prevalência da doença de 7,6% face a 6,6% nos homens.

A doença na sua forma grave, de acordo com as orientações da Global Initiative for Asthma (GINA), revela-se em cerca de 3% da população adulta com asma. Esta prevalência varia consoante as guidelines utilizadas para a sua definição, refletindo diferenças nos critérios de diagnóstico, tal implica que a prevalência real da doença poderá ser superior à estimada pelas orientações GINA. Assim, é necessário implementar uma definição consensual que seja consistente e adaptada à realidade clínica atual. Este estudo concluiu ainda que, indivíduos com histórico familiar de asma têm cerca de 1,61 vezes mais probabilidade de desenvolver a doença em comparação com aqueles sem qualquer histórico. ^[43]

1.2. Definição de Asma

“A asma é uma doença heterogénea, usualmente caracterizada pela inflamação crónica das vias respiratórias.” O diagnóstico, auxiliado pela espirometria e medição do pico expiratório de fluxo, é estabelecido tendo em conta o histórico de sintomas respiratórios apresentados pelo doente, tais como: dispneia, pieira, sensação de opressão torácica e tosse, que, tal como o fluxo do ar, variam de intensidade, dependendo da progressão da doença. Para adultos e crianças mais velhas, o diagnóstico de asma pode ser confirmado pela avaliação espirométrica. Em contrapartida, em

crianças mais novas, geralmente em idade escolar, o diagnóstico tem de ser complementado com: uma anamnese cuidadosa, histórico familiar, um exame físico, avaliação de fatores desencadeantes e avaliação da resposta a medicamentos broncodilatadores. [44], [45]

A asma apresenta vários fenótipos, entre eles: asma alérgica, asma não alérgica, asma de início tardio (mais comum em adultos), asma com obstrução persistente das vias aéreas, asma com tosse variante e asma associada à obesidade. A utilidade destes fenótipos é limitada, visto que os mesmos são agrupados por características observáveis sem terem uma ligação com o processo da doença. Assim, para além dos fenótipos, esta patologia pode ser agrupada por endotipos (tipo 2-baixo, tipo 2-alto, tipo 2 ultra-alto), dado que estes apresentam uma correlação com o processo imunológico e patológico da doença. Possibilitando assim, a individualização e otimização da terapêutica. [44], [46], [47], [48], [49]

1.2.1. Fisiopatologia da doença

A asma caracteriza-se pela hiper-responsividade e inflamação das vias respiratórias, caracterizada pela broncoconstrição e edema, que culminam na limitação do fluxo de ar. Assim, esta disfunção das vias aéreas, provoca uma resposta imunitária alterada, que desencadeia um processo inflamatório que se inicia com a disrupção da barreira epitelial. Esta barreira é alterada após o reconhecimento dos pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) dos alérgenos pelos pattern recognition receptors (PRRs) presentes nas células dendríticas do trato respiratório. Seguidamente a esta ativação, as células dendríticas migram para os nódulos linfáticos onde promovem a maturação dos linfócitos Th2, através da apresentação dos alérgenos. Estes linfócitos, libertam citocinas (IL-4, IL-5, IL-13), que estimulam as células B a produzir e, mais tarde, libertar IgE. Esta imunoglobulina, presente na superfície dos mastócitos, promove a sua desgranulação e libertação de mediadores pró-inflamatórios (histamina e leucotrienos), aquando o reconhecimento de um alérgeno, causando a broncoconstrição das vias respiratórias.

Adicionalmente, as células dendríticas, ativam e recrutam células da imunidade inata (mastócitos, macrófagos, eosinófilos, células dendríticas, neutrófilos) que produzem e libertam mediadores que contribuem para a exacerbação da resposta inflamatória (lisozima, citocinas e alarminas). [47], [50],

[51]

1.2.2. Leucotrienos e a cascata da inflamação

Após a ativação das células produtoras de leucotrienos, nomeadamente dos mastócitos, a concentração de cálcio no citosol das mesmas aumenta e as enzimas fosfolipase citosólica A (PLA 2) e lipoxigenase 5 (LOX-5) são ativadas e sofrem translocação para o núcleo. No núcleo, a PLA2 cliva os glicerofosfolípidos libertando ácido araquidónico (AA) que é convertido em (5-HpETE) pela

oxidação feita pela LOX-5 que ativa a FLAP; o 5-HpETE, é desidratado originando um epóxido trieno conjugado instável, o leucotrieno A4 (LTA₄), o primeiro na via dos leucotrienos. Este tem um tempo de semi-vida curto, e pode sofrer reidratação formando o leucotrieno B4 (LTB₄) ou conjugar-se com a glutatona formando o leucotrieno C4 (LTC₄). Estes leucotrienos são transportados por proteínas, para o espaço extracelular onde se dá a quebra do LTC₄ e se forma o leucotrieno D4 (LTD₄) e, subsequentemente, o leucotrieno E4 (LTE₄).

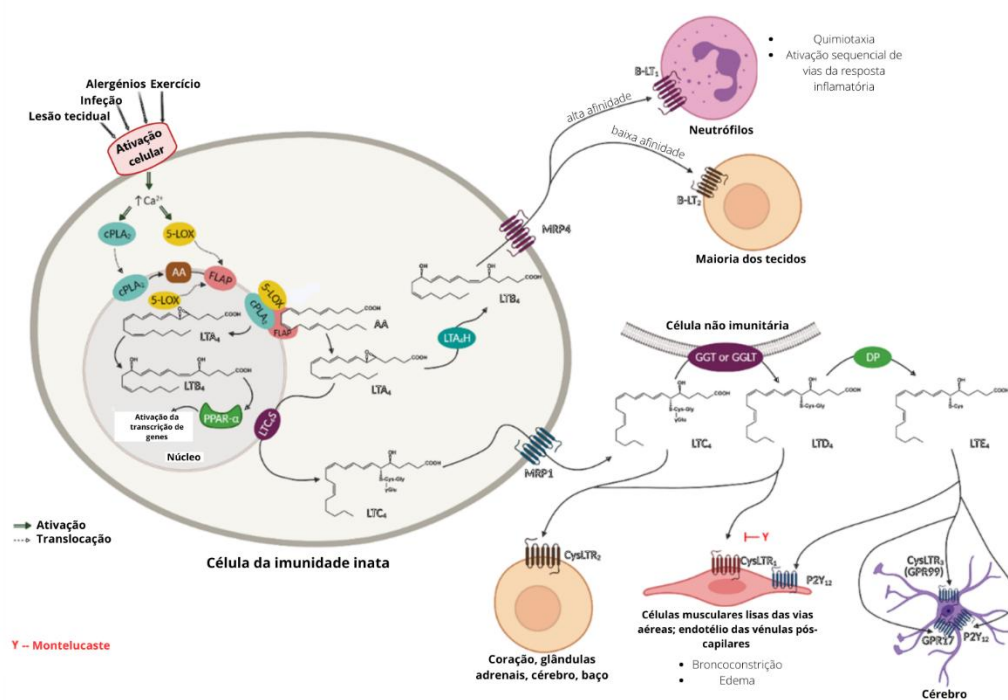


Figura 1. Biossíntese dos leucotrienos e a sua interação com os seus recetores. Imagem adaptada de [51].

Os leucotrienos exercem o seu efeito, de forma autócrina ou parácrina. Ligam-se a recetores acoplados à proteína G, ativando a proteína Gq, que provoca o aumento do cálcio intracelular, ou a proteína Gi, que leva à diminuição do cAMP intracelular. Cada uma destas proteínas provoca o início de uma cascata cinases, que desencadeiam alterações na atividade transcrional e na motilidade celular.

Os diferentes tipos de leucotrienos exercem efeitos comuns, entre eles, promover o movimento de quase todos os tipos de leucócitos para os tecidos e amplificar a resposta das células Th2.

O LTB₄ promove a quimiotaxia de neutrófilos, através da sua ligação a recetores acoplados à proteína G.

Os LTC₄, LTD₄, e LTE₄ são os cisteinil leucotrienos (CysLTs), que se ligam aos recetores de cisteinil leucotrienos de tipo 1 e 2 (cysLT1 e cysLT2). O cysLT1 medeia as alterações nas vias respiratórias, incluindo: broncoconstrição, edema e secreção de muco. O cysLT2, é principalmente um

estimulador inflamatório que provoca o aumento da permeabilidade vascular (3-4x mais potente que a histamina) e a fibrose tecidual tendo pouco efeito sobre as vias respiratórias. [50], [51], [52]

1.2.3. Implicações dos leucotrienos e dos seus recetores no SNC

Os leucotrienos são mediadores lipídicos pro-inflamatórios cujos recetores são expressos em diferentes órgãos. Evidências emergentes comprovaram o envolvimento destes mediadores em vários processos neuronais, tais como: na neurotransmissão, na neuroinflamação, na plasticidade neuronal, na excitabilidade neuronal e na neurodegeneração. Dado isto, acredita-se que estes mediadores desempenhem um papel no sistema nervoso central, nomeadamente, no processo inflamatório associado a doenças como: a esclerose múltipla, Alzheimer, Parkinson, epilepsia e isquemia cerebral. [53]

1.2.4. Leucotrienos nas vias de sinalização neuronal

A neuroinflamação compreende respostas imunitárias, tanto inatas como adaptativas, desencadeadas por uma variedade de estímulos nocivos, nomeadamente infeções, isquemia, stress e trauma. Estas respostas são iniciadas pela secreção de mediadores inflamatórios, entre os quais os CysLTs, por várias células do sistema nervoso central (SNC) que possuem propriedades imunológicas e que atuam como células efectoras imunes. Entre estas destacam-se a microglia, os astrócitos, as células endoteliais e células imunitárias provenientes de órgãos periféricos. Os efeitos dos CysLTs na neuromodulação são complexos e podem variar consoante a região cerebral envolvida, bem como consoante a presença de outras moléculas sinalizadoras. Os seus recetores apresentam uma ampla distribuição a nível cerebral. O CysLTR1 está amplamente expresso no córtex, hipocampo, substância negra, células endoteliais cerebrovasculares, bem como em astrócitos, microglia e diversos tipos de neurónios; já o CysLTR2 encontra-se no córtex, hipocampo, substância negra, astrócitos e microglia. A ativação destes recetores pode estimular a libertação de mediadores pró-inflamatórios pelas células gliais. Por outro lado, sabe-se que os CysLTs aumentam a atividade dos canais de cálcio dependentes da voltagem nos neurónios, o que resulta num maior influxo de iões de cálcio, promovendo a despolarização neuronal e facilitando a libertação de neurotransmissores, nomeadamente o glutamato. Ao alterar a dinâmica do cálcio e a atividade dos canais iónicos, os CysLTs podem, assim, influenciar diretamente a excitabilidade neuronal. A concentração excessiva de glutamato na fenda sináptica leva à ativação exacerbada dos recetores pós-sinápticos do tipo ácido N-metil-D-aspartico, o que, por sua vez, provoca um aumento do influxo de cálcio. Este aumento de cálcio estimula a via de produção de leucotrienos — alimentando a síntese dos mediadores inflamatórios supracitados — e contribui para fenómenos de toxicidade mitocondrial, uma vez que concentrações intracelulares elevadas de cálcio desencadeiam peroxidação lipídica e comprometimento mitocondrial. Esta condição promove a

formação do poro de permeabilidade transitória mitocondrial que, dependendo da disponibilidade energética, pode culminar em morte celular por apoptose ou necrose.

Além da desregulação dos níveis intracelulares de cálcio, há evidência de que os CysLTs inibem tipos específicos de canais de potássio, reduzindo a saída de íons potássio do interior dos neurónios para o espaço extracelular e prolongando os potenciais de ação. Esta modulação da atividade dos canais de potássio contribui para a hiperexcitabilidade neuronal, fenómeno associado a diversas patologias neurológicas. Por exemplo, estudos demonstraram níveis elevados de CysLTs em tecido cerebral e no líquido cefalorraquidiano de indivíduos com epilepsia, reforçando o seu envolvimento na fisiopatologia das convulsões e na promoção de estados de hiperexcitabilidade neuronal.

O acumular destes eventos neurotóxicos culmina na neurodegeneração, uma condição patológica caracterizada pela disfunção e perda progressiva de neurónios no SNC. [51], [53], [54], [55]

Sabendo que os processos de excitotoxicidade estão associados à neurodegeneração — e, portanto, envolvidos na fisiopatologia de várias doenças neurodegenerativas —, e tendo em conta a interferência dos leucotrienos na homeostase do cálcio neuronal, bem como a sua implicação na indução de stress oxidativo no SNC (um desequilíbrio entre a produção de ROS e a capacidade antioxidante das células), é possível integrar o papel dos leucotrienos como um dos fatores que comprometem os sistemas antioxidantes de neurónios e células gliais. Comprometimento este, que agrava o stress oxidativo e intensifica a lesão neuronal. Assim, vários estudos sugerem que o bloqueio dos recetores supramencionados, ou a inibição da síntese de leucotrienos, apresenta efeitos promissores na atenuação dos processos neurodegenerativos, podendo constituir uma estratégia terapêutica relevante no tratamento de doenças neurodegenerativas. Para além da sua utilização no tratamento da asma e rinite alérgica. [51], [53]

1.3. Antagonistas de leucotrienos

Devido ao envolvimento dos leucotrienos na fisiopatologia da asma, foi necessária a procura de fármacos que antagonizassem os seus efeitos. Assim, entram os antagonistas dos recetores de cisteinil leucotrienos (CysLT 1 e CysLT 2) na terapêutica da asma. Estes fármacos ligam-se aos recetores dos cisteinil leucotrienos, reduzindo a inflamação e congestão nasal, sendo indicados na profilaxia e no tratamento da asma crónica, em pacientes cujas crises agudas e sintomas continuam descontrolados mesmo com o uso de corticosteróides inalatórios. A esta classe de fármacos pertence o Montelukaste. [56], [57]

1.3.1. Montelukaste

O Montelukaste é um antagonista dos recetores de leucotrienos, amplamente utilizado que antagoniza seletivamente o recetor CysLT1. Ele exerce seus efeitos neuronais ligando-se

competitivamente aos recetores CysLT1 e prevenindo a ativação de vias de sinalização posteriores. Foi demonstrado que o montelukaste modula os canais de cálcio, reduz a excitabilidade neuronal e regula a liberação de neurotransmissores, influenciando assim a transmissão sináptica e a plasticidade. ^[53]

1.3.2. Mecanismo de ação

Montelukaste é um antagonista seletivo dos recetores dos cisteinil leucotrienos D4 e E4, ou seja, liga-se com elevada afinidade aos recetores CysLT1. Esta ligação, inibe os efeitos fisiológicos dos leucotrienos, entre eles o edema, a contração da musculatura lisa e o comprometimento da atividade celular normal, sem exibir qualquer atividade agonista.

Para utentes asmáticos, baixas doses de montelukaste (5 mg) induzem uma inibição significativa da broncoconstrição causada pelo leucotrieno D4.

A administração de montelukaste é feita por via oral, independentemente de alimentos ou refeições. Deve ser tomado em dose única à noite em pacientes com asma e com asma e rinite alérgica. ^[58]

1.3.2. Efeitos Adversos

O montelukaste é relativamente bem tolerado e geralmente seguro. As reações adversas mais comumente observadas em pacientes com idade igual ou superior a 15 anos são: dores de cabeça, dor abdominal, tosse e dispepsia. Em crianças, pode ocorrer: diarreia, náusea, laringite, faringite, sinusite, otite e infeção viral. ^{[56], [59]}

1.3.3. Efeitos Neuropsiquiátricos

Estudos de farmacovigilância evidenciaram a possibilidade de ocorrência de reações adversas neuropsiquiátricas associadas à toma de montelukaste. Em 2008, a Food and Drug Administration (FDA) ordenou a inclusão de um aviso na secção de “Precauções” do folheto informativo do medicamento, alertando para efeitos como agitação, agressividade, ansiedade, depressão, irritabilidade, insónia, ideação suicida, tentativa de suicídio e suicídio. ^[60]

Posteriormente, em 2019, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) emitiu uma orientação formal que conduziu à atualização do Folheto Informativo e do Resumo das Características do Medicamento (RCM) do montelukaste. As alterações visavam destacar o risco de ocorrência de eventos neuropsiquiátricos em adultos, adolescentes e crianças, aconselhando a monitorização contínua por parte de médicos e doentes, bem como a reavaliação da continuidade da terapêutica caso tais sintomas se manifestassem.

Em março de 2020, a FDA reforçou os avisos já existentes, exigindo a adição de um alerta mais proeminente sobre alterações graves do humor e comportamento associados ao montelukaste

(Singulair® e genéricos), com base na análise de relatórios submetidos no seu Sistema de Notificação de Eventos Adversos.

Perante estes dados, concluiu-se que, em determinadas situações clínicas — nomeadamente em doentes com sintomas ligeiros controláveis por outras opções terapêuticas — os riscos associados à administração de montelucaste poderão não justificar os seus benefícios. ^{[60], [61]}

Uma revisão sistemática publicada em 2023 confirmou uma associação consistente entre a administração de montelucaste e distúrbios do sono em idosos. ^[62]

Num estudo de coorte, que incluiu doentes com idades entre os 15 e os 64 anos, diagnosticados com asma ou rinite alérgica, e com prescrição de montelucaste ou medicamentos de controlo, constatou que os doentes com asma expostos ao montelucaste apresentaram maior probabilidade (OR = 1,21) de serem diagnosticados com um transtorno de ansiedade no período de um ano após a primeira prescrição, comparativamente aos não expostos. De forma geral, a exposição ao fármaco foi associada a um aumento da incidência de diagnósticos neuropsiquiátricos em indivíduos com asma (OR = 1,11; IC 95%: 1,04–1,19).

Estes dados reforçam a importância do acompanhamento de potenciais efeitos adversos relacionados com a saúde mental durante o tratamento com montelucaste, sobretudo em indivíduos com historial prévio de perturbações psiquiátricas ou distúrbios do sono. ^[63]

Adicionalmente, um estudo observacional analítico do tipo caso-controlo aninhado, baseado numa coorte de crianças e adolescentes (0–19 anos) com prescrição prévia de montelucaste e diagnóstico de efeitos neuropsiquiátricos, que foi conduzido entre 1 de janeiro de 2018 e 31 de dezembro de 2021, evidenciou uma associação positiva entre a exposição ao montelucaste e a ocorrência de eventos neuropsiquiátricos, sendo que, estes apresentam uma maior incidência no outono e entre adolescentes do sexo feminino. Nesta coorte pediátrica, a incidência de interrupção do uso do medicamento devido a RAMs neuropsiquiátricas associadas ao início do montelucaste foi de 16% e o risco de interrupção da terapêutica devido a RAMs neuropsiquiátricas foi 12 vezes superior com o montelucaste face à terapêutica com corticosteróides inalatórios. ^[64]

Outro estudo de caso-controlo aninhado, revelou que a toma de montelucaste está associada a um aumento de 2 vezes na probabilidade de um evento neuropsiquiátrico comparativamente com outros medicamentos de terapêutica de manutenção da asma. ^[65]

1.4. Possíveis Mecanismos de toxicidade do Montelucaste

1.4.1. Formação de conjugado com a glutathione

Dado que, os cinco metabolitos até então conhecidos do montelucaste não justificavam a sua neurotoxicidade, um estudo realizado com o objetivo de aprofundar o conhecimento acerca do metabolismo deste fármaco, através da realização de ensaios in vitro e in vivo conseguiram elucidar

os metabolitos de fase II, nomeadamente conjugados com a glutatona. Assim, os metabolitos de fase II do MTK são apresentados na **figura 2.** :

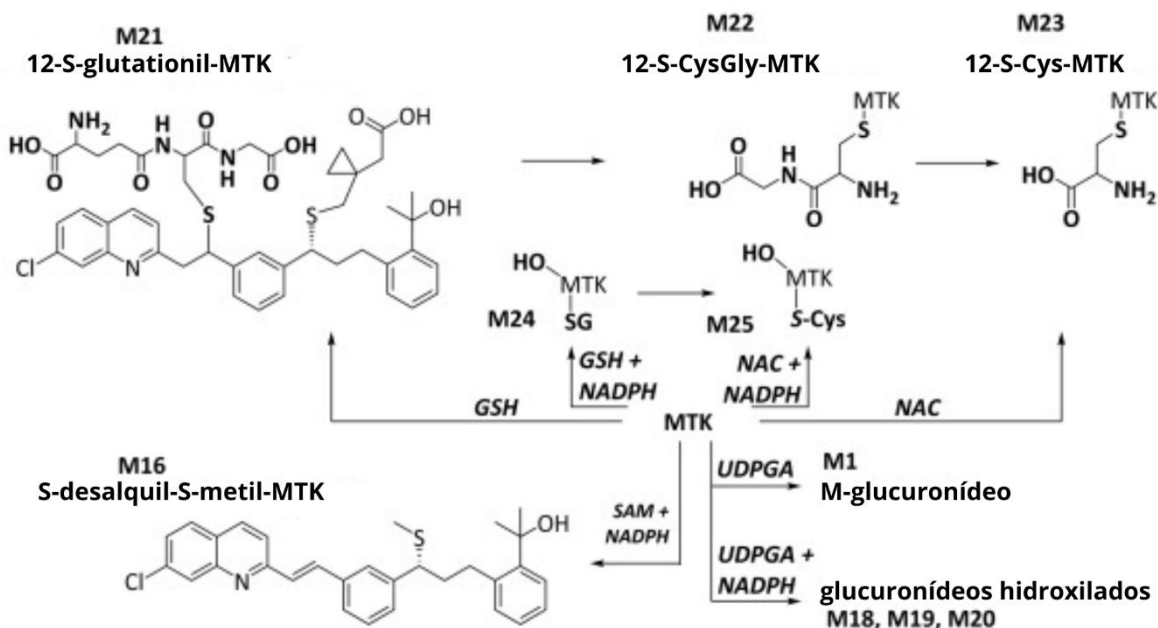


Figura 2. Metabolitos de fase II do montelukaste. Adaptada de [67]

O principal mecanismo de destoxificação do montelukaste ocorre por conjugação com a glutatona, sendo os metabolitos posteriormente eliminados pelas fezes. Estes conjugados desempenham um papel fundamental nos processos de destoxificação celular, sendo responsáveis por neutralizar fármacos eletrofílicos ou os seus metabolitos reativos, através da ação da enzima glutatona-S-transferase, conferindo proteção às células contra produtos tóxicos derivados do metabolismo.

Para aprofundar esta questão, foi analisado o metabolito M-23, que pode ser originado pela degradação sucessiva do metabolito M-21, o qual sofre transformações metabólicas (por ação de enzimas que quebram o glutamato e a glicina), originando um conjugado com cisteína (metabolito M-23). Este conjugado pode, posteriormente, ser N-acetilado pela enzima N-acetiltransferase, originando mercapturatos, que são facilmente excretados na urina. Contudo, nenhum mercapturato derivado do montelukaste foi detetado, possivelmente devido à baixa atividade da N-acetiltransferase. Para avaliar a probabilidade de formação de mercapturatos no metabolismo do montelukaste, o fármaco foi incubado com citosol hepático humano e frações S9, na presença de 1 mM de N-acetil-L-cisteína. A análise dos produtos resultantes desta incubação permitiu a identificação do metabolito M-23, mas não da forma S-NAC-MTK esperada. Este resultado sugere a existência de N-desacetilases nas frações hepáticas utilizadas, impedindo a acetilação *in vitro* do metabolito M-23, e colocando em dúvida a ocorrência deste processo *in vivo*.

Sabendo que a glutatona desempenha um papel central na defesa contra o stress oxidativo, particularmente a nível cerebral, a redução dos seus níveis intracelulares pode comprometer

significativamente as vias de proteção celular anteriormente referidas. A degradação da glutatona, mediada pela ação da gama-glutamyltransferase e de dipeptidases, resulta na libertação de glicina e glutamato — o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central, envolvido na sinalização neuronal, na manutenção da homeostase redox e no controlo de diversos processos fisiológicos e patológicos. Assim, a depleção de glutatona e de N-acetilcisteína provocada pelo metabolismo do montelukaste pode interferir com a atividade neuronal, nomeadamente por via da exacerbação dos níveis cerebrais de glutamato. Esta acumulação tem sido associada ao início e à progressão de várias perturbações neuropsiquiátricas, incluindo ansiedade, depressão, stress e distúrbios do sono, possivelmente devido ao aumento da produção de ROS e consequente dano celular — todas elas reações adversas já relatadas em associação ao uso de montelukaste. (ver **Figura 3.**)

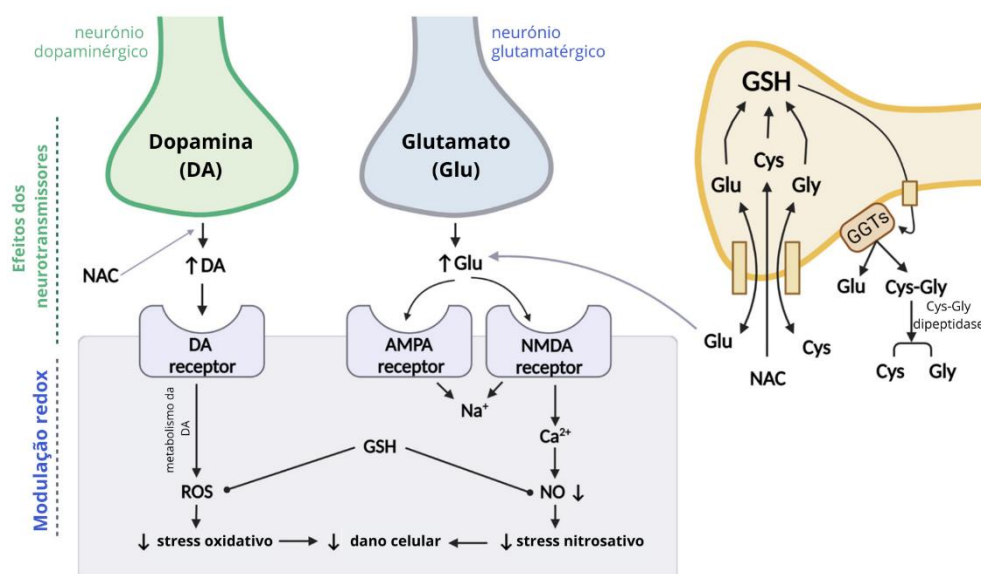


Figura 3. GSH na homeostasia neuronal. Adaptada de [67]

Tal como previamente mencionado, as reações adversas neuropsiquiátricas têm sido mais frequentemente reportadas em idade pediátrica. Contudo, dados recentes não evidenciam diferenças relevantes nos níveis de glutatona (GSH) entre crianças e adultos. Ainda assim, considerando a formação de conjugados MTK-GSH e a consequente potencial redução dos níveis de glutatona cerebral, levanta-se a hipótese de que a resposta compensatória ao stress oxidativo e à depleção de GSH ainda não esteja totalmente desenvolvida nas crianças. Este facto poderá justificar uma maior vulnerabilidade do cérebro infantil a alterações fisiológicas induzidas pelo montelukaste, conferindo maior suscetibilidade às reações adversas neuropsiquiátricas nesta faixa etária. [66], [67]

1.4.2. Interferência na síntese de neuroesteróides e neurotransmissores

O montelucaste demonstrou interferir na síntese de neuroesteróides. Um estudo realizado em modelo animal, verificou que a corticosterona — o principal glucocorticóide em roedores, funcionalmente análogo ao cortisol nos humanos — apresentava uma expressão cerebral aumentada em 4,4 vezes, no cérebro de animais tratados com MTK.

Nos camundongos, a corticosterona é o produto final do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), que integra a comunicação entre o sistema nervoso central (hipotálamo e hipófise) e o sistema endócrino, mediada pelas glândulas suprarrenais. O hipotálamo secreta a hormona libertadora de corticotropina, em resposta a estímulos como o ritmo circadiano ou o stress, que por sua vez estimula a hipófise anterior a libertar a hormona adrenocorticotrófica, responsável por induzir a secreção de corticosterona no córtex adrenal.

Quando está presente em níveis ditos normais, esta hormona exerce um mecanismo de *feedback* negativo sobre o eixo HHA. Em contrapartida, quando se encontra em níveis elevados, este mecanismo de *feedback* fica comprometido, resultando numa hiperativação deste eixo. Eixo esse que é responsável pela regulação de diversos processos fisiológicos, tais como: o controlo do humor, emoções e função cognitiva. O comprometimento desta regulação, tem sido associado ao desenvolvimento de eventos neuropsiquiátricos. [67]

Sabendo que, para além de atuar no eixo HHA, a corticosterona ativa recetores glucocorticóides a nível cerebral que ativam a enzima triptofano-hidroxilase, tal irá culminar no aumento da síntese de serotonina, a partir do L-triptofano. Isto resulta no aumento da concentração de serotonina no cérebro, que tal como níveis aumentados de L-triptofano, estão associados a estados de agitação, ansiedade, desorientação e inquietação.

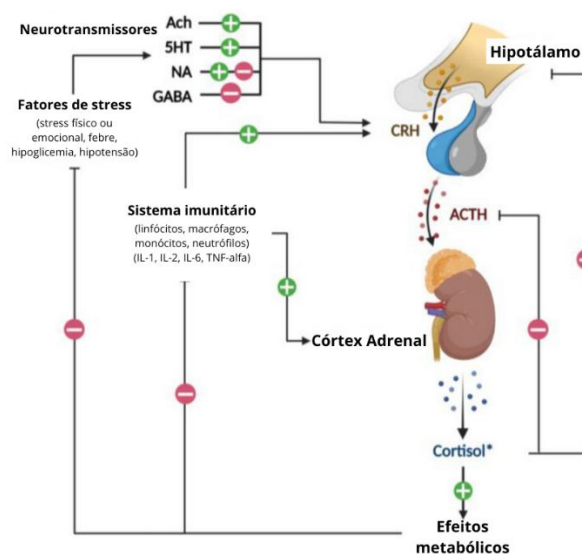


Figura 4. Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). Adaptada de [67]

Um estudo realizado em organóides do prosencéfalo humano, corroborou que a exposição a MTK provocou uma diminuição nos níveis de adenosina monofosfato cíclica (AMPC), através da

regulação negativa da ADCY1, que é a proteína que cataliza a produção de AMPc a partir de adenosina trifosfato (ATP). A adenosina está envolvida em diversas funções neurológicas e a ativação dos seus recetores modula negativamente a neurotransmissão dopaminérgica. Assim, a diminuição observada dos níveis de adenosina poderá representar um mecanismo de feedback compensatório para aumentar a dopamina e manter a homeostase neuronal. [67], [68]

1.4.3. Interação fármaco-gene

Um total de 1.144 genes humanos com potencial interação com o montelucaste foi identificado e analisado. Entre os genes com maior associação a sintomas neuropsiquiátricos emergentes após a exposição ao fármaco, observou-se um enriquecimento significativo em categorias funcionais ligadas a doenças psiquiátricas.

Entre os genes destacados encontram-se:

1. HCRT (codifica o precursor da hipocretina): um neuropeptídeo hipotalâmico que origina a orexina A e B, envolvidas na regulação do sono, alerta e emoções.
2. HTR2A (codifica o recetor 5-HT2A): recetor serotoninérgico implicado no transtorno depressivo maior, esquizofrenia e comportamento suicida.
3. KALRN (quinase RhoGEF da calirina): gene associado a múltiplas condições neurológicas e psiquiátricas, como acidente vascular cerebral, doença coronária, esquizofrenia e défice de atenção/hiperatividade (TDAH) em adultos.

A análise retrospectiva destes dados demonstrou uma associação significativa entre o uso de montelucaste e a ocorrência de eventos adversos neuropsiquiátricos, reforçando a importância da farmacogenómica na personalização da terapêutica com MTK. [57], [69]

1.4.4. Idade

Considerando todos os dados disponíveis e os relatos de RAMs neuropsiquiátricas em idade pediátrica, a evidência atual sustenta que o grau de maturação cerebral infantil poderá justificar a maior suscetibilidade observada nas crianças. O cérebro imaturo apresenta maior sensibilidade a múltiplos estímulos, como stress oxidativo, flutuações de neurotransmissores, alterações nos neuroesteróides e disfunções nos neurorreceptores, o que poderá justificar a maior incidência e gravidade das RAMs neuropsiquiátricas associadas ao MTK nesta faixa etária. Os estudos mencionados acima sugerem a possibilidade de uma depuração mais lenta e um maior acúmulo de montelucaste em crianças, bem como no cérebro, e podem ser um possível fator na maior incidência de efeitos neuropsiquiátricos nessa faixa etária. [67], [70]

Importa destacar que estes efeitos podem ser mais pronunciados em crianças do que em adultos, devido à imaturidade do cérebro infantil e à diferença nos mecanismos de adaptação neurológica.

Por exemplo, os sistemas serotoninérgicos maturam mais precocemente do que os sistemas adrenérgicos, enquanto a neurotransmissão GABAérgica só atinge a maturidade plena na adolescência.

Do ponto de vista clínico, a administração de montelucaste em idade pediátrica deve ser acompanhada de um rigoroso monitorização de parâmetros bioquímicos e comportamentais que permitam identificar precocemente alterações metabólicas e neurológicas relevantes.

1.5. Implicações Práticas na prescrição, dispensa e toma de Montelucaste

Após a análise dos dados apresentados, é possível concluir que são necessários mais estudos que permitam alcançar uma compreensão mais abrangente do perfil de segurança do montelucaste. Esta dualidade entre a sua potencial toxicidade e a possibilidade de reaproveitamento para o tratamento de distúrbios neurodegenerativos exige uma melhor compreensão do metabolismo do montelucaste e da sua capacidade de modular processos bioquímicos. A realização de estudos de pós-comercialização, bem como de estudos in vitro e in vivo do metabolismo, por exemplo, poderá contribuir significativamente para esse conhecimento. Assim, a avaliação da estabilidade clínica, bem como o impacto da desprescrição do montelucaste em crianças com asma crónica, é essencial para que as diretrizes clínicas reflitam de forma adequada o impacto global da interrupção deste tratamento em idade pediátrica. ^{[71], [72]}

Por fim, os benefícios e os riscos associados à utilização do montelucaste devem ser cuidadosamente ponderados antes da sua prescrição, sendo fundamental proceder a uma reavaliação regular ao longo do tratamento — especialmente na presença de quaisquer reações adversas potencialmente graves ao nível do sistema nervoso central. ^[73]

Tema 2 – Uso off-label de tansulosina para o tratamento de sintomas do trato urinário inferior em mulheres.

1. Prevalência dos sintomas do trato urinário inferior (STUI)

Os sintomas do trato urinário inferior (STUI) apresentam uma elevada prevalência, que é independente do sexo e da etnia, e tende a aumentar com a idade. Estudos revelam que uma em cada cinco mulheres adultas queixa-se de STUI moderados a graves, e um em cada dez adultos desenvolveu STUI recentemente. Uma revisão de 15 estudos transversais de base populacional estimou que, no sexo feminino, a prevalência de STUI oscila entre 11,8% e 88,5%. A presença de STUI moderados a graves está fortemente associada a limitações nas atividades diárias, bem como à redução da qualidade de vida. Adicionalmente, existe uma maior propensão para o tratamento farmacológico de homens do que de mulheres, apesar destas apresentarem uma gravidade

comparável dos sintomas, bem como maior limitação na realização das suas atividades diárias. [74], [75], [76]

2. Fisiopatologia do trato urinário inferior

O trato urinário inferior é responsável pelo armazenamento e pela eliminação periódica de urina, sendo constituído por duas unidades funcionais: a bexiga e a uretra. [77] O estabelecimento do equilíbrio entre as duas atividades supramencionadas é garantido através de uma coordenação complexa de funções músculo-esqueléticas, neurológicas e fisiológicas. Os principais elementos da fase de armazenamento são: o relaxamento do músculo detrusor e a contração do músculo liso do colo vesical, dos músculos do pavimento pélvico e da uretra proximal. Na fase de eliminação, o sistema nervoso periférico promove a contração do músculo detrusor e o relaxamento do pavimento pélvico e dos esfíncteres uretrais. A regulação do trato urinário inferior é complexa, e envolve múltiplas interações periféricas e centrais que coordenam as funções de armazenamento e esvaziamento. [78]

2.1. Regulação eferente do trato urinário inferior

A inervação do trato urinário inferior provém maioritariamente dos nervos: pudendo (inervação somática), hipogástrico (inervação simpática) e pélvico (inervação parassimpática). Os axónios pós-ganglionares parassimpáticos do nervo pélvico libertam acetilcolina, que ativa os recetores muscarínicos M3 presentes na musculatura lisa da bexiga, provocando a sua contração — essencial para o esvaziamento vesical. Por outro lado, a libertação de noradrenalina pelos neurónios pós-ganglionares simpáticos ativa os recetores adrenérgicos β_3 , promovendo o relaxamento do músculo detrusor, e ativa os recetores adrenérgicos α_1 no músculo liso uretral, provocando a sua contração e assegurando a fase de armazenamento. Relativamente ao controlo voluntário da micção, os axónios somáticos do nervo pudendo promovem a contração do músculo estriado do esfíncter uretral externo através da ativação dos recetores colinérgicos nicotínicos. (Figura 5.) [79]

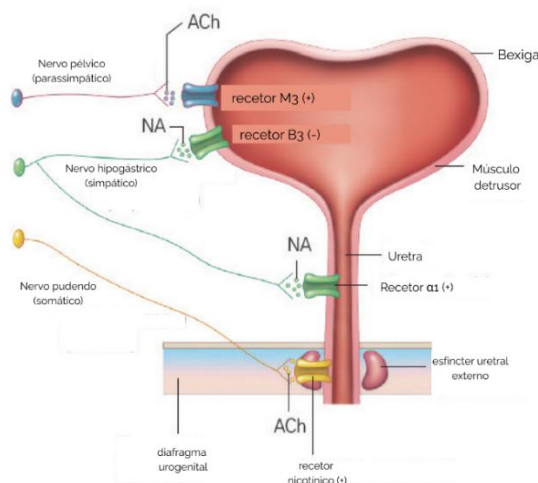


Figura 5. Inervação do trato urinário inferior feminino. Adaptado de [79]

2.2. Controlo neuronal do armazenamento e da micção

Durante a fase de armazenamento, o relaxamento do músculo detrusor envia sinais aferentes que estimulam a inervação simpática e somática, através dos nervos hipogástrico e pudendo, respetivamente, promovendo a continência. Adicionalmente, o centro pontino de armazenamento contribui para o aumento da contração do músculo estriado do esfíncter externo da uretra.

Em contrapartida, quando é atingido um nível limiar de plenitude vesical, há um aumento da atividade dos recetores sensoriais presentes na parede da bexiga, sendo ativado o reflexo da micção. A sinalização aferente da bexiga através do nervo pélvico ativa as vias reflexas espinobulboespinais, que passam pelo centro pontino da micção. Este centro estimula o fluxo parassimpático para a bexiga e para o músculo liso uretral, ao mesmo tempo que inibe o fluxo simpático e somático, promovendo a micção. As vias aferentes ascendentes na medula espinhal, comunicam a atividade aferente à área da substância cinzenta periaquedutal (PAG) no mesencéfalo, na qual é processada a informação acerca do enchimento vesical que é transmitida para o centro pontino da micção no tronco encefálico e para as áreas suprapontinas do cérebro que são importantes no controlo consciente da micção. [79]

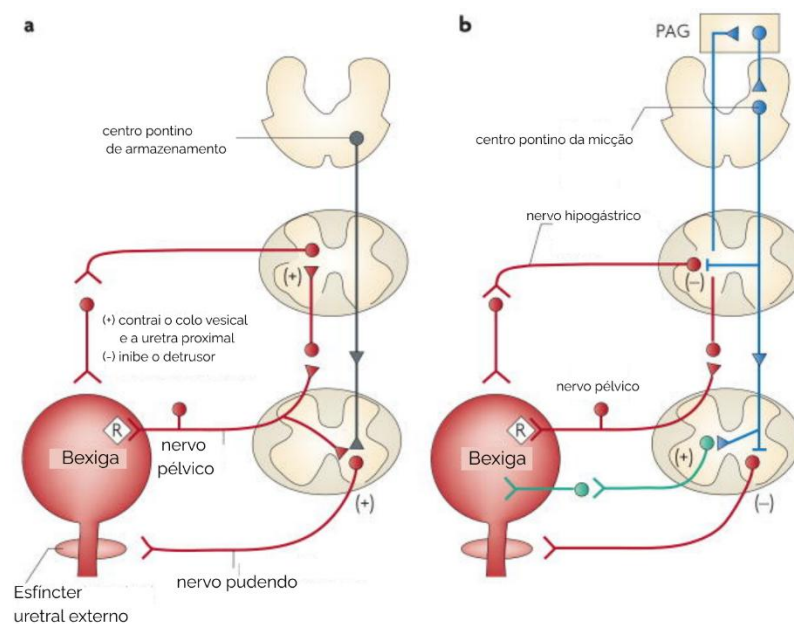


Figura 6. a. Reflexos de armazenamento de urina; b. Reflexos de micção. Adaptada de [79]

3. Sintomas do Trato Urinário Inferior

Os STUI podem ser divididos em várias categorias, nomeadamente: sintomas de armazenamento, sintomas miccionais e sintomas pós-miccionais. Os sintomas de armazenamento incluem: frequência urinária aumentada, urgência, noctúria e incontinência urinária — esta última subdividida em incontinência urinária de esforço, de urgência e mista. Os sintomas miccionais abrangem: hesitação, intermitência, jacto fraco ou lento, necessidade de esforço para urinar, divisão ou pulverização do jato urinário e gotejamento terminal. Por fim, os sintomas pós-

miccionais incluem: vazamento pós-miccional e sensação de esvaziamento incompleto da bexiga. Estes sintomas são frequentemente agrupados em síndromes clínicas, como: bexiga hiperativa, bexiga hipoativa, incontinência urinária, noctúria, micção disfuncional ou fístulas geniturinárias. [80]

3.1. Bexiga hiperativa

A maioria dos utentes com bexiga hiperativa apresenta hiperatividade detrusora. O músculo detrusor deve contrair-se apenas durante a micção; qualquer contração involuntária deste músculo durante a fase de armazenamento é considerada anormal, sendo designada por hiperatividade detrusora. A fisiopatologia da hiperatividade detrusora é multifatorial, podendo ter origem neurogénica, miogénica ou urotelial.

Hipótese miogénica: Fatores predisponentes, como a perda de inervação e a isquemia da bexiga, podem alterar a histologia e comprometer a função do músculo detrusor. Tal pode resultar em contrações espontâneas localizadas, associadas a micromovimentos que se iniciam em zonas específicas da bexiga, podem propagar-se por toda a parede vesical, culminando numa contração miogénica coordenada. Neste contexto, a acetilcolina liga-se aos recetores muscarínicos M3, ativando a fosfolipase C através do acoplamento às proteínas G. Esta ativação desencadeia o influxo de cálcio extracelular e a libertação de cálcio dos reservatórios intracelulares, promovendo a contração do músculo detrusor. O subsequente aumento da pressão intravesical poderá, então, originar sinais aferentes dirigidos ao SNC, desencadeando a sensação de urgência.

Hipótese neurogénica: O dano no córtex cerebral, comum em indivíduos com doenças que afetam o sistema nervoso central (como esclerose múltipla ou doença de Parkinson), pode provocar uma redução da inibição do reflexo da micção, resultante da disfunção na transmissão axonal inibitória a partir do SNC. Este dano na medula espinal leva à perda da inibição periférica da contração detrusora. Por outro lado, o aumento da atividade reflexa da micção pode também dever-se a uma hiperexcitabilidade anormal das vias aferentes provenientes da bexiga. Vários recetores presentes nas terminações nervosas aferentes, como os recetores vaniloides e purinérgicos, podem estar envolvidos nesta exacerbação da resposta excitatória.

Hipótese urotelial: O urotélio e o suburotélio contêm fibras sensoriais aferentes, que podem ser ativadas por neurotransmissores como a acetilcolina, ATP e o óxido nítrico, libertados por células uroteliais e outras células vizinhas. Assim, alterações na função dos recetores uroteliais, na libertação de neurotransmissores e na sensibilidade das células da camada suburotelial podem resultar no acoplamento disfuncional entre estímulos químicos e resposta motora, provocando contrações involuntárias do detrusor e levando à sensação de urgência. [81], [82]

3.2. Incontinência urinária

A incontinência urinária ocorre quando há falha na função de armazenamento da bexiga, originando vazamento involuntário de urina, frequentemente desencadeado por esforços físicos

como espirrar ou tossir. Esta condição afeta predominantemente o sexo feminino. A fisiopatologia da incontinência urinária tem sido objeto de debate, mas reconhece-se que é multifatorial. Contudo, dois mecanismos principais são frequentemente implicados:

Hipermobilidade uretral: quando o assoalho pélvico ou as estruturas de suporte uretral estão enfraquecidos, o colo vesical e a uretra proximal descem durante aumentos transitórios da pressão intra-abdominal (ex.: ao tossir ou rir). Esta descida impede que a pressão seja transmitida de forma equilibrada entre a bexiga e a uretra. Como resultado, o gradiente normal de pressão é invertido — a pressão vesical excede a pressão uretral — conduzindo ao esvaziamento urinário.

Deficiência esfinteriana intrínseca: numa situação normal, o esfíncter uretral possui mecanismos de contração reflexa de modo a manter a continência durante aumentos da pressão intra-abdominal. No entanto, quando existe um enfraquecimento destes mecanismos, a uretra não consegue gerar pressão suficiente para resistir ao aumento da pressão na bexiga, levando à incontinência. ^[82]

4. Diagnóstico

O diagnóstico destas síndromes é feito através da realização de um protocolo urodinâmico. Este protocolo inclui:

- Execução de anamnese: com recurso a uma escala válida de sintomas, avaliação da terapêutica farmacológica e da qualidade de vida;
- Realização de avaliação clínica: incluindo exame neurológico, neuro-urológico ou ginecológico, que afira perdas urinárias após tosse ou realização da técnica de Valsalva;
- Elaboração de um diário miccional: idealmente de 3 dias de duração, não obrigatoriamente consecutivos, a realizar previamente a uma cistometria, de modo a auxiliar no reconhecimento da capacidade cistométrica do utente;
- Análise da urina com tira-teste para despiste de infeção ou hematuria (24h antes do exame urodinâmico);
- Exame Urodinâmico Padrão: urofluxometria e avaliação do volume residual pós miccional, com cistometria de enchimento e estudo de pressão-fluxo (ou cistometria de esvaziamento);
- Exames Urodinâmicos Suplementares: complementação do exame urodinâmico padrão com eletromiografia, vídeo-urodinâmica, medição contínua da pressão uretral ou realização da perfilometria. ^[83]

5. Tratamento

Após o diagnóstico, as opções de tratamento para as síndromes clínicas descritas são vastas. Assim, o utente e o médico devem tomar uma decisão clínica compartilhada, de modo a formular uma

abordagem de tratamento personalizada. Tendo em conta as preferências do utente bem como as recomendações suportadas pela evidência científica.

As categorias de tratamento existentes são:

- Estratégias de gestão da incontinência: produtos que visam melhorar a tolerância face à incontinência urinária, reduzindo as consequências adversas da mesma (ex: fraldas e absorventes);
- Terapias comportamentais: exercícios que os utentes podem realizar em casa para tratar e melhorar os sintomas (ex: micção programada);
- Otimização de comorbilidades: controlo e tratamento de condições médicas que afetam a gravidade da bexiga hiperativa (ex: diabetes mellitus, obstipação);
- Terapias não invasivas: tratamentos providenciados por um profissional de saúde que podem envolver tratamentos em casa (ex: exercitar os músculos do pavimento pélvico);
- Terapias farmacológicas: toma de fármacos para o tratamento dos sintomas.
- Terapias minimamente invasivas: tratamentos cirúrgicos, com baixo risco de complicações.
- Terapias invasivas: tratamentos cirúrgicos, como uma cistoplastia, que apresentam riscos elevados de complicações;
- Cateter vesical: colocação de cateter na bexiga com o objetivo de auxiliar o tratamento da incontinência urinária. [84], [85]

5.1. Tratamento farmacológico

Segundo as guidelines da Associação Europeia de Urologia, a primeira linha de tratamento dos STUI não-neurogénicos em homens é constituída pelos antagonistas dos recetores adrenérgicos alfa-1. Esta classe de fármacos atua inibindo os efeitos da noradrenalina nas células musculares lisas da próstata, promovendo o seu relaxamento.

Adicionalmente, estes recetores encontram-se expressos nos vasos sanguíneos, noutras células musculares lisas não prostáticas e também no sistema nervoso central, o que os torna potenciais mediadores de eventos adversos associados ao tratamento com bloqueadores alfa-1. Todos os três subtipos de recetores adrenérgicos alfa-1 ($\alpha 1A$, $\alpha 1B$ e $\alpha 1D$) parecem estar envolvidos na fisiopatologia e efeitos colaterais associados. Este conhecimento tem incentivado o uso de antagonistas seletivos para o subtipo $\alpha 1A$, com o objetivo de minimizar os efeitos adversos sistémicos e maximizar a eficácia local. Atualmente, estão disponíveis cinco fármacos desta classe: alfuzosina, doxazosina, silodosina, tansulosina e terazosina. Embora as recomendações terapêuticas atuais estejam centradas na população masculina, têm sido conduzidos diversos estudos com o objetivo de avaliar a eficácia da utilização de antagonistas dos recetores adrenérgicos alfa-1 — nomeadamente a tansulosina — no tratamento de STUI em mulheres. Estes estudos têm vindo a contribuir para uma melhor compreensão do potencial off-label desta classe

farmacológica no sexo feminino, especialmente em casos de obstrução funcional da saída vesical ou sintomas de esvaziamento urinário. [86], [87]

5.1.1. Antagonistas dos recetores adrenérgicos alfa-1

Os antagonistas dos recetores adrenérgicos alfa, atuam impedindo a ligação da adrenalina e da noradrenalina aos recetores adrenérgicos alfa. Existem dois tipos de recetores adrenérgicos alfa: os alfa-1 e os alfa-2. Ambos são recetores acoplados à proteína. O recetor alfa-1 está acoplado à proteína Gq, o que leva à ativação da fosfolipase C, com o consequente aumento do inositol trifosfato (IP3) e do diacilglicerol (DAG), resultando na elevação das concentrações intracelulares de cálcio e consequente contração do músculo liso. A adrenalina e a noradrenalina têm afinidades semelhantes por ambos os tipos de recetores. Os antagonistas destes recetores podem ser administrados por via oral para o tratamento da hipertensão refratária, bem como dos STUI. Ao nível do colo vesical, estão presentes três subtipos de recetores adrenérgicos α 1: α 1A, α 1B e α 1D. Por outro lado, na bexiga, predominam os subtipos α 1A e α 1D. Assim, bloqueadores α -adrenérgicos seletivos para o subtipo α 1A, como a tansulosina, que atuam na musculatura lisa do trato geniturinário, colo vesical e em diversas regiões do pavimento pélvico, têm sido estudados e utilizados off-label para o tratamento de STUI associados à disfunção urinária em mulheres.

A bexiga, o colo vesical e a uretra são responsáveis pelo armazenamento e esvaziamento da urina na mulher. Durante a fase de armazenamento, a bexiga relaxa para acomodar volumes crescentes de urina a pressões adequadas, enquanto o colo vesical e a uretra contraem-se para evitar perdas urinárias involuntárias. Na fase de micção, o colo vesical e a uretra relaxam, o músculo detrusor contrai e ocorre a expulsão da urina.

O recetor α 1D predomina no músculo detrusor e na medula espinhal feminina, enquanto o recetor α 1A é expresso em níveis significativamente superiores aos outros subtipos na uretra feminina. A eficácia dos antagonistas dos recetores alfa-1 no tratamento dos STUI femininos poderá, assim, justificar-se por dois possíveis mecanismos:

1. Disfunção do colo vesical e da uretra, causando obstrução funcional da saída urinária e hiperatividade detrusora secundária, de forma análoga à obstrução da saída vesical em homens com hiperplasia benigna da próstata.
2. Aumento da atividade dos recetores α 1 no detrusor, resultando em sintomas de frequência urinária e urgência.

Estas constatações sugerem que os sintomas de esvaziamento e armazenamento têm relação com a expressão destes subtipos de recetores e sustentam a hipótese de que os antagonistas alfa-1 podem ser um tratamento eficaz para mulheres com STUI. [88], [89]

Neste sentido, foi realizada uma meta-análise para avaliar a eficácia dos antagonistas dos recetores adrenérgicos alfa-1 comparativamente a um placebo no tratamento de mulheres com STUI. Foram

incluídos ensaios clínicos randomizados com mulheres entre os 20 e os 70 anos, e com I-PSS ≥ 8 (International Prostate Symptom Score). Entre os critérios de exclusão encontravam-se: gravidez, amamentação, incontinência urinária de esforço, infecção do trato urinário, doenças neurológicas (como diabetes mellitus com neuropatia), cirurgia pélvica prévia ou radioterapia, assim como o uso de medicamentos que pudessem influenciar o trato urinário inferior. Os resultados avaliados foram: a pontuação total do I-PSS (pré e pós-tratamento), a taxa máxima de fluxo urinário, a qualidade de vida segundo o I-PSS e a taxa média de fluxo urinário. Através da interpretação do forest plot (**Figura 7.**), observa-se que o tratamento com antagonistas alfa-1 foi mais eficaz do que o placebo na redução do I-PSS total e na melhoria da qualidade de vida das participantes. No entanto, as taxas de fluxo urinário máximo e médio não mostraram aumentos estatisticamente significativos. Assim, não foi possível determinar se a melhoria da qualidade de vida e do I-PSS se encontra correlacionada com alterações no fluxo urinário nestas mulheres. Dado que os antagonistas dos recetores adrenérgicos α_1 promovem o relaxamento do colo vesical e do músculo uretral, seria expectável que as taxas máxima e média de fluxo urinário também melhorassem. Como tal, são necessários mais estudos clínicos que explorem esta relação e permitam compreender plenamente o impacto funcional destes medicamentos no esvaziamento vesical em mulheres com STUI. ^[90]

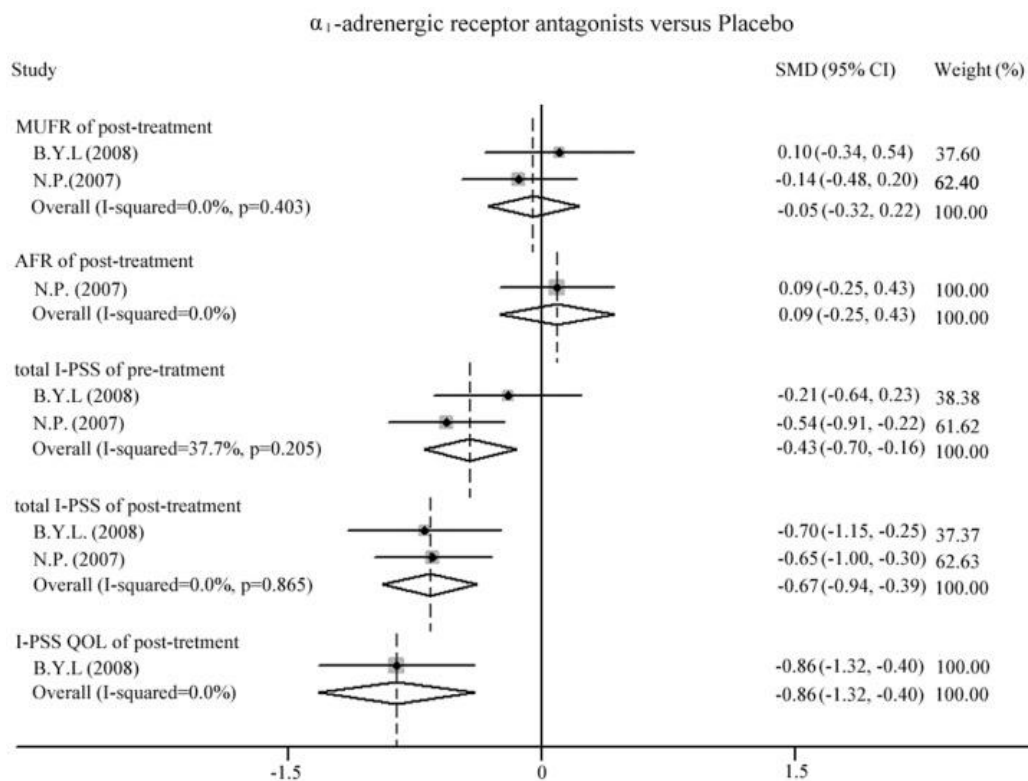


Figura 7. Forest plot para os resultados da meta-análise. Taxa média de fluxo urinário (MUFR), Taxa máxima de fluxo urinário (AFR).

5.1.2. Tansulosina

A tansulosina é um antagonista competitivo e seletivo dos recetores adrenérgicos $\alpha 1A/1D$, que promove o relaxamento dos músculos lisos da próstata e da uretra. Por este motivo, é utilizada em homens no tratamento dos STUI, geralmente associados à hiperplasia benigna da próstata. Estes sintomas podem incluir: dificuldade em urinar, jato fraco, gotejamento terminal, urgência e aumento da frequência urinária, tanto diurna como noturna. ^[91]

6. Uso *off-label* da Tansulosina

O uso *off-label* de medicamentos é definido pela EMA, no seu glossário de termos regulamentares, como a utilização de um medicamento para uma indicação não aprovada, ou em faixa etária, dosagem ou via de administração diferentes das aprovadas. ^[92]

Em Portugal, considera-se que um medicamento está a ser utilizado *off-label* (sendo *label* entendida como a informação que consta no RCM), sempre que o seu uso ultrapassa o âmbito das indicações aprovadas na respetiva Autorização de Introdução no Mercado (AIM). ^[93]

Evidência Clínica

Uma meta-análise, realizada com o objetivo de avaliar a eficácia da tansulosina no tratamento dos STUI em mulheres, incluiu todos os ensaios clínicos randomizados em que a tansulosina foi administrada isoladamente ou como complemento a um tratamento já aprovado para STUI. Os grupos avaliados foram os seguintes:

1. Tansulosina vs. placebo
2. Tratamentos aprovados vs. Tansulosina + Tratamentos aprovados
3. Tansulosina vs Tratamentos aprovados

Os resultados foram avaliados com base nas melhorias observadas relativamente aos sintomas de armazenamento e de esvaziamento em utentes com STUI, através de uma das seguintes ferramentas: I-PSS, índice de qualidade de vida, Overactive Bladder Questionnaire (OAB-q), parâmetros urodinâmicos (variação da taxa média e máxima de fluxo urinário, alterações do volume residual pós-miccional e melhoria da pressão uretral) ou diário miccional (registo do número de episódios de urgência, frequência urinária, episódios de incontinência de urgência e volume urinário). ^[93]

Assim, os resultados demonstraram que a tansulosina foi significativamente eficaz em comparação com o placebo no que respeita à melhoria total do I-PSS. No entanto, não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os doentes tratados com tansulosina e aqueles que receberam solifenacina ou tolterodina combinada com tansulosina (**Figura 8.**). Adicionalmente, a tansulosina demonstrou-se superior na melhoria da qualidade de vida face ao placebo (**Figura 9.**).

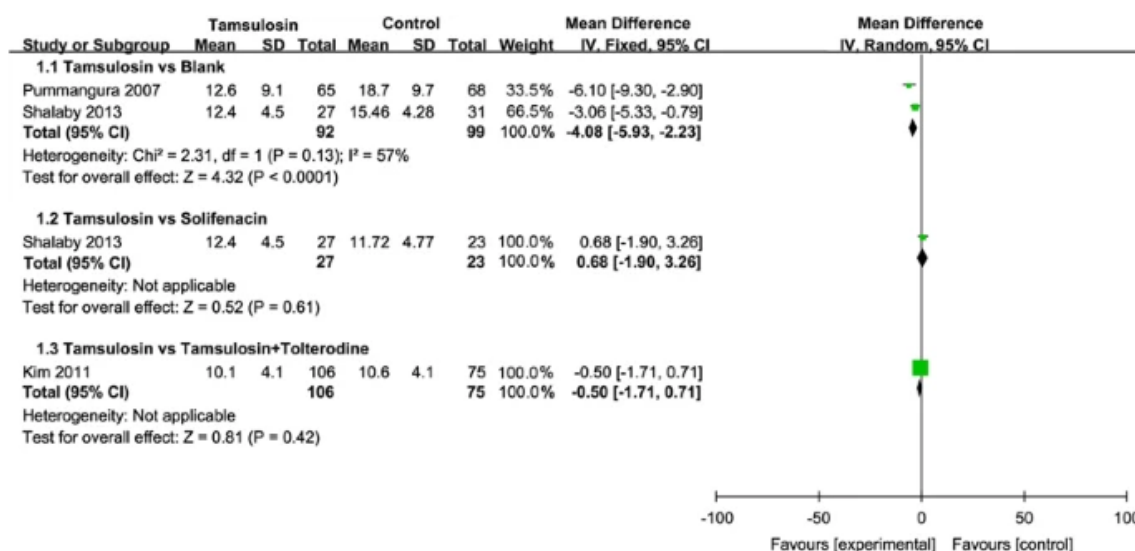


Figura 8. Comparação do I-PSS total dos participantes que tomaram tansulosina versus placebo, solifenacina e tansulosina+tolterodina.

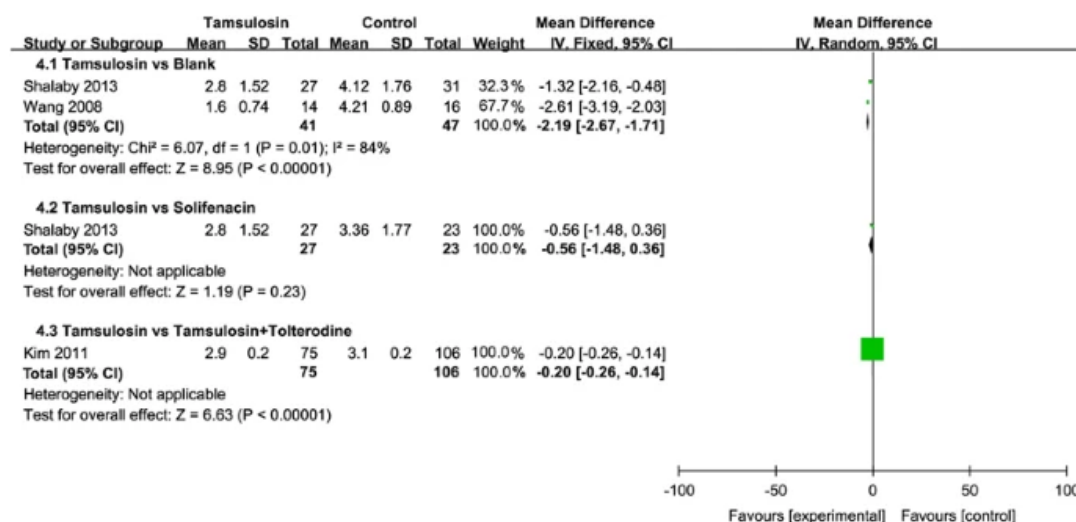


Figura 9. Comparação do efeito na melhoria da qualidade de vida da tansulosina versus placebo, solifenacina e tansulosina+tolterodina.

O questionário da bexiga hiperativa, é composto por trinta e três questões direcionadas ao utente. Estas estão relacionadas com uma escala de sintomas e desconforto, bem como com a qualidade de vida associada à saúde, subdividindo-se ainda em quatro categorias que avaliam a forma como os participantes lidam com os sintomas, a preocupação despoletada pelos mesmos e a forma como afetam o seu sono e a sua interação social. De acordo com os resultados (**Figura 10.**), observou-se uma melhoria mais acentuada na pontuação do OAB-q nos participantes que tomaram tansulosina, em comparação com aqueles que receberam placebo. O mesmo não se verificou na comparação com a terapêutica com solifenacina, face à qual a tansulosina não demonstrou apresentar benefícios adicionais.

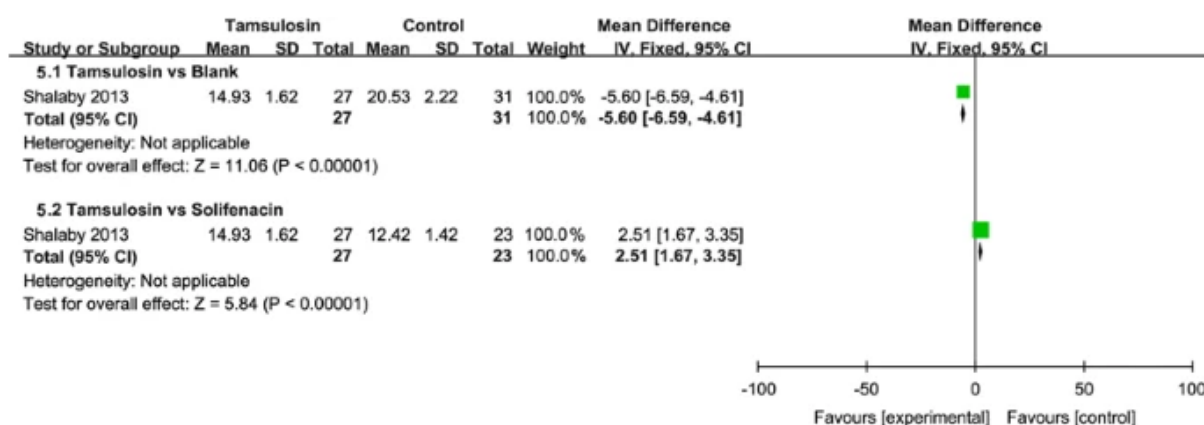


Figura 10. Comparação da pontuação do OAB-q dos participantes que tomaram tansulosina versus os que tomaram placebo.

No que respeita o diário de micção, que inclui dados sobre urgência, frequência, incontinência, noctúria e volume urinário, apenas o volume urinário esvaziado, apresentou uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo tratado com tansulosina e o grupo que recebeu o placebo (**Figura 11**).

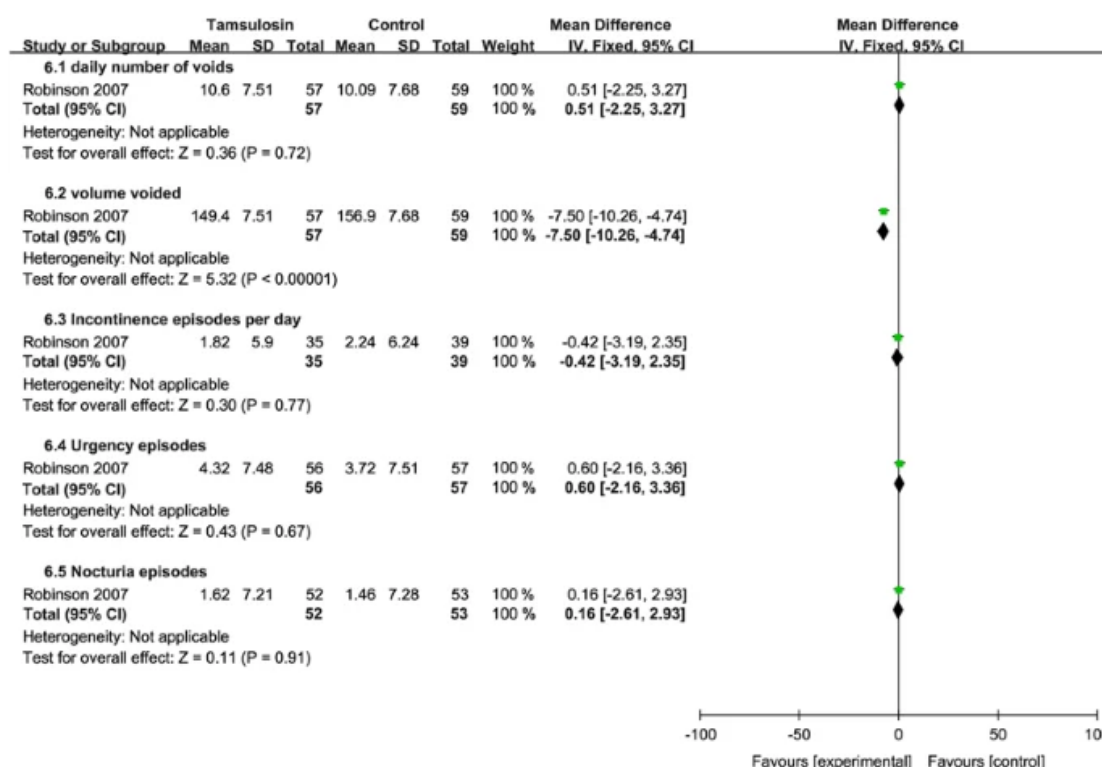


Figura 11. Comparação entre o diário miccional dos participantes que tomaram tansulosina versus os que tomaram placebo.

Por fim, no que respeita aos parâmetros urodinâmicos, a tansulosina demonstrou um aumento da taxa média de fluxo em comparação com a prazosina (**Figura 12.**). Contudo, não se revelou mais eficaz do que o placebo na melhoria das taxas de fluxo máxima e média. ^[94]

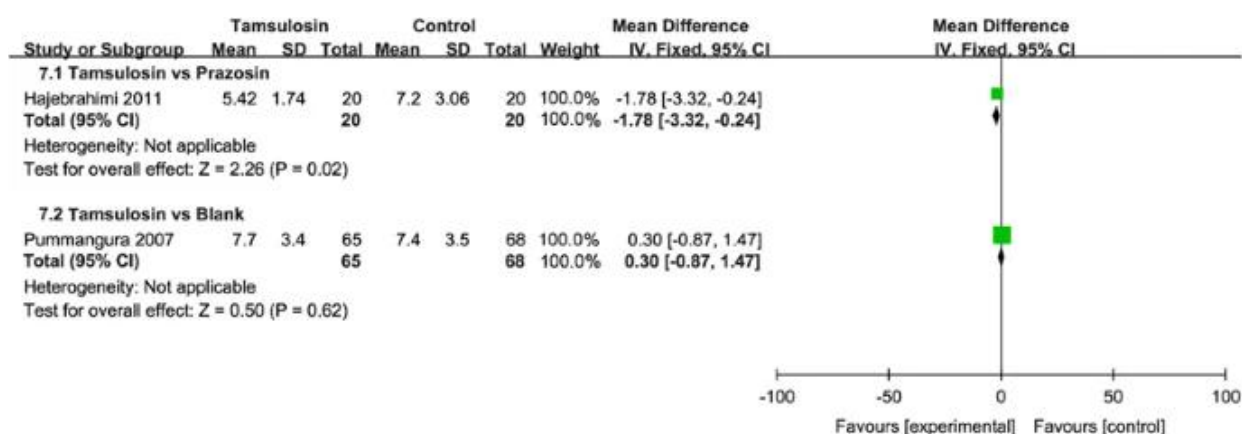


Figura 12. Comparação da eficácia da tansulosina na melhoria da taxa média de fluxo urinário com a prazosina e com o placebo.

Assim, a tansulosina demonstrou ser mais eficaz comparativamente ao placebo na melhoria de quatro dos parâmetros utilizados para avaliar a sua eficácia, permitindo concluir que a sua utilização no tratamento dos STUI em mulheres pode constituir uma opção terapêutica válida.

7. Conclusão

Em suma, com base na evidência clínica apresentada, pode concluir-se que, apesar de a tansulosina não ter indicação aprovada para o tratamento dos sintomas dos STUI em mulheres, a sua utilização off-label para este fim pode ser uma opção terapêutica a considerar. Num estudo observacional que incluiu pacientes do sexo feminino com disfunção miccional, a maioria das participantes apresentou melhorias clínicas e satisfação com o tratamento, sendo que a eficácia da tansulosina demonstrou ser independente do grau de obstrução. Contudo, importa salientar a necessidade de realizar mais ensaios clínicos randomizados, com amostras mais alargadas e metodologias bem estruturadas, de forma a aprofundar o conhecimento sobre a eficácia e segurança da tansulosina no tratamento dos STUI em mulheres.^{[94], [95]}

Conclusão Global

Ao longo dos seis meses de estágio curricular, nos quais pude vivenciar uma vasta miríade de atividades desempenhadas por farmacêuticos, pude constatar a importância do papel do farmacêutico em qualquer sistema de saúde. A oportunidade de estagiar, quer no contexto de farmácia hospitalar, quer em farmácia comunitária, foi, sem dúvida, enriquecedora e de grande aprendizagem, que levarei comigo para a minha prática profissional.

Tendo realizado o estágio em farmácia hospitalar em Cracóvia, tive a possibilidade de contactar com uma rede de cuidados de saúde de um país diferente daquele em que habito. Foram fascinantes as atividades que me foram permitidas realizar e que evidenciam a integração de equipas multidisciplinares nas farmácias hospitalares — desde a preparação de medicamentos citotóxicos, à preparação de nutrição parentérica específica e individualizada para cada paciente, até à integração numa equipa de farmácia clínica, na qual pude visitar os pacientes do hospital, rever os seus casos clínicos, preparar fármacos manipulados, acompanhar ensaios clínicos e aprofundar os meus conhecimentos. Todas estas práticas foram realizadas tendo o bem-estar dos utentes como principal objetivo, o que reforça a importância do farmacêutico num sistema de saúde.

Quanto ao período de estágio realizado na “A Minha Farmácia”, percebi a importância do farmacêutico na proximidade com o utente, estando sempre disponível para o aconselhar da melhor forma em toda e qualquer situação. O período em que realizei atendimento permitiu-me perceber que o trabalho do farmacêutico vai muito além da dispensa de medicamentos — exige empatia, compreensão e capacidade de comunicação. Compreendi a importância de uma comunicação clara e adaptada a cada perfil de utente, de modo a transmitir o conhecimento de forma ajustada, com o objetivo de aumentar a adesão à terapêutica, promover o uso racional do medicamento, identificar possíveis interações medicamentosas, prevenir o uso abusivo de medicamentos e casos de automedicação.

Com o término desta unidade curricular em particular, e do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas no seu todo, sinto-me capacitada para abraçar os novos desafios que se avizinham, tendo sempre presente que a aprendizagem não termina aqui — e que o compromisso com a melhoria contínua será essencial para evoluir como profissional, dia após dia.

Bibliografia

- [1] EMPRESSIA. Apteka - Szpital Uniwersytecki w Krakowie. Krakow.pl. [Online]. Disponível em: <https://www.su.krakow.pl/strefa-pracownika/apteka> [Acedido a 20 de abril de 2025].
- [2] Paolo Lopedote, & Shadman, M. (2023). Targeted Treatment of Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: Focus on the Therapeutic Potential of Mosunetuzumab. *Cancer Management and Research*, Volume 15, 257–264. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/cmar.s381493>
- [3] Khanlari, M., & Chapman, J. R. (2022). Follicular lymphoma: updates for pathologists. *Journal of Pathology and Translational Medicine*, 56(1), 1–15. Disponível em: <https://doi.org/10.4132/jptm.2021.09.29>
- [4] Budde, L. E., Assouline, S., Sehn, L. H., Schuster, S. J., Yoon, S.-S., Yoon, D. H., Matasar, M. J., Bosch, F., Kim, W. S., Nastoupil, L. J., Flinn, I. W., Shadman, M., Diefenbach, C., O'Hear, C., Huang, H., Kwan, A., Li, C.-C., Piccione, E. C., Wei, M. C., & Yin, S. (2022). Single-Agent Mosunetuzumab Shows Durable Complete Responses in Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Lymphomas: Phase I Dose-Escalation Study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 40(5), 481–491. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00931>
- [5] EMA. Resumo das Características do Medicamento: Lunsumio [Online]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lunsumio#product-info> [Acedido a 10 de fevereiro de 2025]
- [6] Berlana D. Parenteral Nutrition Overview. *Nutrients*. 2022; 14(21):4480. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu14214480>
- [7] Portz, E., Kurashima, K., Unes, M., Morfin, S., Carter, J., Manithody, C., Nazzal, M., Caliskan, Y., & Jain, A. (2024). Total Parenteral Nutrition in Patients with Kidney Disease. *Turkish Journal of Nephrology*, 33(3), 235–243. Disponível em: <https://doi.org/10.5152/turkjnephrol.2024.23602>
- [8] Sharma, S. K., Rani, R., & Thakur, K. (2021b). Effect of Early versus Delayed Parenteral Nutrition on the Health Outcomes of Critically Ill Adults: A Systematic Review. *The Journal of Critical Care Medicine*, 7(3), 160–169. Disponível em: <https://doi.org/10.2478/jccm-2021-0011>
- [9] Singer, P., Blaser, A. R., Berger, M. M., Calder, P. C., Casaer, M., Hiesmayr, M., Mayer, K., Montejo-Gonzalez, J. C., Pichard, C., Preiser, J.-C., Szczeklik, W., van Zanten, A. R. H., & Bischoff, S. C. (2023). ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical Nutrition*, 42(9), 1671–1689. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.07.011>
- [10] Parenteral nutrition in patients with renal failure - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 17 Parenterale Ernährung bei Nierenversagen -Leitlinie Parenterale Ernährung, Kapitel 17. (n.d.). Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2795369/pdf/GMS-07-11.pdf>

- [11] Cortes-Penfield, N. W., Trautner, B. W., & Jump, R. L. P. (2017). Urinary Tract Infection and Asymptomatic Bacteriuria in Older Adults. *Infectious disease clinics of North America*, 31(4), 673–688. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.07.002>
- [12] Geerlings, S., Köves, B., Pilatz, A., Medina-Polo, J., Schneidewind, L., Schubert, S., Veeratterapillay, R., Wagenlehner, F., Associates, G., Bausch, Devlies, W., Leitner, L., Mantica, G., & Stangl, F. (2025). *Urological Infections EAU Guidelines on*. Disponível em: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2025_2025-05-24-110339_pxxmf.pdf
- [13] Belyayeva M, Leslie SW, Jeong JM. Acute Pyelonephritis. [Updated 2024 Feb 28]. StatPearls [Online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519537/>
- [14] O'Connor A, Lopez MJ, Patel P, Eranki AP. Cefepime. 2024 Feb 28. In: StatPearls [Online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 31194389. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542232/>
- [15] Gamble, K. C., Rose, D. T., Chang, S. Y., Hodge, E. K., Jaso, T. C., Trust, M. D., & Daley, M. J. (2023). Cefepime Versus Piperacillin-Tazobactam for the Treatment of Intra-Abdominal Infections Secondary to Potential AmpC Beta-Lactamase-Producing Organisms. *Hospital Pharmacy*, 58(6), 575–583. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/00185787231170384>
- [16] Payne, L. E., Gagnon, D. J., Riker, R. R., Seder, D. B., Glisic, E. K., Morris, J. G., & Fraser, G. L. (2017). Cefepime-induced neurotoxicity: a systematic review. *Critical care (London, England)*, 21(1), 276. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1856-1>
- [17] Gozun Maan, Koichi Keitoku, Nobuhiko Kimura, Haruki Sawada, Andrew Pham, Jihun Yeo, Hideharu Hagiya, Yoshito Nishimura, Cefepime-induced neurotoxicity: systematic review, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 77, Issue 11, November 2022, Pages 2908–2921. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jac/dkac271>
- [18] Ajibola, O., Aremu, T. O., Dada, S. O., Ajibola, O., Adeyinka, K. O., Ajibola, A., & Oluwole, O. E. (2023). The Trend of Cefepime-Induced Neurotoxicity: A Systematic Review. *Cureus*, 15(6), e40980. Disponível em: <https://doi.org/10.7759/cureus.40980>
- [19] Katalog jednostek - Gov.pl - Portal Gov.pl. (2025). Gov.pl. [Online]. Disponível em: <https://www.gov.pl/web/gov/katalog-jednostek>
- [Acedido a 20 de março de 2025]
- [20] Fundação Portuguesa de Cardiologia. Maio, Mês do Coração. Fundação Portuguesa de Cardiologia, 2021. [Online] Disponível em: <https://www.fpcardiologia.pt/atividades/maio-mes-do-coracao/>
- [Acedido a 27 de abril de 2025].

- [21] Callegari 1930. Clini5. Callegari, 2025. [Online] Disponível em: <https://www.callegari1930.com/en/general-health-screening/clini5> [Acedido a 15 de maio de 2025].
- [22] Lee, Y., & Siddiqui, W. J. Cholesterol levels. PubMed; StatPearls Publishing. 24 de julho de 2023. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542294/>
- [23] Malekmohammad, K., Bezsonov, E. E., & Rafieian-Kopaei, M.. Role of Lipid Accumulation and Inflammation in Atherosclerosis: Focus on Molecular and Cellular Mechanisms. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8(8), 2–5: [Online]. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.707529>
- [24] Visseren, F. L. J., Mach, F., Smulders, Y. M., Carballo, D., Koskinas, K. C., Bäck, M., Benetos, A., Biffi, A., Boavida, J.-M., Capodanno, D., Cosyns, B., Crawford, C., Davos, C. H., Desormais, I., Di Angelantonio, E., Franco, O. H., Halvorsen, S., Hobbs, F. D. R., Hollander, M., & Jankowska, E. A. (2021). 2021 ESC Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Heart Journal*, 42(34), 3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
- [25] World Health Organization. (2011). Annex 9 Model guidance for the storage and transport of time-and temperature-sensitive pharmaceutical products. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/distribution/trs961-annex9-modelguidanceforstoragetransport.pdf?sfvrsn=b80e925f_2
- [26] do Pazo-Oubiña, F., Alorda-Ladaria, B., Gomez-Lobon, A., Boyeras-Vallespir, B., Santandreu-Estelrich, M. M., Martorell-Puigserver, C., Gomez-Zamora, M., Ventayol-Bosch, P., & Delgado-Sanchez, O. (2021). Thermolabile drug storage in an ambulatory setting. *Scientific Reports*, 11(1), 5959. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85413-0>
- [27] Entidade Reguladora dos Serviços Energéticos. INVESTIGAÇÃO AO APAGÃO IBÉRICO DE 28 DE ABRIL DE 2025. Entidade Reguladora dos Serviços Energéticos. (2025) [Online] Disponível em: https://www.erse.pt/media/j22obg3d/ersexplica-apag%C3%A3o-abil-2025_vfinal.pdf [Acedido a 28 de maio de 2025]
- [28] Resende, T. F. Reveladas as causas do apagão na Península Ibérica. Tudo começou na central fotovoltaica da Iberdrola em Badajoz. *CNN Portugal*. (19 de junho de 2025). [Online] Disponível em: <https://cnnportugal.iol.pt/portugal/espanha/reveladas-as-causas-do-apagao-na-peninsula-iberica-tudo-comecou-na-central-fotovoltaica-da-iberdrola-em-badajoz/20250619/68544768d34ef72ee4475f3a>
- [29] Infarmed. (n.d.). Pesquisa medicamento. *Www.infarmed.pt*. [Online] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/servicos-on-line/pesquisa-do-medicamento> [Acedido a 8 de junho de 2025]

- [30] Morais, E. M., Salgado, T. M., Vazquez Gomez, I., Duarte, A. M., & Fernandez-Llimos, F. (2015). Differences in the information about procedures after cold chain disruption provided by pharmaceutical industry to hospital and community pharmacies. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 23(2), 96–99. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2015-000723>
- [31] NHS. Vaginitis - NHS. Nhs.uk. (18 de outubro de 2017) [Online] Disponível em: <https://www.nhs.uk/conditions/vaginitis/>
- [32] Infarmed. (n.d.-a). Notificar reação. Wwww.infarmed.pt. [Online] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
[Acedido a 25 de maio de 2025]
- [33] Lu, X., Xie, Q., Pan, X., Zhang, R., Zhang, X., Peng, G., Zhang, Y., Shen, S., & Tong, N. (2024) Type 2 diabetes mellitus in adults: Pathogenesis, prevention and therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), 262. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01951-9>
- [34] Cleveland Clinic. Diabetes. Cleveland Clinic. (2025) [Online] Disponível em: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/7104-diabetes#overview>
- [35] Afonso, A. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. DIRECÇÃO-GERAL DA SAÚDE. (2011). [Online] Disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2011/01/diagnostico-e-classificacao-da-diabetes-mellitus.pdf>
- [36] Al-Tarawneh, L. M., Al-Adwan, A. J., Al-shaikhly, F. A., Almomani, M. M., & Oduibat, R. T. (2024). Dapagliflozin in Heart Failure and Acute Myocardial Infarction: A Systematic Review of the Association in Diabetic Patients. *Cureus*, 16(8). Disponível em: <https://doi.org/10.7759/cureus.65914>
- [37] Unnikrishnan, A., Kalra, S., Purandare, V., & Vasawala, H. (2018). Genital infections with sodium glucose cotransporter-2 inhibitors: Occurrence and management in patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 22(6), 837. Disponível em: https://doi.org/10.4103/ijem.ijem_159_17
- [38] Mohammad, H., & Borja-Hart, N. (2018). Pharmacovigilance of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors for Genital Fungal Infections and Urinary Tract Infections: A Review of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database. *Journal of Pharmacy Technology*, 34(4), 144–148. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/8755122518760984>
- [39] Chen L, Xue Q, Yan C, Tang B, Wang L, Zhang B and Zhao Q. (2023). Comparative safety of different recommended doses of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network metaanalysis of randomized clinical trials. *Front. Endocrinol.* 14:1256548. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10667926/pdf/fendo-14-1256548.pdf>

- [40] Alguwaihes, A. M. (2021). Safety of Dapagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Saudi Arabia: A Post Authorization Safety Study. *Diabetes Therapy*, 12(7), 1979–1992. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13300-021-01092-0>
- [41] Xu, X., Xu, W., Zhuo, Q., & Yan, Y. (2022). The efficacy and safety of dapagliflozin combined with oral hypoglycemic agents in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Palliative Medicine*, 11(3), 1028–1037. Disponível em: <https://doi.org/10.21037/apm-22-121>
- [42] Information, N. C. for B., Pike, U. S. N. L. of M. 8600 R., MD, B., & Usa, 20894. Introduction. (2016) In www.ncbi.nlm.nih.gov. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538730/>
- [43] António Gonçalves. (2025, maio 6). Estudo EPI-ASTHMA revela maior prevalência de asma nas mulheres em comparação com os homens1 - medjournal. Medjournal. Disponível em: <https://medjournal.pt/2025/05/06/estudo-epi-asthma-revela-maior-prevalencia-de-asma-nas-mulheres-em-comparacao-com-os-homens1/>
- [44] Global Initiative For Asthma, & National Heart, Lung, And Blood Institute. (2025). Global initiative for asthma : global strategy for asthma management and prevention. U.S. Dept. Of Health And Human Services, Public Health Service. p.23 Disponível em: <https://ginasthma.org/2025-gina-strategy-report/>
- [45] Chu, R., & Bajaj, P. (2024). Asthma Medication in Children. PubMed; StatPearls Publishing. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441823/>
- [46] Hammad, H., & Lambrecht, B. N. (2021). The basic immunology of asthma. *Cell*, 184(6), 1469–1485. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.016>
- [47] Gans, M. D., & Gavrilo, T. (2020). Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. *Paediatric Respiratory Reviews*, 36(36), 118–127. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2019.08.002>
- [48] Ravneet K. Hansi, Maral Ranjbar, Christiane E. Whetstone, & Gail M. Gauvreau. (2024). Regulation of airway epithelial-derived alarmins in asthma: Perspectives for therapeutic targets. Nih.gov. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11505104/pdf/biomedicines-12-02312.pdf>
- [49] National Asthma Education and Prevention Program. (2007). *Section 2, Definition, Pathophysiology and Pathogenesis of Asthma, and Natural History of Asthma*. Nih.gov; National Heart, Lung, and Blood Institute (US). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7223/>

- [50] Banafea, G. H., Bakhshab, S., Alshaibi, H. F., Natesan Pushparaj, P., & Rasool, M. (2022). The role of human mast cells in allergy and asthma. *Bioengineered*, 13(3), 7049–7064. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2044278>
- [51] Marques, C. F., Marques, M. M., & Justino, G. C. (2022). Leukotrienes vs. Montelukast—Activity, Metabolism, and Toxicity Hints for Repurposing. *Pharmaceuticals*, 15(9), 1039. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ph15091039>
- [52] Cuzzo, B., & Lappin, S. L. (2020). Physiology, Leukotrienes. PubMed; StatPearls Publishing. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526114/>
- [53] Sood, R., Shailendra Anoopkumar-Dukie, Santosh Rudrawar, & Hall, S. (2024). Neuromodulatory Effects of Leukotriene receptor antagonists: A comprehensive review. *European Journal of Pharmacology*, 978, 176755–176755. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176755>
- [54] Mehta, A., Prabhakar, M., Kumar, P., Deshmukh, R., & Sharma, P. L. (2013). Excitotoxicity: Bridge to various triggers in neurodegenerative disorders. *European Journal of Pharmacology*, 698(1-3), 6–18. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.10.032>
- [55] Wallin, J., & Svenningsson, P. (2021). Potential Effects of Leukotriene Receptor Antagonist Montelukast in Treatment of Neuroinflammation in Parkinson’s Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(11), 5606. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22115606>
- [56] Choi, J., & Azmat, C. E. (2023, June 4). Leukotriene Receptor Antagonists. PubMed; StatPearls Publishing. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554445/>
- [57] Dixon, E. G., Rugg-Gunn, C. E., Sellick, V., Sinha, I. P., & Hawcutt, D. B. (2021). Adverse drug reactions of leukotriene receptor antagonists in children with asthma: a systematic review. *BMJ Paediatrics Open*, 5(1), e001206. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2021-001206>
- [58] Badri, T., & Takov, V. (22 de março de 2023). Montelukast. Nih.gov; StatPearls Publishing. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459301/>
- [59] Infarmed. (n.d.-c). Pesquisa medicamento. Montelukaste. [Www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt). [Online] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/servicos-on-line/pesquisa-do-medicamento>
- [Acedido a 20 de junho de 2025]
- [60] FDA. (2020). FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis. FDA. [Online] Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>
- [Acedido a 20 de junho de 2025]

- [61] EMA. (n.d.). Annex I Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s). Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/montelukast-cmdh-scientific-conclusions-and-grounds-variation-amendments-product-information-and-timetable-implementation-psusa00002087201807_en.pdf
- [62] Lo, C. W. H., Pathadka, S., Qin, S. X., Fung, L. W. Y., Yan, V. K. C., Yiu, H. H. E., Bloom, C. I., Wong, I. C. K., & Chan, E. W. Y. (2023). Neuropsychiatric events associated with montelukast in patients with asthma: a systematic review. *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society*, 32(169), 230079. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/16000617.0079-2023>
- [63] Paljarvi, T., Forton, J., Luciano, S., Herttua, K., & Fazel, S. (2022). Analysis of Neuropsychiatric Diagnoses After Montelukast Initiation. *JAMA Network Open*, 5(5), e2213643–e2213643. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.13643>
- [64] Kim, J. W., Kim, M., Seo, M. S., & Shin, J.-Y. (2024). Risk of neuropsychiatric adverse events associated with montelukast use in children and adolescents: a population-based case-crossover study. *BMJ Paediatrics Open*, 8(1), e002483. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2023-002483>
- [65] Glockler-Lauf, S. D., Finkelstein, Y., Zhu, J., Feldman, L. Y., & To, T. (2019). Montelukast and Neuropsychiatric Events in Children with Asthma: A Nested Case-Control Study. *The Journal of Pediatrics*, 209, 176-182.e4. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.02.009>
- [66] Benard, B., Bastien, V., Vinet, B., Yang, R., Krajcinovic, M., & Ducharme, F. M. (2017). Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice. *European Respiratory Journal*, 50(2). Disponível em: <https://doi.org/10.1183/13993003.00148-2017>
- [67] Marques, C. F., Marques, M. M., & Justino, G. C. (2022). The mechanisms underlying montelukast's neuropsychiatric effects - new insights from a combined metabolic and multiomics approach. *Life Sciences*, 310, 121056. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121056>
- [68] Xu, Z., Yan, H., Wang, B., Wang, H., Xia, Y., Wan, J., Jiang, J., Zeng, L., Tang, B., & Meng, Q. (2025). The ADCY1-mediated cAMP signaling pathway mediates functional effects of montelukast treatment in brain organoids. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 82(1). Disponível em: Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00018-025-05764-z>
- [69] Umetsu, R., Tanaka, M., Nakayama, Y., Kato, Y., Ueda, N., Nishibata, Y., Hasegawa, S., Matsumoto, K., Takeyama, N., Iguchi, K., Tanaka, H., Hinoi, E., Inagaki, N., Inden, M., Muto, Y., & Nakamura, M. (2021). Neuropsychiatric Adverse Events of Montelukast: An Analysis of Real-World Datasets and drug–gene Interaction Network. *Frontiers in Pharmacology*, 12. Disponível em: Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.764279>

- [70] Tseng, Y.-T., Cox, T. M., Grant, G. D., Arora, D., Hall, S., McFarland, A. J., Ekberg, J., Rudrawar, S., & Anoopkumar-Dukie, S. (2020). In vitro cytotoxicity of montelukast in HAPI and SH-SY5Y cells. *Chemico-Biological Interactions*, 326, 109134. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109134>
- [71] Dixon, E. G., King, C., Lilley, A., Sinha, I. P., & Hawcutt, D. B. (2022). Deprescribing montelukast in children with asthma: a systematic review. *BMJ Open*, 12(1), e053112. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053112>
- [72] Mayoral, K., Lizano-Barrantes, C., Zamora, V., Pont, A., Miret, C., Barrufet, C., M. Araceli Caballero-Rabasco, Praena-Crespo, M., Bercedo, A., Valdesoiro-Navarrete, L., Maria Teresa Guerra, Pardo, Y., Zapata, M., Garin, O., & Ferrer, M. (2023). Montelukast in paediatric asthma and allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Review*, 32(170), 230124–230124. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/16000617.0124-2023>
- [73] Watson, S., Kaminsky, E., Taavola, H., Attalla, M., & Yue, Q.-Y. (2022). Montelukast and Nightmares: Further Characterisation Using Data from VigiBase. *Drug Safety*, 45(6), 675–684. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40264-022-01183-2>
- [74] Ahmet Tahra, Ömer Bayrak, & Dmochowski, R. (2022). The Epidemiology and Population-Based Studies of Women with Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review. *Türk Üroloji Dergisi/Turkish Journal of Urology*, 48(2), 155–165. <https://doi.org/10.5152/tud.2022.21325>
- [75] Zhang, L., Zhu, L., Xu, T., Lang, J., Li, Z., Gong, J., Liu, Q., & Liu, X. (2015). A Population-based Survey of the Prevalence, Potential Risk Factors, and Symptom-specific Bother of Lower Urinary Tract Symptoms in Adult Chinese Women. *European Urology*, 68(1), 97–112. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.12.012>
- [76] Kupelian, V. (2006). Prevalence of Lower Urinary Tract Symptoms and Effect on Quality of Life in a Racially and Ethnically Diverse Random Sample. *Archives of Internal Medicine*, 166(21), 2381. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.21.2381>
- [77] de Groat, W. C., & Yoshimura, N. (2015, January 1). Chapter 5 - Anatomy and physiology of the lower urinary tract (D. B. Vodusek & F. Boller, Eds.). ScienceDirect; Elsevier. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780444632470000055?via%3Dihub>
- [78] Temido, P., & Borges, R. Bexiga Hiperativa. *Urologia em Medicina Familiar. Associação Portuguesa de Urologia*, 2012, pp. 4-6 Disponível em: <https://apurologia.pt/wp-content/uploads/2018/10/med-fam-bex-hiperact.pdf>
- [Acedido a 9 de julho de 2025]
- [79] Fowler, C. J., Griffiths, D., & de Groat, W. C. (2008). The Neural Control of Micturition. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(6), 453–466. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrn2401>

- [80] European Association of Urology. Guidelines on Non-neurogenic Female LUTS. (2021). Disponível em: <https://uroweb.org/guidelines/non-neurogenic-female-luts> [Acedido a 10 de julho de 2025]
- [81] Kwon, J., Duk Yoon Kim, Kang Jun Cho, Hashimoto, M., Matsuoka, K., Tadanobu Kamijo, Wang, Z., Sergei Karnup, Robertson, A. M., Tyagi, P., & Yoshimura, N. (2024). Pathophysiology of Overactive Bladder and Pharmacologic Treatments Including β 3-Adrenoceptor Agonists -Basic Research Perspectives-. International Neurourology Journal, 28(Suppl 1), 12–33. Disponível em: <https://doi.org/10.5213/inj.2448002.001>
- [82] Patel, A. K., & Chapple, C. R. (2008). Pathophysiology of urinary incontinence. Surgery (Oxford), 26(5), 188–192. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2008.03.009>
- [83] Gomes, J., Castro, M., Vilas Boas, V., Luís, A., & Monteiro. (2021). Manual de Boas Práticas em Urodinâmica da Associação Portuguesa de Neurourologia e Uroginecologia (APNUG) - Terminologia em Urodinâmica Resumo. Disponível em: <https://apnug.pt/wp/wp-content/uploads/2021/12/Boas-Praticas-em-Urodinamica-APNUG.pdf>
- [84] Cameron, A. P., Chung, D. E., Dielubanza, E. J., Ekene Enemchukwu, Ginsberg, D. A., Helfand, B. T., Linder, B. J., W. Stuart Reynolds, Rovner, E. S., Souter, L., Suskind, A. M., Takacs, E., Welk, B., & Smith, A. L. (2024). The AUA/SUFU guideline on the diagnosis and treatment of idiopathic overactive bladder. Neurourology and Urodynamics. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/nau.25532>
- [85] Ferreira Veloso, M., Mendes Sobral, J., Quental, C., & Monteiro, M. (n.d.). ABORDAGEM E TRATAMENTO DE SINTOMAS DO TRATO URINÁRIO INFERIOR (LUTS). Disponível em: <https://www.mgfamiliar.net/wp-content/uploads/LUTS.pdf>
- [86] J.N. Cornu (Chair), M. Gacci, H. Hashim, T.R.W. Herrmann, S. Malde, C. Netsch, C. De Nunzio, M. Rieken, V. Sakalis, M. Tutolo Guidelines Associates: M. Baboudjian, N. Bhatt, M. Creta, M. Karavitakis, L. Moris European Association of Urology. Guidelines on Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms LUTS. (2025). Disponível em: <https://d56bochluxqgz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Non-Neurogenic-Male-LUTS-2025.pdf>
- [87] Oelke, M., Bachmann, A., Descazeaud, A., Emberton, M., Gravas, S., Michel, M. C., N'Dow, J., Nordling, J., & de la Rosette, J. J. (2013). EAU Guidelines on the Treatment and Follow-up of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms Including Benign Prostatic Obstruction. European Urology, 64(1), 118–140. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.03.004>
- [88] Taylor, B. N., & Cassagnol, M. (10 de julho de 2023). Alpha Adrenergic Receptors. NIH.gov; StatPearls Publishing. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539830/>

- [89] Zhang, H. L., Huang, Z. G., Qiu, Y., Cheng, X., Zou, X. Q., & Liu, T. T. (2017). Tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in women: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Impotence Research*, 29(4), 148–156. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ijir.2017.12>
- [90] ZHANG, P., HU, W.-L., CHENG, B., CHENG, L., & XIONG, X.-K. (2015). α 1-adrenergic receptor antagonists versus placebo for female lower urinary tract symptoms: A meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 10(1), 251–256. Disponível em: <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2445>
- [91] Tansulosina. Índice Europeu de Medicamentos. (2025) Disponível em: <https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/tansulosina/informacao-geral>
[Acedido a 12 de julho de 2025]
- [92] Off-label use | European Medicines Agency (EMA). (2025). European Medicines Agency (EMA). Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary-terms/label-use>
[Acedido a 12 de julho e 2025]
- [93] Infarmed. Orientação nº 19 março/2025. Utilização de medicamentos em regime off-label. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1816213/19.+Orienta%C3%A7%C3%A3o+Utiliza%C3%A7%C3%A3o+de+medicamentos+em+regime+off-label/82d9c93d-ed0e-b576-1810-108cfd7bf7b5>
[Acedido a 14 de julho de 2025]
- [94] Zhang, H. L., Huang, Z. G., Qiu, Y., Cheng, X., Zou, X. Q., & Liu, T. T. (2017). Tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in women: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Impotence Research*, 29(4), 148–156. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ijir.2017.12>
- [95] Lee, K., Deok Hyun Han, Young Suk Lee, Min Soo Choo, Tag Keun Yoo, Heung Jae Park, Yoon, H., Jeong, H., Sun Ju Lee, Ha Young Kim, & Won Hee Park. (2010). Efficacy and Safety of Tamsulosin for the Treatment of Non-neurogenic Voiding Dysfunction in Females: A 8-Week Prospective Study. *Journal of Korean Medical Science*, 25(1), 117–117. Disponível em: <https://doi.org/10.3346/jkms.2010.25.1.117>

Anexo 3. Formação Contínua.

Formação	Localização	Duração	Data
Sifarma	Online	10-13h 15-17:30h	10 de abril
Nutricia - Fortimel	A Minha Farmácia	30 minutos	12 de abril
Callegari – Clini 5	A Minha Farmácia	1 hora	14 de abril
Nutribén	A Minha Farmácia	45 minutos	17 de abril
Nuxe	Online	1 hora	30 de abril
Magnésio Supremo	A Minha Farmácia	30 minutos	23 de maio
Uriage	Online	1h30min	28 de maio
Biocodex	A Minha Farmácia	15 minutos	30 de maio
Hartmann	A Minha Farmácia	1h30min	17 de junho
Heliocare	A Minha Farmácia	30 minutos	30 de junho
Laboratórios Gilbert	A Minha Farmácia	30 minutos	6 de julho
Medinfar	A Minha Farmácia	30 minutos	7 de julho
Eucerin	Online	1h30min	23 de julho

Anexo 4. Folheto informativo acerca da importância da avaliação do perfil lipídico.

COMO PREVENIR DOENÇAS CARDIOVASCULARES?

Adotar uma dieta variada, equilibrada, rica em legumes, leguminosas, verduras e frutas e pobre em gorduras;

Praticar regularmente exercício físico, 30 a 60 minutos, quatro a sete dias por semana;

Controlar e manter peso normal, isto é, índice massa corporal igual ou a 18,5 mas inferior a 25;

Restringir o consumo de álcool (máximo 2 bebidas/dia);

Reduzir o consumo de sal (valor ingerido inferior a 5,8 g/dia);

Cessar o consumo de tabaco.





A Minha Farmácia

LOCALIZAÇÃO

Av. dos Combatentes da Grande Guerra 220, 4750-279 Barcelos

CONTACTO

(+351) 253 814 220

AVALIAÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO



Maio | Mês do Coração

PERFIL LIPÍDICO

Quais as vantagens destes exames face à avaliação do colesterol total?

O perfil lipídico fornece uma avaliação mais abrangente da saúde cardiovascular do que a medição do colesterol total isoladamente. Permite distinguir os diferentes tipos de colesterol (HDL e LDL) e avaliar os níveis de triglicerídeos, oferecendo uma visão mais completa e precisa do risco cardiovascular do indivíduo. Estes dados são fundamentais para definir estratégias de prevenção personalizadas.

O que é o Perfil Lipídico?

O perfil lipídico é um conjunto de exames laboratoriais realizados a partir de uma amostra de sangue, que mede os níveis de **colesterol total**, lipoproteínas de baixa densidade (**LDL**), lipoproteínas de alta densidade (**HDL**) e **triglicerídeos**. Esta avaliação permite identificar o risco de desenvolvimento de aterosclerose — uma condição caracterizada pela formação de placas nas artérias, que pode levar a **doenças cardiovasculares**, como enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral (AVC). Para garantir a fiabilidade dos resultados, o exame deve ser realizado em **jejum de 8 a 12 horas**, preferencialmente logo pela manhã antes da primeira refeição.

Que indivíduos devem avaliar o seu risco cardiovascular?

A avaliação do risco cardiovascular, através do perfil lipídico e da ferramenta SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), está recomendada para **adultos entre os 40 e 65 anos**, especialmente quando existem **fatores de risco como hipertensão, diabetes, tabagismo, sedentarismo** ou antecedentes familiares de doença cardiovascular. No entanto, pode ser indicada noutras idades sempre que clinicamente justificado.



Bibliografia

Direção-Geral da Saúde (DGS). Avaliação de Risco Cardiovascular SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). <https://www.dgs.internavale.pt/wp-content/uploads/2019/09/a-baixa-densidade-na-arteria-coronaria-sistema-estratificado-scor-sistema-estratificado-scor.pdf>

Diário Oficial da União (DOU). Monitoria Terapêutica dos Dislipídicos no Adulto. <https://www.dgs.internavale.pt/wp-content/uploads/2019/09/monitoria-terapeutica-dos-dislipidicos-no-adulto.pdf>

Pathology. Total Cholesterol. (2020). Lipid Profile. Disponível em: <https://www.pathology.westernsydney.net.au/patients.php?url=lipid-profile-%26%3Btotal-cholesterol-%26%3Bhdl>. Acesso em 15 de maio de 2023.

Health Direct (2018). Cholesterol and lipid tests. Disponível em: <https://www.healthdirect.gov.au/cholesterol-and-lipid-tests>. [Online]. Acesso a 15 de maio de 2023.

Anexo 5. Listagem de todos os medicamentos termolábeis armazenados no frigorífico, com recolha de informação do RCM.

Ordem	Código	Nome do Medicamento	Stock	Informação no RCM
1	5665468	Abasaglar ^{MB}	2	"Conservar no frigorífico (2°C-8°C)."
2	4130084	Actrapid Penfill	2	"Durante a utilização ou quando transportado como sobresselente: Conservar a temperatura inferior a 25°C. Não refrigerar nem congelar."
3	5064431	Apidra	2	"Conservar no frigorífico (2 °C-8 °C)."
4	5552047	Bexsero	1	"Conservar no frigorífico (2 °C-8 °C)."
5	3186186	Botox	1	"Conservar no frigorífico (2°C - 8°C) ou no congelador (-5°C a -20°C)."
6	5759204	Bydureon	3	"Antes de ser utilizado, o "kit" pode ser guardado até 4 semanas abaixo de 30°C."
7	5299631	Circlet	1	"Conservar no frigorífico (2°C - 8°C)." Conservar a temperatura inferior a 30°C, durante 4 meses (após dispensa)
8	9948307	Clorocil	4	"Conservar no frigorífico (2°C-8°C)."
9	9443424	Daktacort	2	"Conservar no frigorífico (2°C – 8°C)."
10	5826037	Duoclin	3	"Conservar no frigorífico (2°C – 8°C)."
11	2294189	Engerix B	2	"Os dados de estabilidade indicam que ENGERIX B é estável a temperaturas até 37°C durante 3 dias ou até 25°C durante 7 dias."
12	5704879	Fiasp	1	"Conservar no frigorífico (2°C – 8°C)."
13	5704861	Fiasp	2	"Após a primeira abertura ou quando transportado como sobresselente, este medicamento pode ser conservado durante um máximo de 4 semanas. Não conservar acima de 30°C. Não refrigerar."
14	5704903	Fiasp	5	"Após a primeira abertura ou quando transportado como sobresselente, este medicamento pode ser conservado durante um máximo de 2 semanas a uma temperatura inferior a 30°C. A partir deste período de tempo, pode ser utilizado durante o máximo de 7 dias a uma temperatura inferior a 37°C."
15	5658828	Gardasil 9	4	"Os dados de estabilidade indicam que os componentes da vacina são estáveis durante 96 horas quando conservados a temperatura entre 8°C e 40°C ou durante 72 horas quando conservados a temperaturas entre 0°C e 2°C."
16	2150084	GlucaGen	1	"Glucagen deve ser conservado à temperatura de 2°C a 8°C (no frigorífico)."
17	3848884	Gynoflor	5	"Conservar no frigorífico (2 a 8°C). O armazenamento de Gynoflor à temperatura ambiente (inferior a 30°C) durante o período de tratamento de 1-2 semanas não interfere com a sua atividade."
18	3848785	Gynoflor	1	"Conservar no frigorífico (2 a 8°C). O armazenamento de Gynoflor à temperatura ambiente (inferior a 30°C) durante o período de tratamento de 1-2 semanas não interfere com a sua atividade."
19	2567782	Havrix 1440 Adulto	7	"Os dados de estabilidade indicam que Havrix é estável a temperaturas até 25 °C por 3 dias."
20	2568186	Havrix (720 Júnior)	2	"Os dados de estabilidade indicam que Havrix é estável a temperaturas até 25 °C por 3 dias."
21	5100235	Humalog KwikPen	1	"Conservar no frigorífico (2°C - 8°C)."
22	5184015	Humalog Mix25 KwikPen	2	"Conservar no frigorífico (2°C - 8°C)."
23	4131587	Insulatard Penfill	1	"Durante a utilização ou quando transportado como sobresselente: Conservar a temperatura inferior a 30°C."
24	5064571	Lantus	1	"O medicamento pode ser conservado até um máximo de 4 semanas, a uma temperatura inferior a 30°C frio fechado."
25	5114889	Levemir	3	"Durante a utilização ou quando transportado como sobresselente: Conservar a temperatura inferior a 30°C. Não refrigerar."
26	5795513	Lyumjev	1	"Conservar no frigorífico (2°C - 8°C)."

27	5795547	Lyumjev Junior KwikPen	1	"Conservar no frigorífico (2°C - 8°C)."
28	5795539	Lyumjev KwikPen	2	"Conservar no frigorífico (2°C - 8°C)."
29	5879952	Mounjaro	1	"Mounjaro pode ser conservado fora do frigorífico durante um período máximo de 21 dias cumulativos a uma temperatura inferior a 30°C."
30	5879978	Mounjaro	1	"Mounjaro pode ser conservado fora do frigorífico durante um período máximo de 21 dias cumulativos a uma temperatura inferior a 30°C."
31	5460662	Nimenrix	3	"O frasco para injetáveis por abrir é estável durante 72 horas quando conservado a temperaturas entre 0 °C e 2 °C ou entre 8 °C e 25 °C."
32	5345400	Normogin	1	"Armazenar no frigorífico (2°C - 8°C)."
33	3527488	NovoMix 30 FlexPen	12	"Durante a utilização ou quando transportado como sobresselente: Conservar a temperatura inferior a 30°C. Não refrigerar."
34	3016383	NovoRapid Penfill	2	"Durante a utilização ou quando transportado como sobresselente: O medicamento deve ser guardado durante um máximo de 4 semanas. Conservar a uma temperatura inferior a 30°C."
35	5717756	Nuvaring	2	"Conservar no frigorífico (2 °C–8 °C). Após dispensa: conservar a temperatura inferior a 30°C, no máximo 4 meses."
36	5397013	Ovitrelle	1	"Dentro do prazo de validade, a solução pode ser conservada a temperatura igual ou inferior a 25°C até 30 dias, sem voltar a ser colocada no frigorífico durante este período."
37	5755640	Ozempic	1	"Conservar no frigorífico (2°C - 8°C)."
38	5651161	Pneumovax 23	3	"Conservar no frigorífico (2°C - 8°C)."
39	5251202	Prevenar 13	1	"Prevenar 13 é estável a temperaturas até 25°C, durante 4 dias."
40	5832019	Prevenar 20	1	"Dados sobre a estabilidade indicam que a vacina é estável durante 96 horas se for conservada a uma temperatura entre 8 °C e 25 °C ou 72 horas se for conservada a uma temperatura entre 0 °C e 2 °C."
41	5301106	Prolia	3	"Uma vez retirado do frigorífico, Prolia pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25°C) até 30 dias na embalagem de origem."
42	5133467	Rotarix	9	"Conservar no frigorífico (2°C - 8°C)."
43	5885785	RotaTeq	2	"Conservar e transportar refrigerado (2°C – 8°C)."
44	5193149	Saflutan	1	"Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Após abertura da saqueta de alumínio: Manter os recipientes unidos dentro da saqueta de alumínio original. Não conservar acima de 25°C."
45	5771050	Saxenda	2	"Conservar no frigorífico (2°C - 8°C)."
46	5681903	Saxenda	1	"Conservar no frigorífico (2°C - 8°C)."
47	5739024	Semglee	2	"Conservar no frigorífico (2°C - 8°C)."
48	5745849	Shingrix	1	"Conservar no frigorífico (2°C - 8°C)."
49	5628441	Taptiqom	1	"Conservar no frigorífico (2°C - 8°C)."
50	5649637	Toujeo	1	"Conservar no frigorífico (2°C - 8°C)."
51	5552237	Tresiba	4	"Após a abertura inicial ou quando transportado como sobresselente, o medicamento pode ser conservado até um máximo de 8 semanas. Não conservar acima de 30°C. Pode ser conservado no frigorífico (2°C – 8°C)."
52	5635503	Trulicity	8	"Trulicity pode ser conservado fora do frigorífico por um período máximo de 14 dias a uma temperatura não superior a 30°C."
53	2591683	Twinrix Adulto	2	"Conservar no frigorífico (2°C-8°C)."

54	5844857	Wegovy	1	“Wegovy pode ser conservado sem refrigeração durante um período até 28 dias, a uma temperatura não superior a 30 °C.”
55	5844865	Wegovy	2	“Wegovy pode ser conservado sem refrigeração durante um período até 28 dias, a uma temperatura não superior a 30 °C.”
56	3692282	Xalacom	1	“Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).”

Totais	Referências	Stock
	58	131

Anexo 6. Dados de estabilidade fornecidos pelos TAIM dos restantes medicamentos.

Ordem	Código	Nome	Titular AIM	Estabilidade dos medicamentos após quebra provisória na rede de frio, segundo o TAIM	Inviáveis
1	5665468	Abasaglar ^{MB}	Eli Lilly Nederland, B.V.	Informação estritamente aplicável à excursão de temperatura de dia 28 de abril: Estabilidade inalterada se a quebra de frio for até 24 horas, entre 8-25°C, apenas nas seguintes condições: 1) É a primeira excursão de temperatura deste medicamento 2) O medicamento está dentro do prazo de validade e na embalagem original (intacta) 3) O medicamento está armazenado conforme indicado no rótulo 4) Em medicamentos com dispositivo de administração associado, não houve exposição à luz solar 5) O medicamento não foi dispensado ao utente 6) Quando a embalagem é aberta, o medicamento tem aparência normal	
2	5064431	Apidra	Sanofi Aventis Deutschland GmbH	SEM INFORMAÇÃO ADICIONAL	×
3	5552047	Bexsero	GSK Vaccines S.r.l.	Estabilidade inalterada se a quebra de frio for até 48h cumulativas, entre 8-25°C	
4	3186186	Botox	Abbvie, Lda.	Contactar o TAIM por abbvie_cic.pt@abbvie.com identificando o produto, a temperatura máxima atingida e a duração da excursão da cadeia de frio.	×
5	9948307	Clorocil	Laboratório Edol - Produtos Farmacêuticos, S.A.	[Correção TAIM 05/05]: Estável por 72h entre 8-25°C, na embalagem original (outras situações, contactar o fabricante). Contactar edol através dos emails (rita.henriques@edol.pt e ines.lucas@edol.pt) com informação sobre: Quantidades e número de lote das unidades envolvidas; Duração do desvio; Temperatura máxima atingida nesse período (sempre que possível, acompanhado de registo gráfico).	
6	9443424	Daktacort	Johnson & Johnson, Lda.	[Correção do TAIM a 30/04] Estabilidade inalterada se a quebra de frio for até: 10 dias entre -20° e +2°C; 5 dias entre +8°C e +30°C; 1 dia entre +30°C e +40°C	
7	5826037	Duoclin	IFC Skincare Portugal - Produtos Dermatológicos, Unip., Lda.	Estabilidade inalterada se a quebra de frio for até 1 mês a <25°C	
8	5704879	Fiasp	Novo Nordisk, A/S	Estabilidade inalterada se a quebra de frio for até 24h entre 8-25°C	
9	2150084	Glucagen	Novo Nordisk Portugal, Lda.	Estabilidade inalterada se a quebra de frio for até 25°C. Após quebra de frio, considerar validade de 18 meses (desde que não ultrapasse a validade na embalagem)	
10	5100235	Humalog KwikPen	Eli Lilly Nederland, B.V.	Informação estritamente aplicável à excursão de temperatura de dia 28 de abril: Estabilidade inalterada se a quebra de frio for até 24 horas, entre 8-25°C, apenas nas seguintes condições:	

				1) É a primeira excursão de temperatura deste medicamento 2) O medicamento está dentro do prazo de validade e na embalagem original (intacta) 3) O medicamento está armazenado conforme indicado no rótulo 4) Em medicamentos com dispositivo de administração associado, não houve exposição à luz solar 5) O medicamento não foi dispensado ao utente 6) Quando a embalagem é aberta, o medicamento tem aparência normal	
11	5184015	Humalog Mix25 KwikPen	Eli Lilly Nederland, B.V.	Informação estritamente aplicável à excursão de temperatura de dia 28 de abril: Estabilidade inalterada se a quebra de frio for até 24 horas, entre 8-25°C, apenas nas seguintes condições: 1) É a primeira excursão de temperatura deste medicamento 2) O medicamento está dentro do prazo de validade e na embalagem original (intacta) 3) O medicamento está armazenado conforme indicado no rótulo 4) Em medicamentos com dispositivo de administração associado, não houve exposição à luz solar 5) O medicamento não foi dispensado ao utente 6) Quando a embalagem é aberta, o medicamento tem aparência normal	
12	5795513	Lyumjev	Eli Lilly Nederland, B.V.	Informação estritamente aplicável à excursão de temperatura de dia 28 de abril: Estabilidade inalterada se a quebra de frio for até 24 horas, entre 8-25°C, apenas nas seguintes condições: 1) É a primeira excursão de temperatura deste medicamento 2) O medicamento está dentro do prazo de validade e na embalagem original (intacta) 3) O medicamento está armazenado conforme indicado no rótulo 4) Em medicamentos com dispositivo de administração associado, não houve exposição à luz solar 5) O medicamento não foi dispensado ao utente 6) Quando a embalagem é aberta, o medicamento tem aparência normal	
13	5795547	Lyumjev Junior KwikPen	Eli Lilly Nederland, B.V.	Informação estritamente aplicável à excursão de temperatura de dia 28 de abril: Estabilidade inalterada se a quebra de frio for até 24 horas, entre 8-25°C, apenas nas seguintes condições: 1) É a primeira excursão de temperatura deste medicamento 2) O medicamento está dentro do prazo de validade e na embalagem original (intacta) 3) O medicamento está armazenado conforme indicado no rótulo 4) Em medicamentos com dispositivo de administração associado, não houve exposição à luz solar 5) O medicamento não foi dispensado ao utente 6) Quando a embalagem é aberta, o medicamento tem aparência normal	
14	5795539	Lyumjev KwikPen	Eli Lilly Nederland, B.V.	Informação estritamente aplicável à excursão de temperatura de dia 28 de abril: Estabilidade inalterada se a quebra de frio for até 24 horas, entre 8-25°C, apenas nas seguintes condições: 1) É a primeira excursão de temperatura deste medicamento 2) O medicamento está dentro do prazo de validade e na embalagem original (intacta) 3) O medicamento está armazenado conforme indicado no rótulo 4) Em medicamentos com dispositivo de administração associado, não houve exposição à luz solar 5) O medicamento não foi dispensado ao utente 6) Quando a embalagem é aberta, o medicamento tem aparência normal	

15	5345400	Normogin	Baldacci - Portugal, S.A.	Foi realizado um estudo de estabilidade no qual amostras de lotes de Normogin foram colocadas durante um período de 72h a T25°C± 2°C /RH 60%±5%, após o que retornaram às condições normais de armazenamento (2 a 8°C).As análises ao produto após este tempo e até ao final do prazo de validade revelaram-se conforme com as especificações	
16	5755640	Ozempic	Novo Nordisk, A/S	Estabilidade inalterada se a quebra de frio for até 24h entre 8-25°C; +25°C -> Rejeitar	
17	5651161	Pneumovax 23	Merck Sharp & Dohme, Lda.	Estabilidade inalterada se a quebra de frio for até 24h entre 8-25°C (válido para esta situação do apagão, outras situações futuras devem ser questionadas à MSD)	
18	5133467	Rotarix	GlaxoSmithKline Biologicals, S.A.	Estabilidade inalterada se a quebra de frio for até 72h cumulativas entre 8-25°C ou estável por 24h entre 8-37°C. Dentro destes desvios o prazo de validade da vacina mantém-se	
19	5885785	RotaTeq	Merck Sharp & Dohme B.V.	Estabilidade inalterada se a quebra de frio for até 48h entre 8-25°C (válido para esta situação do apagão, outras situações futuras devem ser questionadas à MSD)	
20	5771050	Saxenda	Novo Nordisk, A/S	Estabilidade inalterada se a quebra de frio for até 24h entre 8-25°C; +25°C -> Rejeitar	
21	5681903	Saxenda	Novo Nordisk, A/S	Estabilidade inalterada se a quebra de frio for até 24h entre 8-25°C; +25°C -> Rejeitar	
22	5739024	Semglee	Biosimilar Collaborations Ireland Limited	Os dados fornecidos pelo TAIM correspondem apenas aos dados do RCM (Conservar no frigorífico (2°C-8°C) -> Rejeitar	×
23	5745849	Shingrix	GlaxoSmithKline Biologicals, S.A.	Estabilidade inalterada se a quebra de frio for até 168h cumulativas entre 8-30°C	
24	5628441	Taptiqom	Santen Oy	SEM INFORMAÇÃO ADICIONAL	×
25	5649637	Toujeo	Sanofi Aventis Deutschland GmbH	SEM INFORMAÇÃO ADICIONAL	×
26	2591683	Twinrix Adulto	GlaxoSmithKline Biologicals, S.A.	Estabilidade inalterada se a quebra de frio for até 168h cumulativas entre 8-25°C	
27	3692282	Xalacom	Viartis Healthcare, Lda.	Suporta excursões de temperatura entre 8°C e 25°C durante um período de 24 horas	

Anexo 7. Apresentação do Tema 2 à equipa da “A Minha Farmácia”.



ÍNDICE

01

Prevalência dos
STUI

02

Fisiopatologia do
trato urinário inferior

03

STUI

04

Antagonistas
adrenérgicos alfa-1

05

Tansulosina

06

Conclusão

2

01

Prevalência dos STUI

3

Prevalência dos STUI

Os sintomas do trato urinário inferior (STUI) apresentam uma elevada prevalência, que é independente do sexo e da etnia, e tende a aumentar com a idade.

Impacto dos STUI em mulheres:

- ✓ Afetam 1 em cada 5 mulheres;
- ✓ A sua prevalência oscila entre 11,8% a 88,5%
- ✓ Associados a limitações nas atividades diárias;
- ✓ Redução da qualidade de vida;
- ✓ Menor taxa de tratamento face ao sexo masculino;



4

02

Fisiopatologia do trato urinário inferior

5

Fisiopatologia do trato urinário inferior

O trato urinário inferior é constituído por:

- Bexiga;
- Uretra.

Este é responsável pelo **armazenamento** (relaxamento do músculo detrusor e a contração do músculo liso do colo vesical, dos músculos do pavimento pélvico e da uretra proximal) e **eliminação** (contração do músculo detrusor e o relaxamento do pavimento pélvico e dos esfíncteres uretrais) da urina.

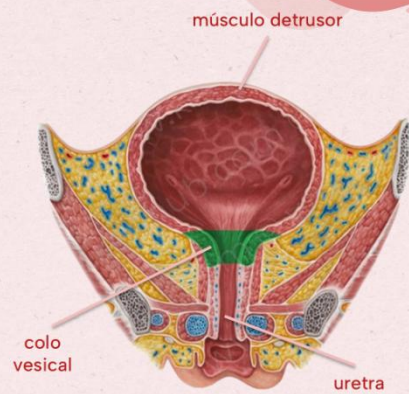


Figura 1. Trato urinário inferior

6

Regulação do trato urinário inferior

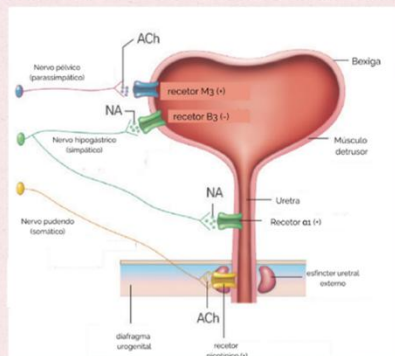


Figura 2. Inervação do trato urinário inferior feminino.

7

03

Sintomas do trato urinário inferior

8

Sintomas do trato urinário inferior (STUI)

Os STUI podem ser divididos nas seguintes categorias:

- ✓ **Sintomas miccionais:** hesitação, intermitência, jacto fraco ou lento, necessidade de esforço para urinar, divisão ou pulverização do jacto urinário e gotejamento terminal.
- ✓ **Sintomas pós-miccionais:** vazamento pós-miccional e sensação de esvaziamento incompleto da bexiga.
- ✓ **Sintomas de armazenamento:** frequência urinária aumentada, urgência, noctúria e incontinência urinária.

Sintomas estes que podem ser agrupados em síndromes clínicas:

- ✓ **Bexiga hiperativa;**
- ✓ **Bexiga hipoativa;**
- ✓ **Incontinência urinária;**
- ✓ **Noctúria;**
- ✓ **Micção disfuncional;**
- ✓ **Fistulas genitourinárias.**

9

Bexiga hiperativa

A maioria dos utentes com bexiga hiperativa apresenta hiperatividade detrusora (HD). O músculo detrusor deve contrair-se apenas durante a micção; qualquer contração involuntária deste músculo durante a fase de armazenamento é considerada anormal, sendo designada por hiperatividade detrusora. . A fisiopatologia da HD é multifatorial, podendo ter origem neurogénica, miogénica ou urotelial.

- **Hipótese neurogénica:** O dano no córtex cerebral, pode provocar uma redução da inibição do reflexo da micção, resultante da disfunção na transmissão axonal inibitória a partir do SNC. Este dano na medula espinal leva à perda da inibição periférica da contração detrusora. Por outro lado, o aumento da atividade reflexa da micção pode também dever-se a uma hiperexcitabilidade anormal das vias aferentes provenientes da bexiga.

10

Bexiga hiperativa

- **Hipótese urotelial:** O urotélio e o suburotélio contêm fibras sensoriais aferentes, que podem ser ativadas por neurotransmissores como a acetilcolina, o trifosfato de adenosina (ATP) e o óxido nítrico, libertados por células uroteliais e outras células vizinhas. Assim, alterações na função dos recetores uroteliais, na libertação de neurotransmissores e na sensibilidade das células da camada suburotelial podem resultar no acoplamento disfuncional entre estímulos químicos e resposta motora, provocando contrações involuntárias do detrusor e levando à sensação de urgência.
- **Hipótese miogénica:** A acetilcolina liga-se ao recetor muscarínico M3, ativando a fosfolipase C por meio do acoplamento às proteínas G. Esta ativação leva ao influxo de cálcio extracelular e à libertação de cálcio intracelular, provocando a contração do músculo detrusor. Estas contrações localizadas, acompanhadas por micromovimentos que se iniciam em regiões específicas da bexiga, podem propagar-se por toda a parede vesical, resultando numa contração miogénica coordenada. O consequente aumento da pressão intravesical poderá então gerar sinais aferentes para o SNC, desencadeando a sensação de urgência.

11

Incontinência urinária

A incontinência urinária (IU) ocorre quando há falha na função de armazenamento da bexiga, originando vazamento involuntário de urina, frequentemente desencadeado por esforços físicos como espirrar ou tossir. Apesar da sua etiologia multifatorial dois mecanismos principais são frequentemente implicados:

- **Hipermobilidade uretral:** Quando o assoalho pélvico ou os estruturas de suporte uretral estão enfraquecidos, o colo vesical e a uretra proximal descem durante aumentos transitórios da pressão intra-abdominal (ex.: ao tossir ou rir). Esta descida impede que a pressão seja transmitida de forma equilibrada entre a bexiga e a uretra. Como resultado, o gradiente normal de pressão é invertido — a pressão vesical excede a pressão uretral — conduzindo ao esvaziamento urinário.
- **Deficiência esfinteriana intrínseca:** Em situações normais, os mecanismos do esfíncter uretral contraem-se reflexamente para manter a continência durante aumentos da pressão intra-abdominal. No entanto, quando existe um enfraquecimento destes mecanismos, a uretra não consegue gerar pressão suficiente para resistir ao aumento da pressão na bexiga, levando à incontinência, mesmo com aumentos de pressão moderados.

12

Diagnóstico

O diagnóstico destas síndromes é feito através da realização de um protocolo urodinâmico. Este protocolo inclui:

- **Execução de anamnese:** com recurso a uma escala válida de sintomas, de avaliação da qualidade de vida, bem como de hábitos medicamentosos;
- **Realização de uma avaliação clínica:** que inclua exame neurológico, neuro-urológico;
- **Elaboração de um diário miccional;**
- **Análise da urina com tira-teste;**
- **Exame Urodinâmico:** urofluxometria e avaliação do volume pós-miccional.

Tratamento

- Estratégias de gestão da incontinência;
- Terapias comportamentais;
- Otimização de comorbilidades;
- Terapias não invasivas;
- Terapias farmacológicas;
- Terapias minimamente invasivas;
- Terapias invasivas: como cistitopatia;
- Cateteres de demora.

13

04

Antagonistas adrenérgicos alfa-1

14

Antagonistas adrenérgicos alfa-1

Os antagonistas dos receptores alfa-adrenérgicos, atuam na vasculatura periférica, inibindo a captação de catecolaminas pelas células musculares lisas, o que resulta em vasodilatação e redução da pressão arterial. O recetor alfa-1 está acoplado à proteína Gq, o que leva à ativação da fosfolipase C, aumento do inositol trifosfato (IP3) e do diacilglicerol (DAG), resultando na elevação das concentrações intracelulares de cálcio e consequente contração do músculo liso.

O recetor adrenérgico alfa-1D predomina no músculo detrusor e na medula espinhal femininos e o recetor adrenérgico alfa-1A é expresso em níveis significativamente mais altos do que outros subtipos de receptores adrenérgicos alfa-1 na uretra feminina.

15

Antagonistas adrenérgicos alfa-1

Foi realizada uma meta-análise para avaliar a eficácia dos antagonistas dos receptores alfa-1 comparativamente com placebo em mulheres com STUI. Foram incluídas mulheres entre os 20 e os 70 anos, com I-PSS ≥ 8 (International Prostate Symptom Score). Os resultados foram apresentados no seguinte forest plot:

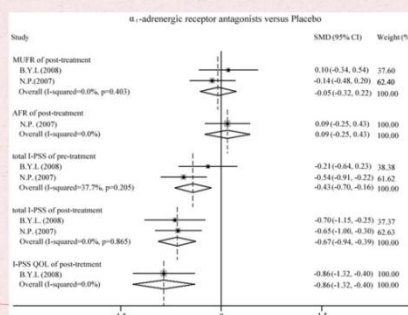


Figura 2. Forest plot para os resultados da meta-análise.

16

05

Tansulosina

17

Tansulosina

A tansulosina é um antagonista competitivo e seletivo dos recetores adrenérgicos alfa-1A/1D, que promove o relaxamento dos músculos lisos da próstata e da uretra. Por este motivo, é utilizada em homens no tratamento dos sintomas do trato urinário inferior (STUI), bem como tem sido utilizada *off-label* para o tratamento dos mesmos sintomas em mulheres.

Uma meta-análise, realizada com o objetivo de avaliar a eficácia da tansulosina no tratamento dos sintomas do trato urinário inferior (STUI) em mulheres, incluiu todos os ensaios clínicos randomizados em que a tansulosina foi administrada isoladamente ou como complemento a um tratamento já aprovado para STUI.

1. **Avaliação dos resultados:** melhorias observadas relativamente aos sintomas de armazenamento e de esvaziamento;
2. **Avaliação da eficácia da tansulosina:** melhoria total do IPSS, a melhoria da componente de micção do IPSS, a melhoria do componente de armazenamento do IPSS, a escala de qualidade de vida e parâmetros urodinâmicos.

18

Resultados

A tansulosina foi significativamente eficaz em comparação com o placebo.

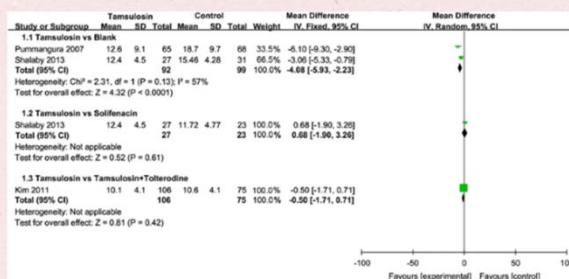


Figura 2. Pontuação Internacional de Sintomas da Próstata (pontuação total) dos participantes em uso de tansulosina em comparação com diferentes grupos de intervenção.

19

Resultados



A tansulosina foi superior ao placebo em termos de melhoria da pontuação da qualidade de vida.

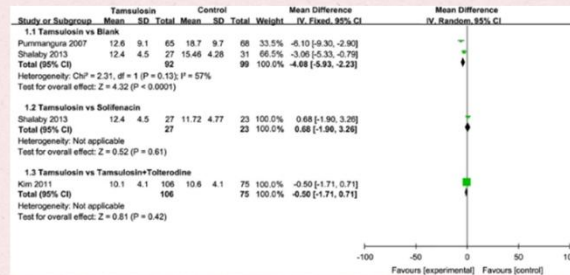


Figura 5. Efeito da tansulosina em relação a diferentes grupos de intervenção na pontuação da qualidade de vida.

20

Resultados



A tansulosina mostrou-se mais eficaz que o placebo na melhoria da pontuação do questionário.

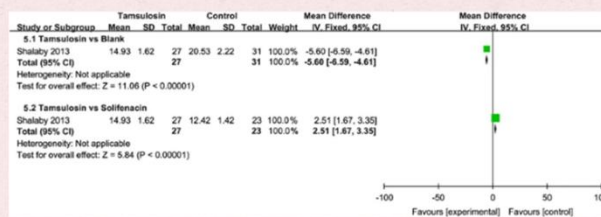


Figura 6. Pontuação do Questionário de Bexiga Hiperativa dos participantes em uso de tansulosina em comparação com diferentes grupos de intervenção.

21

06

Conclusão

22

Conclusão

Em suma, com base na evidência clínica apresentada, pode concluir-se que, apesar de a tansulosina não ter indicação aprovada para o tratamento dos sintomas do trato urinário inferior (STUI) em mulheres, a sua utilização off-label para este fim pode ser uma opção terapêutica a considerar. Num estudo observacional que incluiu pacientes do sexo feminino com disfunção miccional, a maioria das participantes apresentou melhorias clínicas e satisfação com o tratamento, sendo que a eficácia da tansulosina demonstrou ser independente do grau de obstrução. Contudo, importa salientar a necessidade de realizar mais ensaios clínicos randomizados, com amostras mais alargadas e metodologias bem estruturadas, de forma a aprofundar o conhecimento sobre a eficácia e segurança da tansulosina no tratamento dos STUI em mulheres.

23

Obrigada pela atenção

24

Bibliografia

- [1] Ahmet Tahra, Ömer Bayrak, & Dmochowski, R. (2022). The Epidemiology and Population-Based Studies of Women with Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review. *Türk Üroloji Dergisi/Turkish Journal of Urology*, 48(2), 155–165. <https://doi.org/10.5152/tud.2022.21325>
- [2] Zhang, L., Zhu, L., Xu, T., Lang, J., Li, Z., Gong, J., Liu, Q., & Liu, X. (2015). A Population-based Survey of the Prevalence, Potential Risk Factors, and Symptom-specific Bother of Lower Urinary Tract Symptoms in Adult Chinese Women. *European Urology*, 68(1), 97–112. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.12.012>
- [3] Kupelian, V. (2006). Prevalence of Lower Urinary Tract Symptoms and Effect on Quality of Life in a Racially and Ethnically Diverse Random Sample. *Archives of Internal Medicine*, 166(21), 2381. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.21.2381>
- [4] de Groat, W. C., & Yoshimura, N. (2015, January 1). Chapter 5 – Anatomy and physiology of the lower urinary tract (D. B. Vodusek & F. Boileau, Eds.). ScienceDirect; Elsevier. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780444632470000055?via%3Dihub>
- [5] Temido, P., & Borges, R. Bexiga Hiperativa. *Urologia em Medicina Familiar. Associação Portuguesa de Urologia*, 2012, pp. 4–6 Disponível em: <https://apurologia.pt/wp-content/uploads/2018/10/med-fam-bex-hiperact.pdf> [Acedido a 9 de julho de 2025]
- [6] European Association of Urology. Guidelines on Non-neurogenic Female LUTS. (2021). Disponível em: <https://uroweb.org/guidelines/non-neurogenic-female-luts> [Acedido a 10 de julho de 2025]
- [7] Kwon, J., Duk Yoon Kim, Kang Jun Cho, Hashimoto, M., Matsuoka, K., Tadanobu Kamijo, Wang, Z., Sergei Karnup, Robertson, A. M., Tyagi, P., & Yoshimura, N. (2024). Pathophysiology of Overactive Bladder and Pharmacologic Treatments Including β 3-Adrenoceptor Agonists – Basic Research Perspectives-. *International Neurourology Journal*, 28(Suppl 1), 12–33. Disponível em: <https://doi.org/10.5213/inj.2448002.001>
- [8] Patel, A. K., & Chapple, C. R. (2008). Pathophysiology of urinary incontinence. *Surgery (Oxford)*, 26(5), 188–192. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2008.03.009>
- [9] Gomes, J., Castro, M., Vilas Boas, V., Luís, A., & Monteiro. (2021). Manual de Boas Práticas em Urodinâmica da Associação Portuguesa de Neurourologia e Uroginecologia (APNUG) – Terminologia em Urodinâmica Resumo. Disponível em: <https://apnug.pt/wp-content/uploads/2021/12/Boas-Praticas-em-Urodinamica-APNUG.pdf>

25

Bibliografia

- [10] Cameron, A. P., Chung, D. E., Dielubanza, E. J., Ekene Enemchukwu, Ginsberg, D. A., Helfand, B. T., Linder, B. J., W. Stuart Reynolds, Rovner, E. S., Souter, L., Suskind, A. M., Takacs, E., Welk, B., & Smith, A. L. (2024). The AUA/SUFU guideline on the diagnosis and treatment of idiopathic overactive bladder. *Neurourology and Urodynamics*. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/nau.25532>
- [11] Ferreira Veloso, M., Mendes Sobral, J., Quental, C., & Monteiro, M. (n.d.). ABORDAGEM E TRATAMENTO DE SINTOMAS DO TRATO URINÁRIO INFERIOR (LUTS). Disponível em: <https://www.mgfamiliar.net/wp-content/uploads/LUTS.pdf>
- [12] J.N. Cornu (Chair), M. Gacci, H. Hashim, T.R.W. Herrmann, S. Malde, C. Netsch, C. De Nunzio, M. Rieken, V. Sakalis, M. Tutolo Guidelines Associates: M. Baboudjian, N. Bhatt, M. Creta, M. Karavitakis, L. Moris European Association of Urology. Guidelines on Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms LUTS. (2025). Disponível em: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Non-Neurogenic-Male-LUTS-2025.pdf>
- [13] Oelke, M., Bachmann, A., Descaseaud, A., Emberton, M., Gravas, S., Michel, M. C., N'Dow, J., Nordling, J., & de la Rosette, J. J. (2013). EAU Guidelines on the Treatment and Follow-up of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms Including Benign Prostatic Obstruction. *European Urology*, 64(1), 118–140. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.03.004>
- [14] Taylor, B. N., & Cassagnol, M. (10 de julho de 2023). Alpha Adrenergic Receptors. NIH.gov; StatPearls Publishing. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539830/>
- [15] Zhang, H. L., Huang, Z. G., Qiu, Y., Cheng, X., Zou, X. Q., & Liu, T. T. (2017). Tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in women: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Impotence Research*, 29(4), 148–156. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ijir.2017.12>
- [16] ZHANG, P., HU, W.-L., CHENG, B., CHENG, L., & XIONG, X.-K. (2015). α_1 -adrenergic receptor antagonists versus placebo for female lower urinary tract symptoms: A meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 10(1), 251–256. Disponível em: <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2445>
- [17] Tamsulosina. Índice Europeu de Medicamentos. (2025) Disponível em: <https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/tamsulosina/informacao-geral> [Acedido a 12 de julho de 2025]
- [18] Off-label use | European Medicines Agency (EMA). (2025). European Medicines Agency (EMA). Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary-terms/label-use> [Acedido a 12 de julho de 2025]
- [19] Infarmed. Orientação nº 19 março/2025. Utilização de medicamentos em regime off-label. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1816213/19.+Orienta%C3%A7%C3%A3o+Utiliza%C3%A7%C3%A3o+de+medicamentos+em+regime+off-label/82d9c93d-ed0e-b576-1810-108cfd7bf7b5> [Acedido a 14 de julho de 2025]
- [20] Zhang, H. L., Huang, Z. G., Qiu, Y., Cheng, X., Zou, X. Q., & Liu, T. T. (2017). Tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in women: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Impotence Research*, 29(4), 148–156. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ijir.2017.12>



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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