



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Mariana Isabel Baldaia Monteiro

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Mariana Isabel Baldaia Monteiro

Unidade Local de Saúde de Santo António

(16 de janeiro-7 março)

Farmácia do Marco

(11 março-15 julho)

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

Orientador: Professora Doutora Manuela Morato

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Luísa Álvares

Dra. Sara Brandão Madureira

Dra. Sofia Fontes

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Carla Guedes

Setembro 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 Setembro de 2025

Mariana Isabel Baldaia Monteiro

Resumo

O estágio curricular de 6 meses encerra o percurso académico do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, e agrega, por escrito, as principais experiências e práticas vivenciadas neste âmbito. A formação prática encontra-se dividida em dois componentes, na medida em que foi realizada em contexto hospitalar, na Unidade Local de Saúde de Santo António, no Porto, e em ambiente comunitário, na Farmácia do Marco, em Marco de Canaveses. No relatório de estágio encontra-se detalhado o funcionamento global de cada serviço, bem como as atividades e temas desenvolvidos durante os dois períodos.

No estágio hospitalar foram desenvolvidas a Atividade 1 “Estabilidade do meropenem para perfusão intravenosa durante 24 horas” e a Atividade 2 “Validação da prescrição médica da associação terapêutica de imipenem, cilastatina e relebactam (Recarbrio®)”, que exemplificam a aplicação integrada, na prática clínica, dos conhecimentos científicos do farmacêutico. A Atividade 3 “Desenvolvimento de uma formulação líquida oral de nifedipina para uso pediátrico” expõe a vertente mais prática da profissão, e a necessidade de uma abordagem individualizada da terapêutica.

No estágio em farmácia comunitária as atividades desenvolvidas foram “Sensibilização para a vacinação contra o Papilomavírus humano (HPV)”, “Isotretinoína no tratamento da acne: efeitos adversos e cuidados a ter” e “Saúde Cardiovascular: Rastreio da pressão arterial e glicemia na comunidade”, que confirmam o papel do farmacêutico na sensibilização e transmissão de conhecimentos, assim como testemunham a responsabilidade e importância do aconselhamento individual para a promoção da saúde na população.

Por fim, o Tema 1: “ Uso de antidepressivos no tratamento da depressão nas crianças e adolescentes” foi escolhido e desenvolvido tendo em conta a sua pertinência atual, face à crescente incidência desta doença nesta faixa etária. Já com o Tema 2 “Influência da microbiota intestinal no desenvolvimento da psoríase e papel dos probióticos e prebióticos no tratamento da doença” procurei explorar uma abordagem igualmente terapêutica, ainda que não farmacológica, que visa contribuir para o tratamento de uma doença complexa e sem cura, como é o caso da psoríase.

Em suma, o relatório do estágio curricular procurou aprofundar os conhecimentos obtidos e consolidar as competências práticas, adquiridas ao longo do estágio curricular, nas diferentes áreas farmacêuticas.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostava de deixar uma palavra de apreço à Faculdade de Farmácia Da Universidade do Porto, assim como ao corpo dirigente e a todos os funcionários e docentes, que me acompanharam ao longo destes 5 anos.

Agradecer também, às amigadas que criei durante este percurso, porque sem dúvida tornaram este caminho mais fácil e mais bonito.

Gostava de expressar a minha gratidão à minha orientadora de estágio, pelos conselhos e sugestões, que contribuíram para o enriquecimento do meu relatório de estágio curricular. Aos meus mentores do estágio hospitalar e estágio comunitário bem como a todos os profissionais que fizeram parte deste período da minha formação, o meu muito obrigada. Sem dúvida que foram peças fundamentais, que contribuíram para a minha aprendizagem e crescimento pessoal e profissional.

Manifestar um agradecimento especial à minha família, pela compreensão e apoio que sempre me deram nos momentos mais difíceis. Em particular, ao meu pai, por ter vivido este percurso académico tão de perto, e por todos os esforços realizados, que permitiram com que esta fosse uma jornada mais leve e tranquila. À minha mãe, por ter sido o meu suporte, aquela que nunca me deixou cair quando eu senti que não conseguia, e a que mais valorizou todos os pequenos passos que fui dando ao longo deste trajeto. E por fim, agradecer à minha irmã, pelo exemplo que é para mim e por ter sido a voz da sensatez e equilíbrio.

Índice geral

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio	1
Secção A- Farmácia Hospitalar.....	1
1-Contextualização do estágio curricular	1
2-Cronograma e a sua explicação	2
3-Exemplo de atividades desenvolvidas	5
Atividade 1: Estabilidade do meropenem para perfusão intravenosa durante 24 horas ..	5
Atividade 2: Validação da prescrição médica da associação terapêutica de imipenem, cilastatina e relebactam (Recarbrio®)	7
Atividade 3: Desenvolvimento de uma formulação líquida oral de nifedipina para uso pediátrico	9
Secção B- Farmácia Comunitária.....	11
1-Contextualização do estágio curricular	11
2-Cronograma e a sua explicação	12
3-Exemplo de atividades desenvolvidas	14
Atividade 1: Sensibilização para a vacinação contra o Papilomavírus humano (HPV)	14
Atividade 2: Isotretinoína no tratamento da acne: efeitos adversos e cuidados a ter ...	16
Atividade 3: Saúde Cardiovascular: Rastreio da pressão arterial e glicemia na comunidade	18
 Parte 2. Temas de desenvolvimento	 20
Tema 1 – Uso de antidepressivos no tratamento da depressão nas crianças e adolescentes.20	20
Introdução	20
Depressão	20
Fisiopatologia da Depressão	21
A. Fatores genéticos	21
B. Mecanismos biológicos da depressão	21
1. Desregulação da Neurotransmissão	22
2. Hiperexcitabilidade do Eixo Hipotálamo-hipofisário-adrenal	22
3. Perturbação do Metabolismo dos Fatores Neurotróficos	23
4. Neuroinflamação	23
C. Determinantes sociais e psicológicos	23

Eficácia dos antidepressivos no tratamento do TDM na infância e adolescência	24
Análise da melhor estratégia de tratamento do distúrbio depressivo em crianças e adolescentes	26
Fluoxetina	28
Mecanismo de ação	28
Apresentação Comercial e Posologia	29
Efeitos adversos	29
Conclusão	29
Tema 2 – Influência da microbiota intestinal no desenvolvimento da psoríase e papel dos probióticos e prebióticos no tratamento da doença	30
Introdução	30
Psoríase	30
Imunologia da psoríase	31
Eixo intestino-pele	32
Relação entre a disbiose intestinal e a psoríase	33
Diferenças entre a microbiota intestinal de pacientes saudáveis e pacientes com psoríase	34
Probióticos e prebióticos e o seu papel no tratamento da psoríase	36
Conclusão	39
Conclusão global	40
Bibliografia	41

Índice de Figuras

Figura 1. Critérios de diagnóstico do transtorno depressivo maior descritos no Manual Diagnóstico e Estatístico de Perturbações Mentais (adaptado [70]).....	21
Figura 2. Diferenças na transmissão sináptica monoaminérgica em estado normal e depressivo (adaptado [76]). Criado em BioRender.com	22
Figura 3. Critérios da Resposta ao tratamento e Remissão do TDM [66]	24
Figura 4. Resultados da meta-análise: comparação com placebo e avaliação da dose-resposta (adaptado [66])	25
Figura 5. Diagramas <i>Forest plots</i> da eficácia e tolerabilidade de diferentes intervenções por comparação com o placebo, e do risco suicida face ao tratamento com venlafaxina (adaptado [67])	27
Figura 6. Representação do Sistema serotoninérgico (adaptado [83]). Criado em BioRender.com	28
Figura 7. Mecanismo de ação da fluoxetina [81]. Criado em BioRender.com.	28
Figura 8. Mecanismo imunológico da psoríase (adaptado [90]). Criado em BioRender.com	32
Figura 9. Resumo das funções da microbiota intestinal (adaptado [95]). Criado em BioRender.com	33
Figura 10. Variações da microbiota intestinal detetada em pacientes com psoríase (adaptado [87]). Criado em BioRender.com	36
Figura 11. Resumo dos resultados obtidos no ensaio clínico para o grupo experimental, 12 semanas após tratamento com suplementação de probióticos e prebióticos [107]. Criado em BioRender.com	38

Índice de Tabelas

Tabela 1. Cronograma do plano de estágio em farmácia hospitalar na ULSSA	2
Tabela 2. Cronograma do plano de estágio em farmácia comunitária	12

Índice de Anexos

Anexo 1. Certificado da Boas Práticas Clínicas	50
Anexo 2. Ficha de preparação da solução oral de nifedipina	51
Anexo 3. Folheto informativo sobre a importância da vacinação contra o HPV	55

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

APF- Armazém de Produtos Farmacêuticos

CE- Conformidade europeia

CFT- Comissão de Farmácia e Terapêutica

CHKS- *Caspe Healthcare Knowledge Systems*

CMIN- Centro Materno-Infantil do Norte

DAMPs- Padrões moleculares associados a danos

DIDDU- Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

ECDC- *European Centre for Disease Prevention and Control*

EPI- Equipamento de Proteção Individual

FHNM- Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos

GHAF- Gestão Hospitalar de Armazéns e Farmácia

HLS- *Hospital Logistics System*

HPV- Papilomavírus humano

5-HT- 5-hidroxitriptamina

IRSN- Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina

ISRS- Inibidores seletivos da recaptação da serotonina

KPC- *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase

PAMPs- Padrões moleculares associados a patogénicos

PEG 400- Polietilenoglicol 400

PRRs- Recetores de reconhecimento de padrões

RCM- Resumo das características do medicamento

RR- Risco relativo

TDM- Transtorno depressivo maior

TLRs- Recetores *Toll-like*

UEC- Unidade de Ensaio Clínicos

UFA- Unidade de Farmácia de Ambulatório

UFO- Unidade de Farmácia Oncológica

ULSSA- Unidade Local de Saúde de Santo António

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1-Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular em Farmácia Hospitalar foi realizado entre os dias 16 de janeiro e 7 de março, na Unidade Local de Saúde de Santo António (ULSSA), sob orientação da Dra. Luísa Álvares, da Dra. Sara Madureira e da Dra. Sofia Fontes.

A ULSSA resultou da integração do Centro Hospitalar Universitário de Santo António com os Agrupamentos de Centros de Saúde de Gondomar e do Porto Ocidental. Este Centro Hospitalar, localizado no centro do Porto, assume-se como uma referência a nível nacional, pela sua influência em termos pedagógicos, de saúde e investigacionais. Atualmente é composto pelos seguintes polos: Hospital Geral de Santo António, incluindo o Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório, Hospital Magalhães Lemos, Centro Materno-Infantil do Norte (CMIN) e o Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães [1].

O departamento dos Serviços Farmacêuticos é dirigido pela farmacêutica Dra. Patrocínia Rocha e composto por 32 farmacêuticos e 13 residentes, que em colaboração com todos os profissionais que compõe a equipa multidisciplinar, asseguram o atendimento das necessidades farmacoterapêuticas dos doentes. De modo a garantir a qualidade, segurança e eficácia da utilização do medicamento é realizada a gestão de todo o circuito dos produtos farmacêuticos, incluindo a seleção, aquisição, preparação, armazenamento e distribuição [2]. Os Serviços Farmacêuticos são certificados pela Norma ISO 9001:2015 e acreditados pela *Caspe Healthcare Knowledge Systems* (CHKS). Estão divididos em várias unidades que incluem a Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU), Unidade de Farmacotecnia, que contempla os medicamentos estéreis, não estéreis e a nutrição parentérica, Unidade de Farmácia Oncológica (UFO), Armazém de Produtos Farmacêuticos (APF), Unidade de Ensaio Clínicos (UEC) e a Unidade de Farmácia de Ambulatório (UFA).

As restrições à utilização dos medicamentos são tomadas de acordo com as orientações de várias comissões das quais os farmacêuticos fazem parte, nomeadamente, a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) e a Comissão de Ética, e em conformidade com o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM).

Com o intuito de aumentar a eficiência, reduzir o desperdício e os custos, o Centro Hospitalar de Santo António tem implementado o *Hospital Logistics System* (HLS), que inclui a filosofia KAIZEN, um sistema de melhoria contínua [3].

2-Cronograma e a sua explicação

Os dias 16 e 17 de janeiro contribuíram para a minha integração na ULSSA e para a compreensão do funcionamento dos serviços farmacêuticos. Foi-me também fornecido o cronograma exibido na Tabela 1, referente às seguintes 7 semanas de estágio.

Tabela 1. Cronograma do plano de estágio em farmácia hospitalar na ULSSA.

16 e 17 de janeiro	20 a 24 de janeiro	27 a 31 de janeiro	3 a 7 de fevereiro	10 a 14 de fevereiro	17 a 21 de fevereiro	24 a 28 de fevereiro	3 a 7 de março
Pesquisas	DIDDU	Farmacotecnia NE- 2ª, 3ª e 4ª NP/E- 5ª e 6ª	UFO	Outras unidades	APF	UFA	Atividades/ Relatório

NE- não estéreis; **NP-** nutrição parentérica; **E-** estéreis; **Outras unidades-** Radiofarmácia, Ambulatório de Doenças Infeto-Contagiosas, Farmacovigilância, CMIN e Reconciliação Terapêutica.

Na primeira semana, estive presente na DIDDU, que garante a segurança e racionalização da dispensa dos medicamentos e produtos farmacêuticos para os doentes em regime de internamento, normalmente, para o prazo estipulado de 24 horas [4]. Diariamente acompanhei os farmacêuticos na validação de prescrições médicas dos vários serviços unidose e monitorização de esquemas terapêuticos, através do *software* denominado Gestão Hospitalar de Armazéns e Farmácia (GHAF), no qual temos acesso ao registo completo do doente. Qualquer aprovação ou intervenção no âmbito de interações medicamentosas, duplicações ou erros de posologia, entre outros, é registada no programa, a fim de estabelecer comunicação com o prescriptor e equipa de enfermagem. Esta unidade é, ainda, responsável pelo circuito especial de distribuição de estupefacientes e psicotrópicos e de hemoderivados, que requer prescrição manual, através de documentos específicos: “Anexo X” e “Requisição/Distribuição/Administração de Medicamentos Hemoderivados”, respetivamente [4].

O setor de Farmacotecnia compreende a preparação de medicamentos manipulados, de grande importância especialmente em pediatria, oftalmologia, dermatologia e geriatria, e que permitem complementar as opções terapêuticas disponíveis na indústria. Na passagem por este setor, compreendi a sua relevância na individualização da terapêutica por ajuste de dosagem e alteração da forma farmacêutica, assim como na redução do desperdício económico [5]. A nível dos medicamentos não estéreis, preparados em ambiente laboratorial, testemunhei e colaborei na preparação de cápsulas, loções, pomadas, soluções e suspensões orais. Já os medicamentos estéreis são preparados em ambiente asséptico, assegurado por uma sala de apoio e antecâmara, onde os farmacêuticos e técnicos higienizam as mãos e colocam o Equipamento de Proteção Individual (EPI) adequado, como bata estéril, touca, máscara, protetores de sapatos e luvas. A manipulação ocorre numa câmara de fluxo laminar vertical a pressão negativa, instalada numa sala limpa de pressão positiva, na qual presenciei o fracionamento de medicamentos intravítreos, a

preparação de colírios e, no que respeita à nutrição parentérica, a suplementação de bolsas tricompartimentadas e numetas.

O ciclo de preparação dos medicamentos para tratamento oncológico tem lugar na UFO, onde os farmacêuticos verificam o plano terapêutico, o cumprimento das autorizações concedidas pela Direção Clínica ou CFT, se necessário, a dose prescrita, o método de diluição, a periodicidade do tratamento, entre outros. De seguida, procede-se à impressão dos rótulos e emissão da ordem de preparação, que ocorre em câmara de biossegurança de pressão positiva, instalada numa sala limpa, de classificação ISO 5. Os profissionais devem usar EPI com marcação CE (conformidade europeia) que inclui: touca, óculos reutilizáveis, máscara, bata estéril, dois pares de luvas e protetores de pés [6]. Após preparação procede-se à libertação do medicamento para o Hospital de Dia Polivalente, atendendo à confirmação da identificação do doente, dos rótulos, da proteção contra a luz, quando aplicável, dos conetores e condições de armazenamento.

A farmácia do CMIN apresenta um funcionamento semelhante ao encontrado na DDDU, pelo que acompanhei a validação das prescrições médicas referentes à neonatologia, pediatria, ginecologia, obstetrícia e planeamento familiar, e visitei ainda a área de ambulatório, designada à dispensa de medicamentos destinados a tratamentos destas especialidades.

Na Radiofarmácia procede-se à preparação de medicamentos que contêm formas radioativas de elementos químicos, os designados radiofármacos, de grande interesse no diagnóstico e tratamento. A sua manipulação envolve riscos, razão pela qual o uso de barreiras físicas, a redução do tempo de preparação, o aumento da distância ao radiofármaco e o seguimento criterioso do procedimento contribuem para minimizar a exposição à radiação. Neste dia presenciei a realização de um protocolo de pesquisa de baço acessório, através da marcação com ^{99m}Tc de glóbulos vermelhos autólogos desnaturados pelo calor.

Na UFA observei e colaborei na dispensa de medicamentos para doentes em regime de ambulatório, que é realizada para um determinado intervalo de tempo, estabelecido em função do *stock*, da patologia e dos custos associados. Por sua vez, no ambulatório de doenças infetocontagiosas, através da visualização da dispensa realizada pelo farmacêutico, fiquei a conhecer vários esquemas terapêuticos utilizados no tratamento ou controlo da carga viral em doentes infetados, sobretudo, com o Vírus da Imunodeficiência Humana e da Hepatite B e C, e no tratamento da *Mycobacterium tuberculosis*.

No dia dedicado à Reconciliação Terapêutica, realizada a doentes que serão submetidos a cirurgia vascular, acompanhei a visita médica, assisti à entrevista de um paciente, à reconciliação proativa, que consiste na atualização da lista dos medicamentos em simultâneo com o médico e, ainda, à análise de discrepâncias dos medicamentos, a fim de detetar e corrigir qualquer incongruência.

A unidade de Ensaio clínicos ocupa-se do circuito dos medicamentos e produtos medicinais experimentais e auxiliares de estudo. Sob supervisão realizei a receção, armazenamento, controlo, devolução e dispensa dos medicamentos investigacionais, e tive a oportunidade de assistir a duas visitas de início, realizadas entre os farmacêuticos e o monitor do estudo, que marcam a ativação dum ensaio. Além disso, por realização da formação “ICH GCP E6 (R2)”, obtive o certificado das Boas Práticas Clínicas, exibido no [Anexo 1](#), que devem ser seguidas durante todo o ciclo do medicamento experimental.

Por último, o APF é o setor onde se procede à gestão de *stocks*, através da ferramenta *Kanban*, um cartão no qual consta o ponto de encomenda e a respetiva quantidade a encomendar. Neste setor, realiza-se a gestão de prazos de validade, a emissão de notas de encomenda e receção das mesmas, e a coordenação de empréstimos de medicamentos entre hospitais [3].

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Estabilidade do meropenem para perfusão intravenosa durante 24 horas

Contextualização:

O farmacêutico é considerado o especialista do medicamento e, como tal, é da sua responsabilidade manter o seu conhecimento científico atualizado, estar disponível e capacitado para pesquisar e responder a questões que possam surgir por parte de outros profissionais de saúde [4].

A estabilidade do meropenem para perfusão intravenosa durante 24 horas, foi uma dúvida que surgiu durante o meu período na DDDU, levantada por um enfermeiro da ULSSA. Foi-me solicitada a realização de uma breve pesquisa científica, relativa à viabilidade da administração de 6 g por perfusão contínua, a uma taxa de infusão de 20 mL/h, durante 24 horas, a fim de otimizar o tratamento dos doentes. Desta forma, achei oportuno aprofundar e desenvolver este tema, tendo em conta que esta classe de antibióticos se demonstra bastante instável em solução [7].

Desenvolvimento:

O meropenem é um antibiótico beta-lactâmico pertencente à classe dos carbapenemos, com ação contra bactérias Gram-positivo e Gram-negativo, mediante a inibição da síntese de componentes essenciais na formação da parede celular. É utilizado no tratamento de diversas doenças infecciosas, nomeadamente, pneumonia nosocomial, meningite bacteriana e infeções intra-abdominais e da pele. O esquema terapêutico é influenciado pelo tipo e grau da infeção e, geralmente, é administrado por perfusão intravenosa ao longo de 15 a 30 minutos ou por injeção de bólus intravenoso durante 5 minutos [8]. A sua atividade bactericida é otimizada por perfusão intravenosa, visto que assegura concentrações superiores à concentração mínima inibitória de forma mais prolongada, em comparação com a administração em bólus [7,9].

O intervalo de tempo da administração, a concentração, a temperatura e o tipo de diluente condicionam a capacidade que o meropenem tem para manter as suas características, influenciando assim a sua estabilidade em solução [9].

De modo a evitar concentrações subótimas, de acordo com as Farmacopeias Europeia e Americana, a estabilidade química e, consequentemente, a eficácia terapêutica dos antibióticos beta-lactâmicos é mantida quando a sua degradação não excede os 10%, ou seja, quando as suas concentrações não são inferiores a 90% relativamente à concentração inicial [7]. Um estudo realizado com 1 g de meropenem, diluído numa mistura de 20 mL de água e 50 mL de soro fisiológico, revelou que a concentração do antibiótico diminuiu para 90% após 7,4 horas a uma temperatura de 22°C e manteve estabilidade a 33°C durante apenas 5,7 horas. Além disso, foi

reportada uma alteração na coloração da solução de meropenem 7 horas após a preparação da solução a 33°C, já a 22°C, a mudança de cor foi detectada 12 horas após. A perturbação visual, evidenciada pela mudança de cor, impede a sua disponibilização aos doentes, visto que, normalmente, se encontra relacionada com a hidrólise do anel beta-lactâmico e, consequente formação de produtos de degradação. A metabolização dos compostos pode gerar toxicidade, ainda que não sejam conhecidos até ao momento metabolitos nocivos com risco clínico significativo [7,9]. As alterações químicas, físicas, a diminuição da potência e o potencial surgimento de toxicidade indicam a ausência de estabilidade às 24 horas [7].

Estes resultados são suportados pela informação do resumo das características do medicamento (RCM), que refere que a estabilidade do meropenem é mantida por 8 horas a temperatura não superior a 25°C [8]. Para soluções menos concentradas e condições de temperatura baixas a estabilidade aumenta, sendo ainda influenciada pelo próprio solvente utilizado na preparação do antibiótico [7,8]. A integridade da solução revela-se superior quando preparada por dissolução do meropenem em cloreto de sódio a 0,9%, em comparação com a glucose a 5% [8,9]. No que respeita à estabilidade microbiológica, o RCM recomenda que o medicamento seja utilizado de forma imediata após a reconstituição, sendo que para soluções preparadas com glucose a 5%, a administração deve ocorrer até 30 minutos após a diluição [8].

Uma pesquisa laboratorial recente realizada em infusores, que procuram simular uma administração real, aponta estabilidade na perfusão de 6 g durante o período de 24h em 240 mL de NaCl 0,9%, contudo, esta teria de ser infundida a 4,5°C, o que se torna perigoso e, dessa forma, inviável [10].

Com base no mencionado, uma infusão intravenosa de 6 g de meropenem administrada a uma taxa de infusão de 20 mL/h durante 24 horas, não é apoiada pelos dados recolhidos, no entanto, infusões sequenciais de 6, 8 ou mesmo 12 horas podem permitir atingir as concentrações alvo desejadas. Assim, para uma função renal preservada, sugere-se a realização diária de três infusões de 2 g de meropenem durante 8 horas à temperatura de 25°C [9].

Conclusão:

A estabilidade dos fármacos permite definir o seu prazo de utilização e está dependente da preservação dos parâmetros físicos, químicos, microbiológicos, toxicológicos e de eficácia terapêutica. Estas características são condicionadas pelo aumento da temperatura, decorrer do tempo, maior concentração da solução inicial e tipo de diluente [9].

Esta atividade revela que este tipo de intervenção é essencial para garantir a segurança e eficiência da prática clínica. Além disso, permitiu-me reconhecer a importância da colaboração dos farmacêuticos com outros profissionais, no esclarecimento de incertezas relativas às terapêuticas.

Atividade 2: Validação da prescrição médica da associação terapêutica de imipenem, cilastatina e relebactam (Recarbrio®)

Contextualização:

O aumento das resistências bacterianas é uma realidade já bem assente e cada vez mais preocupante em todo o mundo, condicionando as opções terapêuticas antibacterianas existentes e contribuindo, dessa forma, para a falha clínica. Em 2019, a nível global, foram registadas 1,27 milhões de mortes por infeções causadas por bactérias multirresistentes, o que revela que esta situação constitui um problema de saúde pública [11]. Os antibióticos devem ser utilizados de forma consciente e racional e, para tal, os tratamentos estabelecidos são alvo de diretrizes institucionais restritas, a fim de salvaguardar a suscetibilidade bacteriana [12].

Neste contexto, durante o meu estágio fui confrontada com uma prescrição médica menos frequente, resultante da associação dos seguintes três medicamentos: imipenem, cilastatina e relebactam. Esta combinação denominada Recarbrio® está sujeita a justificação médica, pelo que a sua dispensa é condicionada pela aprovação por parte dos serviços farmacêuticos. O pedido foi solicitado para tratamento de uma bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC), uma bactéria resistente a antibióticos pertencentes à classe dos carbapenemos, e cujas taxas de resistência em Portugal têm crescido de forma gradual [13]. Tendo em conta que o aumento da resistência da *K. pneumoniae* é bastante alarmante, esta atividade foi desenvolvida com o intuito de analisar se a justificação apresentada estava alinhada com as orientações aprovadas para o uso deste esquema terapêutico.

Desenvolvimento:

A *Klebsiella pneumoniae* é uma bactéria Gram-negativa, pertencente à família *Enterobacteriaceae*, responsável por causar infeções com elevadas taxas de mortalidade na comunidade e em ambiente hospitalar [14,15]. Isto porque a produção de enzimas designadas carbapenemases, favorece a crescente capacidade deste agente oportunista para resistir aos antibióticos da classe dos carbapenemos, utilizados como última linha [14].

De acordo com os dados recentes da ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*), há um agravamento da situação epidemiológica desde 2019, sendo que no ano de 2023 a nível europeu, 12,6% das estirpes eram resistentes a carbapenemos. Portugal encontra-se acima da média europeia, com uma taxa a rondar os 13,1% [13,15]. A associação ceftazidima/avibactam constitui uma das primeiras linhas para o tratamento de infeções causadas por bactérias produtoras de carbapenemases [12]. Outras opções incluem meropenem/vaborbactam, colistina, imipenem/cilastatina/relebactam, plazomicina, ceftolozano/tazobactam, entre outras [14].

O paciente em causa é do sexo masculino, tem 55 anos e foi diagnosticado com neutropenia febril e bacteriemia por KPC, resistente a carbapenemos e com sensibilidade somente a imipenem

e relebactam, segundo o teste de sensibilidade antimicrobiana. A prescrição compreendeu uma solução injetável de imipenem, cilastatina e relebactam administrada de 6 em 6 horas, na dosagem de 500+500+250 mg, respetivamente.

O imipenem é um antibiótico beta-lactâmico da classe dos carbapenemos, com elevada utilização desde a sua introdução no mercado em 1980. Consiste numa tienamicina semi-sintética, produzida pela bactéria filamentosa *Streptomyces cattleya*, com um largo espectro de ação [12,16]. Este composto liga-se às proteínas de ligação à penicilina das bactérias e inibe a ligação cruzada do peptidoglicano, impedindo, desta forma, a formação da parede celular [12,17]. É frequentemente administrado, juntamente com a cilastatina, no tratamento de infeções complicadas causadas por microrganismos resistentes a vários antibacterianos, devido à produção de beta-lactamases [12,16]. A cilastatina é usada concomitantemente com o objetivo de aumentar o tempo de semi-vida do imipenem, reduzindo a sua metabolização renal, por inibição competitiva e reversível da enzima responsável pela sua inativação precoce, a desidropeptidase I. O relebactam administrado de forma isolada não apresenta atividade bactericida, no entanto, potencia a eficácia antibacteriana dos antibióticos beta-lactâmicos. Assim, previne a degradação do imipenem, através da inibição das beta-lactamases do tipo A e C [12,18]. Este esquema foi submetido a vários estudos, de entre os quais o RESTORE IMI-1, um estudo de fase III, randomizado e duplo cego, que conseguiu provar a eficácia terapêutica da adição do relebactam ao antibiótico imipenem, face à associação do mesmo com a colistina. Já RESTORE IMI-2, revelou que este esquema é uma alternativa fiável e com leve superioridade sobre a terapia piperacilina/tazobactam [12,17].

Conforme o descrito no RCM e atendendo à situação clínica do paciente, o Recarbrio® está aprovado para o tratamento deste caso clínico, visto que se enquadra numa das três indicações para as quais pode ser prescrito, nomeadamente, o “tratamento de infeções causadas por organismos aeróbios Gram-negativo em adultos com opções de tratamento limitadas”. Relativamente à posologia, é recomendada a administração intravenosa de 500+500+250 mg de imipenem/cilastatina/relebactam, por se tratar de um doente com uma depuração da creatinina superior a 90 mL/min, durante 30 minutos, a cada 6 horas e por um período entre 5 e 14 dias [19].

Conclusão:

Esta atividade permitiu-me compreender a responsabilidade e a análise subjacente à validação de uma prescrição médica, efetuada pelos farmacêuticos hospitalares, diariamente. Além disso, contribuiu para melhorar o meu entendimento prático sobre o uso racional do medicamento, essencial para prevenir o desenvolvimento de resistências bacterianas e alcançar a eficácia terapêutica. De realçar, a necessidade crescente de produzir novos fármacos, devido à dificuldade encontrada em tratar infeções, como consequência da progressiva falta de suscetibilidade às opções antimicrobianas existentes [11,12].

Atividade 3: Desenvolvimento de uma formulação líquida oral de nifedipina para uso pediátrico

Contextualização:

A manipulação de medicamentos é uma prática enquadrada pela Portaria nº 594/2004, realizada nas farmácias comunitárias ou serviços farmacêuticos hospitalares, e que se revela fundamental no preenchimento de lacunas terapêuticas existentes, no que diz respeito aos medicamentos produzidos pela indústria farmacêutica [20]. Os medicamentos manipulados permitem uma abordagem personalizada da terapêutica, devido à necessidade de adaptação da dose, elaboração de uma forma farmacêutica e, ainda, manipulação da sua composição, nomeadamente no evitar de excipientes não tolerados, associação de substâncias ativas e modificação das características organoléticas [5]. Na minha passagem pelo setor da Farmacotecnia, fui desafiada a desenvolver uma formulação oral líquida de nifedipina, devido à ausência de uma forma farmacêutica comercializada adequada para uso pediátrico, bem como a elaborar a respetiva ficha de preparação, que pode ser consultada no [Anexo 2](#).

Desenvolvimento:

A hipertensão arterial é uma condição que tem aumentado consideravelmente na população pediátrica. De acordo com os dados do Serviço Nacional de Saúde do ano de 2023, a percentagem de jovens com idades compreendidas entre os 4 e os 18 anos diagnosticados com esta patologia varia entre 2,2% e 13% [21]. A nifedipina é um anti-hipertensor, da classe dos bloqueadores dos canais de cálcio, e antianginoso, utilizado no tratamento da hipertensão arterial e no controlo da angina de peito crónica estável [22]. A inibição dos canais de cálcio do tipo L dependentes da voltagem, ao nível do músculo liso vascular das arteríolas e das artérias coronárias, reduz o influxo de cálcio para as células durante a despolarização. Como resultado há um bloqueio da contração da musculatura lisa vascular, que causa dilatação dos vasos de resistência periféricos, reduz a resistência vascular arterial periférica e diminui a pressão arterial. Além disso, a dilatação das artérias coronárias contribui para o aumento do fornecimento de oxigénio ao coração, melhorando situações de angina [22,23].

Sabendo que foi prescrito uma dose de 1 mg de nifedipina a cada 6 horas e que, atualmente, apenas se encontram comercializados comprimidos de libertação prolongada de 20, 30 ou 60 mg, cujo uso pediátrico não está estabelecido, há a necessidade de desenvolver uma forma farmacêutica individualizada [24]. Por se tratar de uso pediátrico a escolha recaiu sobre a conceção de uma solução ou suspensão oral de 1mg/mL, uma vez que, segundo a Agência Europeia do Medicamento, são duas das formas farmacêuticas mais recomendadas para esta faixa etária [25].

A nifedipina apresenta-se como um pó amarelo, praticamente insolúvel e instável na água, o que me levou a excluir a água purificada como veículo da preparação [26,27]. As formulações pediátricas devem ser simples e conter um número reduzido de excipientes, em virtude da

imaturidade dos sistemas e órgãos das crianças, de modo a minimizar o risco de toxicidade para as mesmas [24].

Um estudo realizado confirmou a estabilidade de uma solução oral de nifedipina, preparada com glicerina e polietilenoglicol 400 (PEG 400), o que me motivou a explorar a possibilidade de escolha destas matérias-primas [27]. A glicerina é um excipiente amplamente utilizado na preparação de soluções orais, sendo que na concentração escolhida funciona como co-solvente e possui também ação humectante, conservante e até edulcorante, pelo seu paladar doce [28]. O PEG 400 atua como veículo hidrófilo da formulação para dissolução ou suspensão do princípio ativo, dependendo da sua solubilidade [28]. Dado que a nifedipina, na concentração de 1 mg/mL, é solúvel no PEG 400, a formulação desenvolvida consiste numa solução oral que deve apresentar um aspeto homogêneo, coloração amarelada, e odor e sabor a banana, como resultado da adição de essência de banana para a melhoria das características organoléticas [29]. A ausência de água na formulação limita a disponibilidade para a proliferação microbiana e evita a necessidade de incorporação de conservantes adicionais, cujo uso em pediatria deve ser feito de forma cautelosa e restrita [24].

A solução de nifedipina é fotossensível e, por isso, deve ser armazenada em frasco bem fechado de vidro âmbar, a fim de proteger a preparação da exposição à luz e evitar a sua degradação num derivado da nitrosofenilpiridina [25,26]. De acordo com o Formulário Galénico Português, a preparação pode ser utilizada por um período máximo de 30 dias e deve ser conservada em ambiente refrigerado, a uma temperatura entre os 2 e 8°C [30]. O pH é um parâmetro determinante na estabilidade química e farmacodinâmica da solução extemporânea, pelo que é um dos ensaios de verificação a realizar. Dados da pesquisa mencionada anteriormente revelam menor degradação da solução de nifedipina a pH mais baixo (1,4 e 4,4), por comparação com o pH alcalino de 12,3 [27]. No entanto, a fim de prevenir fenómenos irritativos e, tendo em consideração os valores de referência descritos no Formulário Galénico Português para uma suspensão de nifedipina, a especificação de pH da solução é estabelecida entre 4 e 6 [30].

Conclusão:

Esta atividade consciencializou-me de que, no desenvolvimento de uma formulação, o farmacêutico deve atender às características e especificidade de cada doente, detalhar o modo de preparação do medicamento manipulado e estabelecer o prazo de utilização, condições de armazenamento e conservação [5]. É ainda responsável pela aprovação ou rejeição da preparação, perante avaliação da conformidade dos resultados dos ensaios com as respetivas especificações estabelecidas, que, no que respeita a formulações líquidas orais, inclui a verificação da quantidade, pH, aspeto, odor, cor e sabor [30].

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

No dia 11 de março dei seguimento ao estágio curricular em farmácia comunitária na Farmácia do Marco, que completei a 15 de julho. Durante este período fui acompanhada e orientada pela Dra. Carla Guedes.

A Farmácia do Marco foi transferida, remodelada e reorganizada em 2013, pelo que, atualmente, se encontra localizada na Rua Amália Rodrigues nº 133, no centro da cidade de Marco de Canaveses, e sob a chefia do Diretor técnico Dr. Luís Rocha. A sua equipa é formada por 9 profissionais, das quais 4 farmacêuticas, 2 técnicas de farmácia, 2 técnicas auxiliares de farmácia e uma administrativa. Além disso, conta ainda com os serviços de uma nutricionista e de uma podologista, que realizam atendimentos personalizados em gabinete privado e apropriado, em dias estipulados, e com uma funcionária de limpeza, que assegura a higienização e a desinfecção diária da farmácia. Em virtude da excelente localização e acessibilidade, a farmácia do Marco possui uma elevada afluência, que abrange todas as faixas etárias. O funcionamento deste estabelecimento de saúde inicia, maioritariamente, às 8:30h e encerra às 22:00h, com exceção dos dias em que opera à noite, proporcionando atendimento durante as 24h.

A farmácia do Marco tem uma ampla gama de produtos de saúde que incluem medicamentos humanos sujeitos e não sujeitos a receita médica, produtos e medicamentos de uso veterinário, dermocosmética, alimentação e artigos de cuidado infantil, suplementos alimentares e vitamínicos bem como produtos de podologia, ortopedia, higiene oral, entre outros. Além do mais, é realizada a administração de vacinas e injetáveis pelos farmacêuticos capacitados e, ainda, a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, de entre os quais, a pressão arterial e a glicemia.

No que concerne ao espaço, a farmácia do Marco tem uma ampla área que compreende uma zona de exposição de produtos, uma zona de atendimento com 5 balcões, 2 gabinetes, o setor de *backoffice*, uma sala destinada a guardar os pertences e vestuário da equipa e um quarto utilizado durante o período de funcionamento noturno. No segundo piso, tem lugar o armazém de medicamentos e produtos, o gabinete de administração e um local reservado para refeições.

Deste modo, o ambiente acolhedor e bem equipado da farmácia do Marco, reúne todas as condições para a dispensa de medicamentos, aconselhamento e prestação de serviços de saúde à comunidade.

2-Cronograma e a sua explicação

No dia 11 de Março apresentei-me na farmácia, tendo-me sido apresentado o espaço e feito um esclarecimento relativamente ao funcionamento e funções do estabelecimento farmacêutico. A partir desse momento, todas as operações e atividades realizadas durante o estágio curricular encontram-se descritas na Tabela 2.

Tabela 2. Cronograma do plano de estágio em farmácia comunitária.

	Março	Abril	Maio	Junho	Julho
Receção e verificação de encomendas					
Armazenamento de medicamentos e produtos					
Organização de expositores e lineares					
Controlo de stocks e validade					
Gestão de reservas					
Processamento de devoluções					
Observação de atendimento					
Atendimento com supervisão					
Atendimento autónomo					
Observação da administração de vacinas e injetáveis					
Medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos					
Formações					
Processamento do receituário e faturação					
Sessões de sensibilização					
Rastreio da pressão arterial e glicemia					

-  Operações/ atividades realizadas
-  Operações/ atividades não realizadas

As primeiras semanas do estágio passaram sobretudo pelo *backoffice*, onde comecei por realizar a receção e verificação de encomendas, inicialmente com supervisão e, posteriormente, de forma autónoma. As encomendas são efetuadas por pedido instantâneo, diário ou via verde no *software* Sifarma®, o programa informático de gestão de farmácias comunitárias. As encomendas diárias são realizadas atendendo aos produtos que estão em rutura, ao fornecedor, às estatísticas de vendas, aos descontos e bonificações. Já durante a receção das encomendas é necessário conferir as quantidades pedidas e rececionadas, os prazos de validade, o local de armazenamento, os descontos e o preço ao público, e proceder à separação das reservas, que são ainda divididas consoante estarem ou não faturadas. Além disso, efetuei devoluções de produtos pedidos por engano, com embalagem danificada ou de validade curta.

Desde o princípio procedi ao abastecimento do sistema automatizado de dispensa de medicamentos, ao armazenamento dos medicamentos, produtos de saúde e cosmética bem como à organização dos expositores e lineares. Estas atividades foram fundamentais para conhecimento da disposição do espaço da farmácia, para me familiarizar com os produtos mais comercializados e para reconhecimento das embalagens e nomes comerciais. O armazenamento é realizado tendo por base a questão dos prazos de validade, o mesmo acontece na comercialização, ou seja, artigos com validades mais curtas são vendidos primeiro que aqueles que têm validades posteriores. Neste sentido, o controlo e atualização das datas de expiração é uma prática obrigatória, e que executei com bastante regularidade durante todo o estágio. Procedi ainda à organização, verificação e processamento mensal do receituário, e pude também assistir à operação do sistema de faturação.

O contacto mais próximo com os utentes teve início com a observação de atendimentos, onde aprendi as funcionalidades da área do atendimento do Sifarma®, compreendi a postura a ter ao balcão, a forma de comunicar e aconselhar e os passos a realizar para um atendimento correto e completo. Simultaneamente, comecei a observar a administração de vacinas e injetáveis e a proceder à medição dos parâmetros bioquímicos e fisiológicos. Numa fase seguinte, passei a atender os utentes com supervisão e, mais tarde, de forma autónoma.

Durante todo o período de estágio assisti a formações internas, promovidas por delegados que representam diversas entidades comerciais, nomeadamente, Aptamil®, Papillon®, Bioderma® e Elgydium®, que contribuíram para a ampliação e aprofundamento do meu conhecimento sobre os mais variados temas na área da saúde.

No último mês, tive a oportunidade de realizar duas sessões de sensibilização, a primeira incidiu na “Importância da proteção solar” e foi promovida num infantário, já a segunda decorreu numa colónia de férias, cujo tema desenvolvido foi “Jogar em segurança”. Estes projetos permitiram-me aproximar e contactar com o público mais jovem, reforçando o papel dos farmacêuticos no aconselhamento e consciencialização de todas as faixas etárias.

Por fim, terminei o estágio com a realização de um rastreio de pressão arterial e glicemia, que contribuiu para o desenvolvimento da Atividade 3 “Saúde Cardiovascular: Rastreio da pressão arterial e glicemia na comunidade”, uma iniciativa que fortaleceu a relação farmacêutico-paciente e contribuiu para a promoção da saúde na comunidade.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Sensibilização para a vacinação contra o Papilomavírus humano (HPV)

Contextualização:

O Papilomavírus humano (HPV) é um vírus de DNA circular de cadeia dupla, sem invólucro e pertencente à família *Papillomaviridae* [31]. Este invade os epitélios cutâneos e mucosos, apresentando maior tropismo para o trato anogenital e aerodigestivo superior, onde infeta as células estaminais basais. Após invasão, o HPV apropria-se da maquinaria celular do hospedeiro para assegurar a sua replicação e propagação [31,32]. A transmissão ocorre fundamentalmente por via sexual, especialmente nos 10 primeiros anos após início da atividade sexual, pelo que a população mais jovem, entre os 15 e 25 anos de idade, é a mais afetada [33]. A infeção pode ser autolimitada, ou seja, resolvida autonomamente pelo nosso sistema imunitário, podendo nem manifestar sinais e sintomas. Por outro lado, a doença pode evoluir para formas mais graves como cancro do colo do útero, da vulva, da vagina, ânus, entre outros. O cancro do colo do útero é uma das complicações mais comuns causada pelo HPV, que foi identificado em mais de 90% dos casos como o agente causador deste tipo de cancro [32–35].

Atualmente, não é conhecido tratamento para a erradicação completa do HPV, pelo que a vacinação constitui um fator determinante na prevenção contra este vírus [32,33]. Neste contexto, elaborei um folheto informativo, que consta no [Anexo 3](#), que visa informar e divulgar a importância da vacinação contra o HPV.

Desenvolvimento:

Estão identificados até ao momento mais de 200 genótipos de HPV, devido a diferenças nos nucleótidos do gene que codifica a proteína L1 da cápside do vírus [36]. Destes, mais de 40 provocam infeções persistentes a nível do trato genital que, muitas vezes, culminam no desenvolvimento do cancro do colo do útero, o segundo mais comum entre as mulheres na Europa. Os tipos de HPV podem ser divididos em vírus de baixo risco, como os tipos 6 e 11, responsáveis por 90% das verrugas ou condilomas genitais, e vírus de alto risco, onde se incluem 15 serotipos, sendo os tipos 16 e 18 os principais causadores das lesões pré-cancerígenas e cancerígenas [33,36]. Segundo a ECDC, a elevada incidência do vírus conduz a 33 000 casos anuais de cancro do colo do útero e a mortalidade igualmente alarmante (15 000 mortes), daí a importância da vacinação [37,38]. Atendendo ao facto de a vacina ser profilática, deve ser administrada precocemente, ou seja, antes do estabelecimento de um potencial contacto com o vírus, que pode ocorrer com o início da atividade sexual [33].

Neste sentido, em Portugal a vacina contra o HPV está incluída no Programa Nacional de Vacinação, sendo desta forma, gratuita e recomendada a sua administração a raparigas aos 10 anos

de idade, em esquema de duas doses, com intervalo de 6 meses entre as administrações. Somente em 2020, o plano foi alargado, passando a abranger também os rapazes na mesma faixa etária [33]. A Gardasil® 9 é a vacina atualmente recomendada pelas entidades de saúde nacionais e internacionais, tendo autorização para comercialização no mercado europeu desde junho de 2015 [36,39]. No entanto, foi incluída no Programa Nacional de Vacinação somente em janeiro de 2017, substituindo a Gardasil® quadrivalente [36]. A Gardasil® quadrivalente confere proteção contra os tipos 6,11,16 e 18, já a Gardasil® 9 além destes quatro, protege também contra os tipos 31, 33,45, 52 e 58, considerados de alto risco pela *International Agency for Research on Cancer* [31,36].

A vacina é composta por partículas que mimetizam o vírus, através da presença das proteínas L1, típicas da cápside do HPV. Estas proteínas são produzidas pelas leveduras *Saccharomyces cerevisiae* através da técnica de DNA recombinante. Desta forma, a vacinação promove a produção de anticorpos contra as proteínas L1, induzindo uma resposta mais rápida por parte do sistema imunitário em caso de infecção real pelo HPV [35,39]. Foram realizadas várias pesquisas clínicas para avaliar a segurança e eficácia da vacina nonavalente, de entre os quais o estudo principal denominado Protocolo 001, realizado em mais de 14000 mulheres entre os 16 e os 26 anos. Este estudo revelou uma imunogenicidade semelhante à vacina quadrivalente no que respeita aos tipos 6, 11, 16 e 18 e uma proteção adicional contra os tipos 31, 33, 45, 52 e 58. Os Protocolos 002 e 003 garantiram a proteção dos indivíduos do sexo feminino e masculino dos 9 aos 26 anos, já o Protocolo 006 revelou o sucesso da Gardasil® 9 em mulheres até aos 26 anos, previamente vacinadas com a vacina quadrivalente [35,36,39]. Para idades entre os 26 e 45 anos, a vacinação deve ser analisada caso a caso, juntamente com o médico, sendo benéfica especialmente para situações de risco acrescido de exposição ao vírus, indivíduos não imunizados e que ainda não iniciaram a atividade sexual [40]. A vacinação é apenas gratuita quando iniciada até aos 17 anos, para idades superiores, a vacina encontra-se disponível para venda e administração em farmácias comunitárias [41]. A Gardasil® 9 é administrada por via intramuscular podendo ocorrer dor, inchaço e vermelhidão no local da injeção. Outros efeitos adversos menores incluem dores de cabeça, febre, cansaço e náuseas. Apesar da boa tolerância clínica, a vacinação não é recomendada durante a gravidez em virtude da escassa evidência atual [35,40].

Conclusão:

A vacinação contra o HPV assume um papel fundamental em termos de saúde pública, uma vez que reduz a incidência de cancros e lesões anogenitais, em particular do cancro do colo do útero. Desta forma, esta atividade permitiu-me reconhecer a importância do farmacêutico na transmissão e esclarecimento de dúvidas bem como na sensibilização para a vacinação, neste caso contra o vírus do papiloma humano.

Atividade 2: Isotretinoína no tratamento da acne: efeitos adversos e cuidados a ter

Contextualização:

A *Acne Vulgaris* é uma doença inflamatória crônica da pele, que se caracteriza pela obstrução e inflamação dos folículos pilosos e das respectivas glândulas sebáceas [42,43]. Como resultado são geradas lesões duradouras que afetam especialmente a face, mas também outras áreas de elevada densidade de glândulas sebáceas como o pescoço, os ombros, as costas e a região do peito. Esta é a oitava condição dermatológica com maior incidência no mundo, com uma percentagem à volta dos 9,4%, e que afeta a maioria dos adolescentes [44]. Porém, a população adulta, sobretudo do sexo feminino, e mesmo as crianças e recém-nascidos podem ser alvo desta doença [42].

A obstrução dos poros, por acúmulo de células mortas resultante de uma hiperqueratinização folicular e por aumento da produção de sebo, leva à formação dos comedões fechados, também designados de pontos brancos. Caso o bloqueio não seja completo, o oxigénio do ar oxida a melanina e os lípidos do sebo promovendo a formação dos pontos negros ou comedões abertos. A colonização e proliferação em excesso da bactéria *Cutibacterium acnes*, presente naturalmente na pele, ativa o sistema imunitário que desencadeia uma resposta de defesa, originando lesões inflamatórias denominadas pápulas, pústulas, nódulos e quistos [42,45]. Este problema de pele pode ter uma resolução natural com o avançar do tempo, no entanto, pode ser necessária intervenção terapêutica em casos mais severos, a fim de se evitar complicações e cicatrizes permanentes [42].

Desenvolvimento:

Os tratamentos tópicos principalmente à base de retinoides são a primeira escolha para tratamento da acne. Todavia, em caso de insucesso terapêutico ou de situações graves, que revelam manifestações inflamatórias e risco de sequelas, a terapia sistémica assume um papel essencial. A antibioterapia e o tratamento hormonal oral são duas opções comumente usadas, mas a eficácia e ampla ação da isotretinoína fazem com que esta se destaque perante as outras terapias [45]. A isotretinoína é uma pequena molécula pertencente à classe dos retinoides, que deriva da vitamina A e atua por múltiplas vias [46]. Neste sentido, diminui a atividade e o tamanho das glândulas sebáceas, reduzindo a produção de sebo, o que, consequentemente, prejudica a colonização pela bactéria *Cutibacterium acnes*. Além disso, evita a hiperqueratinização e possui uma ação anti-inflamatória [45,46]. Estão descritos inúmeros efeitos adversos, motivo pelo qual o tratamento deve ser prescrito pelo médico, limitado no tempo (16-24 semanas), desaconselhado a menores de 12 anos, alvo de monitorização e deve ser acompanhado por alguns cuidados adicionais [47].

Está demonstrado que a isotretinoína é teratogénica, podendo causar defeitos congénitos e provocar a morte do feto, por conseguinte, está contraindicada na gravidez ou em mulheres que pretendam engravidar num futuro próximo. Antes e após a toma deste medicamento é necessário garantir que a paciente não está grávida, é também obrigatória a utilização de um método contraceptivo independente do utilizador ou de dois dependentes do mesmo, no mês antes, no decorrer e no mês subsequente ao tratamento [47,48].

Um dos efeitos adversos mais reportado é a secura labial, ocular e da pele, sendo essencial a aplicação de batons, colírios e cremes hidratantes. São igualmente frequentes, a xerostomia e os episódios de hemorragias nasais, motivados pela secura das mucosas. Evitar a exposição ao sol e colocar protetor solar na área afetada são dois cuidados indispensáveis, face ao aumento da sensibilidade da pele. De referir a possibilidade de ocorrer uma exacerbação das lesões e inflamações cutâneas nas primeiras semanas da terapêutica [44,47,48].

O sistema musculoesquelético também pode ser afetado, com manifestações ligeiras de dor e rigidez muscular e articular, sobretudo a nível lombar, ou perturbações mais preocupantes, como miopatias e, em casos mais raros, rabdomiólise. É necessária uma monitorização atenta dos sintomas e dos marcadores de lesão muscular, nomeadamente, dos níveis de creatina quinase no sangue, de modo a evitar a progressão do problema e descontinuar o tratamento se assim se justificar. A toma de anti-inflamatórios pode ajudar a controlar a mialgia e artralgia [44,49].

São detetados frequentemente desvios no perfil lipídico e hepático, caracterizados respetivamente, pelo aumento dos níveis de triglicéridos e colesterol total, e elevação das enzimas hepáticas. Alterações hematológicas podem igualmente suceder como anemia, leucopenia, trombocitose ou, por outro lado, trombocitopenia. No entanto, todos estes valores tendem a normalizar após cessar o tratamento [44,50]. Outras reações indesejadas incluem cefaleias, prurido e afinamento capilar, e muito esporadicamente, visão turva, perturbações da saúde mental e distúrbios gastrointestinais [47,49].

Conclusão:

Apesar desta patologia não ter grande gravidade, pode ter implicações na autoestima e no modo de viver dos afetados, na maioria das vezes jovens, tornando-os suscetíveis ao desenvolvimento de distúrbios do foro psicológico. Com esta atividade compreendi que a isotretinoína é dos medicamentos mais eficazes na remissão das lesões cutâneas características da acne, contudo, os efeitos adversos são o maior obstáculo deste tratamento. Ganhei consciência das complicações que podem surgir, das precauções a ter bem como dos cuidados necessários para combater e amenizar os eventos adversos, informações importantes que devem ser transmitidas pelo farmacêutico. A procura de alternativas mais seguras e de igual forma eficientes, deve ser um dos objetivos da investigação científica contemporânea.

Atividade 3: Saúde Cardiovascular: Rastreio da pressão arterial e glicemia na comunidade

Contextualização:

As doenças cardiovasculares abrangem as patologias associadas ao coração e vasos sanguíneos e constituem, desde há um longo período, a principal causa de morte em todo o globo [51]. A organização mundial de saúde regista anualmente quase 18 000 mortes relacionadas com as doenças cardiovasculares, um número dramático, mas que pode ser amenizado através da adoção de medidas preventivas, do controlo e acompanhamento constante dos fatores de risco [52,53]. A hipertensão arterial e os elevados níveis de glucose no sangue são duas das condições que predispõe o indivíduo ao desenvolvimento de distúrbios cardiovasculares. No entanto, tanto a pressão arterial como a glicemia são dois parâmetros biológicos facilmente vigiáveis, e cuja deteção precoce de alterações e respetiva intervenção permitem reduzir o risco cardiovascular [51,53].

Neste sentido, foi promovido na farmácia do Marco um rastreio de pressão arterial e glicemia, que contou com a participação de 37 utentes entre os 17 e os 87 anos. Esta iniciativa teve como propósito a identificação precoce destes fatores de risco na população e aconselhamento subsequente, de modo a poder evitar-se complicações cardiovasculares futuras.

Desenvolvimento:

Para a avaliação da pressão arterial é necessário a medição de dois valores: a pressão sistólica e a pressão diastólica, que correspondem, respetivamente, à força que o sangue exerce nas paredes das artérias durante o período de contração (sístole) e relaxamento (diástole) do coração [54]. Contudo, a sua mensuração requer a utilização de instrumentos adequados e precisos e o cumprimento de diretrizes, que assegurem uma leitura exata e confiável [55]. Nas orientações mais recentes emitidas pela *European Society of Hypertension* em 2021, encontram-se disponíveis listas *online* atualizadas dos aparelhos validados internacionalmente e recomendações que garantem credibilidade nas medições [55]. A pressão arterial a 120-129 mmHg e 80-84 mmHg é considerada “normal”, valores abaixo enquadram-se na classificação “ótima”, enquanto acima estão descritas quatro categorias: pressão arterial “normal a alta” e “hipertensão grau 1, 2 e 3” [56]. O diagnóstico de hipertensão não pode ser concluído pela obtenção de valores elevados nas medições consecutivas realizadas numa única consulta clínica, devido à baixa reprodutibilidade dos resultados e possível sobrestimação por efeito da “síndrome da bata branca” [55].

Os resultados obtidos permitem afirmar que, de uma forma geral, a pressão arterial dos indivíduos que participaram no rastreio, se encontra dentro da normalidade. Os participantes com valores acima dos 140 mmHg na pressão sistólica e, que se fizeram acompanhar por números igualmente elevados de pressão diastólica, foram aconselhados a monitorizar com maior frequência a pressão arterial, a manter um estilo de vida saudável, nomeadamente, através do cuidado com os hábitos diários, a alimentação e a prática de atividade física [21]. A pressão acima

do limite pode ter-se devido a situações pontuais de maior stress, consumo de café ou tabaco e, até mesmo, a alguma atividade motora recente, por desconhecimento da realização do rastreio [55]. Contudo, foi ainda recomendada a consulta de um médico em caso de sintomatologia característica de hipertensão como dor no peito, dificuldade respiratória, dores de cabeça e tonturas [21].

A diabetes *mellitus* foi outra patologia que se procurou rastrear face à crescente incidência, que alcançou as 830 milhões de pessoas no mundo em 2022, além de que contribuiu em 11% para as mortes registadas em 2021 por problemas cardiovasculares [57]. Este distúrbio metabólico caracteriza-se por níveis elevados de glucose no sangue, hiperglicemia, e pode ser distinguido consoante a origem, fundamentalmente, em três tipos: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 e diabetes gestacional [58]. Na diabetes tipo 2 há uma produção insuficiente de insulina ou resistência à ação da mesma, que surge, sobretudo, como consequência da prática de um estilo de vida pouco saudável. É o tipo de diabetes mais facilmente evitado através da adoção de hábitos saudáveis e da monitorização da glicemia, tal como proporcionado no rastreio realizado à comunidade [58,59].

A determinação foi efetuada pelo teste da glicemia capilar, que envolve a leitura num glicosímetro de uma tira teste, contendo uma pequena amostra de sangue do utente, obtida através de uma pequena picada no dedo [60]. Conforme especificado pela *American Diabetes Association*, um indivíduo saudável deve apresentar uma glicemia em jejum inferior a 100 mg/dL, e um valor superior a 126 mg/dL estabelece um diagnóstico de diabetes. A média dos utentes encaixa-os na faixa dos pré-diabetes (100-125 mg/dL), porém nenhum se encontrava em jejum, invalidando os critérios acima mencionados [61]. A mesma associação refere que valores de glicemia ocasionais, ou seja, obtidos na ausência de jejum, acima dos 200 mg/dL associados a sintomas como polidipsia, visão turva, micção frequente e cansaço é suficiente para estabelecer igualmente o diagnóstico da diabetes [59,61]. Além disso, o valor limite, segundo algumas recomendações, para os níveis de glucose 2 horas após refeição é de 140 mg/dL. Com base nestes critérios e, atendendo ao facto de os valores obtidos terem sido maioritariamente inferiores a 140 mg/dL, concluímos que, globalmente, os resultados foram positivos, salvo pequenas exceções, sobretudo, de pessoas já diagnosticadas com diabetes tipo 2 [62].

Conclusão:

O rastreio foi realizado com sucesso, na medida em que as pessoas se mostraram participativas, reconheceram a importância da atividade e a necessidade de se criar, com maior frequência, iniciativas como esta. O desconhecimento por parte dos utentes acerca da realização do rastreio foi uma limitação, na medida em que não foram cumpridos alguns requisitos importantes, especialmente no rastreio da diabetes, pois os participantes não se encontravam em jejum. Todavia, permitiu-me aperfeiçoar a minha forma de comunicar pela maior proximidade que

tive com os utentes, ouvir e esclarecer as suas dúvidas e aconselhar de forma individualizada, com vista a salvaguardar a saúde cardiovascular da comunidade local.

PARTE 2. Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Uso de antidepressivos no tratamento da depressão nas crianças e adolescentes

Introdução

A prevalência dos distúrbios de foro mental tem aumentado de forma preocupante ao longo dos anos, sendo a depressão uma das doenças com maior incidência e impacto no modo de vida das pessoas. Portugal não é exceção, segundo o descrito no relatório do Conselho Nacional de Saúde de 2019, apresenta percentagens próximas dos 22,9% [63]. Neste contexto, estima-se que cerca de 280 milhões de pessoas em todo mundo sofram de transtorno depressivo, abrangendo todas as faixas etárias, incluindo a infância e adolescência [64]. Conforme o relatado pela Organização Mundial de Saúde, em 7 jovens entre os 10 e 19 anos pelo menos 1 sofre de problemas mentais, onde a depressão, juntamente com a ansiedade, se destacam negativamente. Analisando por grupo etário, 1,4% das crianças dos 10 aos 14 anos têm depressão, já os adolescentes entre os 15 e 19 anos, apresentam uma percentagem superior a rondar os 3,5% [65].

A depressão pode ter grande impacto no bem-estar futuro, ocupando a 4ª posição no que respeita a problemas de saúde mais associados à perda de capacidade [63,65]. Desta forma, a ausência de tratamento aumenta o risco de suicídio, uso indevido de substâncias e persistência da doença na vida adulta [66]. Em termos de abordagem terapêutica é recomendado iniciar com psicoterapia e, em caso de persistência do quadro depressivo, combinar com o uso de medicação [67]. No entanto, o uso de antidepressivos em crianças e adolescentes não é consensual, devendo ser indicado exclusivamente em casos de depressão moderada a grave, que exhibe uma prevalência de 18,9%. Sabendo que depressão leve a grave tem uma taxa de 21,3%, depreende-se que cerca de 2,4% dos jovens tenham depressão leve a moderada, já a depressão grave ocorre em 3,7% [66].

Depressão

O transtorno depressivo maior (TDM) é um distúrbio psicológico caracterizado por alterações humorais, comportamentais e cognitivas, que levam o indivíduo a um estado de desânimo, desinteresse e isolamento [68,69]. No Manual Diagnóstico e Estatístico de Perturbações

Mentais são definidos critérios de diagnóstico do TDM, que se encontram resumidos na Figura 1 [70]. Para a avaliação da gravidade da doença nas crianças e adolescentes existem escalas clínicas, sendo a Escala de Avaliação da Depressão Infantil uma das mais utilizadas [71].

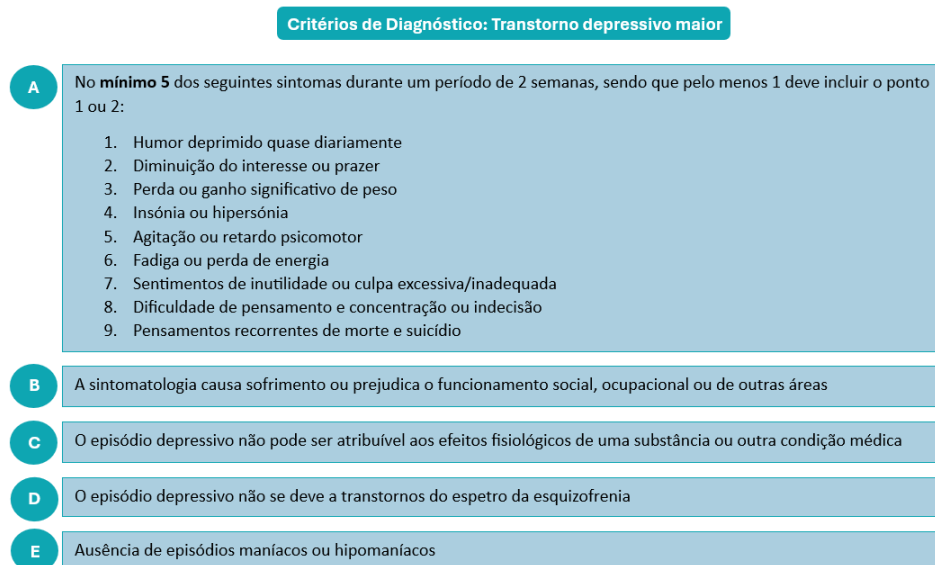


Figura 1. Critérios de diagnóstico do transtorno depressivo maior descritos no Manual Diagnóstico e Estatístico de Perturbações Mentais (adaptado [70]).

Fisiopatologia da Depressão

A origem desta patologia é complexa, visto que pode ter por base fatores genéticos, biológicos, psicológicos e sociais.

A. Fatores genéticos

Há fatores genéticos que parecem predispor os indivíduos ao desenvolvimento do TDM, contribuindo em cerca de 31 a 42% para o risco de desenvolver a doença [72]. Estudos realizados em famílias e gêmeos suportam a hereditariedade da depressão, sobretudo nas idades mais jovens, confirmando que a probabilidade de os filhos de pais com depressão virem a desenvolver a mesma doença é superior face à dos filhos de progenitores saudáveis [73,74]. Contudo, perante a multiplicidade deste distúrbio e influência acrescida dos fatores ambientais, o papel da genética não é claro e não estão identificados, até ao momento, os genes que podem estar envolvidos no processo patológico [72,73].

B. Mecanismos biológicos da depressão

A investigação científica permitiu identificar várias alterações fisiológicas, sobretudo neurológicas, que parecem contribuir para a patogénese do TDM.

1. Desregulação da Neurotransmissão

O sistema monoaminérgico é um sistema de transmissão de informação entre neurónios, responsável pela regulação de comportamentos, emoções e funções cognitivas. A sua desregulação representa uma das principais causas para o surgimento do distúrbio depressivo. Este sistema de neurotransmissão inclui os circuitos dopaminérgico, noradrenérgico e serotoninérgico, com ações específicas no corpo humano. Como tal, após um estímulo, o neurónio pré-sináptico liberta o correspondente neurotransmissor na fenda sináptica, que se liga ao recetor correspondente no neurónio pós-sináptico, sendo desta forma, produzida uma resposta [68,72]. A dopamina é um neurotransmissor que controla a cognição, a sensação de recompensa, prazer e motivação [75]. O circuito noradrenérgico abrange diversas áreas cerebrais controlando a atenção, a regulação humoral e o comportamento social. O mesmo sucede com a serotonina que assume o controlo do apetite, dos ritmos biológicos, das emoções, da memória e da aprendizagem [68]. Evidências sugerem que os indivíduos com depressão apresentam níveis reduzidos das monoaminas a nível da fenda sináptica (figura 2) ou disfunções nos recetores e transportadores, pelo que a comunicação neuronal dificultada culmina na sintomatologia típica deste transtorno [68,75,76].

O glutamato e o GABA são também dois neurotransmissores, excitatório e inibitório, respetivamente, com influência nas ações cerebrais. Estudos revelam níveis elevados de glutamato e, por outro lado, níveis reduzidos de GABA em indivíduos com depressão. O desequilíbrio entre a excitação e a inibição também parece contribuir para a explicação da etiologia deste transtorno mental [72].

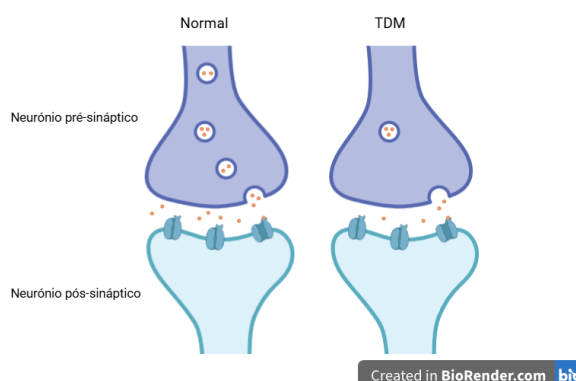


Figura 2. Diferenças na transmissão sináptica monoaminérgica em estado normal e depressivo (adaptado [76]). Criado em BioRender.com.

2. Hiperexcitabilidade do Eixo Hipotálamo-hipofisário-adrenal

A infância e a adolescência são duas fases de vida com grandes mudanças e adaptações, capazes de gerar nos jovens um estado de grande stress. Evidências revelam que o stress estimula o hipotálamo a libertar a hormona libertadora de corticotrofina, que por sua vez atua a nível da hipófise e desencadeia a produção da hormona adrenocorticotrófica. Como resultado as glândulas

suprarrenais produzem glucocorticoides, sobretudo o cortisol, que prepara o corpo para reagir ao stress e exerce *feedback* negativo sobre o eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal. Nos casos de TDM este eixo encontra-se hiperestimulado, com níveis elevados de cortisol, que perturbam diversas funções cerebrais [72,73].

3. Perturbação do Metabolismo dos Fatores Neurotróficos

A nível cerebral são expressas neurotrofinas, responsáveis pelo crescimento, diferenciação e proliferação das células neuronais [72,73]. Pesquisas revelam níveis reduzidos destas proteínas, principalmente do fator neurotrófico derivado do cérebro, em indivíduos com TDM, um fator implicado na neurogénese e plasticidade neuronal [68]. Assim, a diminuição deste fator, sobretudo na região do córtex pré-frontal e hipocampo, perturba a transmissão sináptica e promove atrofia e perda de neurónios envolvidos na regulação da cognição, memória e controlo das emoções [68,72].

4. Neuroinflamação

Situações de stress, infeções e, até mesmo, perturbações do bem-estar psicológico induzem a ativação da via do NF-κB, envolvida diretamente na indução do processo inflamatório. De facto, pacientes diagnosticados com TDM exibem níveis aumentados das citocinas pró-inflamatórias, sugerindo que estas moléculas podem estar envolvidas na fisiopatologia da depressão, essencialmente através de duas vias. Na primeira, a estimulação da enzima indoleamina 2,3-dioxigenase leva à produção de dois compostos nocivos: 3-hidroxiquinurenina e ácido quinolínico, que promovem a hiperexcitabilidade neuronal por ativação dos recetores de glutamato. Além disso, sendo o precursor destes compostos o triptofano, este encontra-se menos disponível para ser convertido em serotonina, desregulando a neurotransmissão serotoninérgica. A segunda via encontra-se precisamente relacionada com o sistema monoaminérgico, por bloqueio da síntese de neurotransmissores, motivada pela oxidação e, consequente degradação da tetrahydrobiopterina, uma enzima chave na produção das monoaminas [68,72].

C. Determinantes sociais e psicológicos

As vivências, experiências e acontecimentos que decorrem durante a fase infantojuvenil condicionam a saúde mental das crianças e adolescentes, podendo contribuir de forma preponderante para a progressão do distúrbio depressivo. No que concerne à infância, algumas situações desencadeantes incluem a separação dos pais, o *bullying*, a educação rígida, a morte de um familiar, a falta de suporte, entre outros. Na adolescência para além do mencionado, a pressão social, a preocupação com o futuro, os problemas financeiros, o abuso sexual, a crise de identidade,

a influência das redes sociais, as decepções e conflitos amorosos são também fortes fatores de risco para a depressão nesta fase [53,62].

Eficácia dos antidepressivos no tratamento do TDM na infância e adolescência

Com o crescente aumento da incidência do TDM na população mais jovem, aumenta também a procura de opções terapêuticas eficazes e seguras para esta faixa etária. No entanto, o impacto terapêutico dos antidepressivos não está plenamente estabelecido, devido à inconsistência dos resultados de vários ensaios clínicos pediátricos, atribuída à alta resposta ao placebo [66,77]. Neste sentido, uma revisão sistemática com meta-análise recente recolheu e analisou 22 ensaios clínicos, realizados até ao ano de 2023, randomizados, duplos cegos e com duração entre 6 e 12 semanas, a fim de se determinar o benefício terapêutico dos antidepressivos no tratamento do TDM, mediante comparação com os resultados obtidos para o placebo. A revisão sistemática contou com a participação total de 6765 jovens, diagnosticados com vários graus de TDM, e de idade inferior a 18 anos. Foram excluídos doentes diagnosticados previamente com TDM resistente ao tratamento, com outros distúrbios do foro psicológico ou que somente se faziam acompanhar da psicoterapia. Incluiu diferentes classes de antidepressivos, nomeadamente, antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação da serotonina e da serotonina-noradrenalina, e antidepressivos atípicos. Contudo, de modo a facilitar a interpretação e evitar imprecisões, as doses dos diferentes antidepressivos foram padronizadas por conversão para equivalentes de fluoxetina, um fármaco inibidor da recaptação da serotonina. Neste estudo analisou-se a resposta terapêutica e a remissão do TDM com o auxílio das Escalas de Avaliação da Depressão Infantil, da Impressão Clínica Global e de Montgomery-Asberg, por esta ordem de relevância, tal como detalhado na figura 3. Avaliou-se ainda, o comportamento suicida e o abandono do ensaio devido a efeitos adversos, parâmetros que foram julgados segundo o relatado pelos participantes.



Figura 3. Critérios da Resposta ao tratamento e Remissão do TDM [66].

Os resultados, descritos na figura 4, revelam um risco relativo (RR) superior a 1, o que significa que o respetivo evento (resposta terapêutica, remissão, ideação suicida ou abandono por efeitos

adversos) tem maior probabilidade de ocorrer nos grupos tratados com antidepressivos por comparação com os grupos do placebo. Apenas os resultados da eficácia do tratamento e da incidência de efeitos adversos, resultantes do uso de antidepressivos, foram estatisticamente significativos. A remissão do TDM e a ideação suicida dos jovens não exibe interesse estatístico, uma vez que o intervalo de confiança de 95% compreende o valor 1, o que significa que há possibilidade do RR ser igual 1 e, portanto, não se verificar diferença entre o grupo tratado e o grupo do placebo.

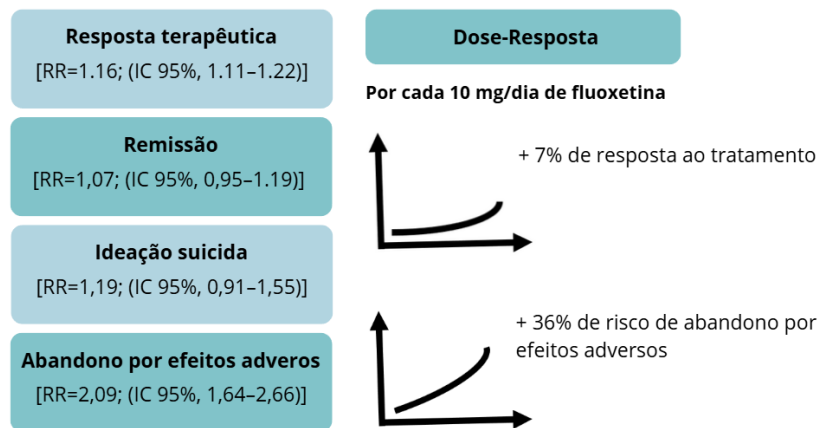


Figura 4. Resultados da meta-análise: comparação com placebo e avaliação da dose-resposta (adaptado [66]).

Deste modo, a eficácia terapêutica foi superior em 16% no grupo com tratamento antidepressivo face ao grupo do placebo, contudo, o grupo experimental revelou o dobro do risco de abandono do ensaio por efeitos adversos. O aumento do peso, as dores de cabeça e tonturas, as perturbações gastrointestinais e um comportamento anormal foram os sinais e sintomas verificados com maior frequência. Relativamente ao estudo de dose-resposta, há uma subida de 7,0% na eficácia terapêutica por cada aumento de 10 mg/dia de equivalentes de fluoxetina. De facto, verificou-se um aumento crescente da resposta ao tratamento até aos 40 mg diários de equivalentes de fluoxetina, com posterior estabilização ou pequeno decréscimo para as doses entre 40 e 80 mg, justificados pela saturação dos recetores. Em contrapartida, verifica-se um risco de 36,4% de exclusão do estudo por eventos colaterais. Assim, depreende-se um benefício moderado do uso de antidepressivos em crianças e adolescentes, não obstante, a dose deve ser ajustada devido ao surgimento de sintomas que podem implicar a descontinuação do tratamento. Há, no entanto, que atender às limitações desta revisão sistemática, nomeadamente, a generalização dos dados dos vários antidepressivos a equivalentes de fluoxetina, a curta duração dos ensaios clínicos e a exclusão de certos tipos de pacientes, que podem, deste modo, contribuir para enviesar os resultados [66].

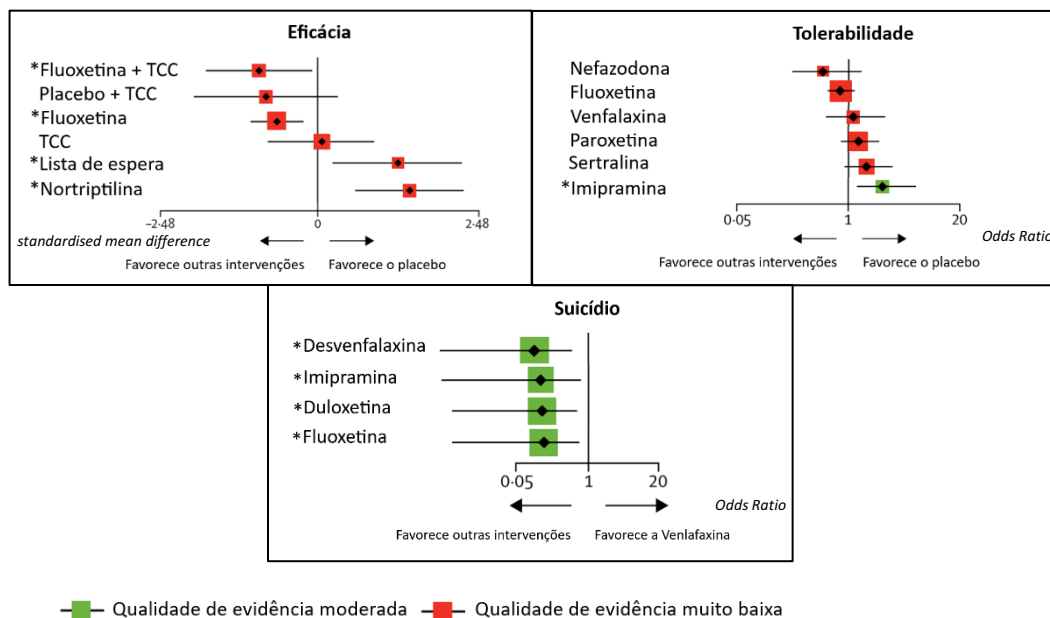
Análise da melhor estratégia de tratamento do distúrbio depressivo em crianças e adolescentes

Tal como mencionado anteriormente, a desregulação do sistema monoaminérgico é uma das principais razões para o surgimento do TDM. Existem diferentes classes de fármacos que procuram contrariar os níveis reduzidos das monoaminas na fenda sináptica [72]. Os Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) são utilizados como primeira linha de tratamento, atuando por inibição das proteínas localizadas na membrana da célula nervosa pré-sináptica [78,79]. Estas são responsáveis pela recaptação da serotonina da fenda sináptica novamente para o terminal pré-sináptico, com vista a encerrar a transdução do sinal e promover o equilíbrio neuroquímico, pelo que a sua inibição promove o aumento da disponibilidade da serotonina [79]. O mesmo sucede com os Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), porém estes elevam tanto os níveis de serotonina como de noradrenalina [72]. Os antidepressivos tricíclicos atuam igualmente a nível destas duas monoaminas, contudo, bloqueiam também os recetores adrenérgicos, muscarínicos e histaminérgicos, provocando o surgimento de efeitos colaterais [78]. Outra classe disponível são os antidepressivos atípicos que atuam por diferentes mecanismos de ação, todavia, devido ao número limitado de estudos nesta faixa etária são utilizados sobretudo em caso de insucesso terapêutico com as alternativas anteriores [66,78].

Perante a variada oferta de antidepressivos no mercado, torna-se fundamental perceber aquele que se melhor adequa às crianças e adolescentes, tanto do ponto de vista de eficácia como de segurança. Neste sentido, uma revisão sistemática com meta-análise, publicada na revista *Lancet Psychiatry*, procurou comparar diferentes classes de antidepressivos e de psicoterapias bem como avaliar a combinação da terapia farmacológica com a terapia cognitivo-comportamental. Dentro dos ISRS foram avaliados o citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina e sertralina, já na classe dos IRSN, a venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetine foram os fármacos estudados. A classe dos antidepressivos tricíclicos incluiu a imipramina, amitriptilina, nortriptilina, clomipramina, desipramina e, por fim, os antidepressivos atípicos estavam representados pela mirtazapina, nefazodona e vilazodona. A revisão incluiu 71 ensaios clínicos randomizados controlados por placebo, em comprimidos no ensaio farmacológico, e através da lista de espera, consultas simples ou sessões terapêuticas sem a componente técnica no caso da psicoterapia. Contou com a participação de 9510 pacientes, com menos de 18 anos diagnosticados com distúrbio depressivo, sendo que na maioria dos estudos o foco principal foram os jovens diagnosticados com TDM. Após globalmente 8 semanas de tratamento, a redução da sintomatologia depressiva, a taxa de descontinuação do tratamento e o comportamento ou ideação suicida, permitiram mensurar a eficácia, aceitabilidade e risco suicida de cada um dos braços da investigação.

A fluoxetina associada a terapia cognitivo-comportamental e a fluoxetina isolada exibiram resultados estatisticamente significativos que os colocam no topo da lista, em termos de eficácia.

Analisando a figura 5, depreende-se que a fluoxetina com psicoterapia foi superior ao respetivo placebo bem como à fluoxetina isolada, que por sua vez mostrou melhores resultados que a terapia cognitivo-comportamental sozinha. No entanto, a diferença de médias padronizada, representada pelos quadrados, surge a vermelho, expondo uma evidência de baixa robustez. A nortriptilina e o grupo controlo da lista de espera surgem no extremo contrário como as intervenções menos eficientes. No que respeita à tolerabilidade, a imipramina, com grande grau de evidência, registou o maior número de abandonos e a nefazodona o menor. A fluoxetina aparece numa posição positiva, com valores de desistência inferiores a fármacos como a venlafaxina, paroxetina, sertralina, entre outros. Por fim, os dados da figura 5 expõem a desvenlafaxina, imipramina, duloxetina e fluoxetina como medicamentos com menor risco significativo de pensamentos ou ações suicidas quando comparados com a venlafaxina, fármaco que revelou a maior tendência suicida [67].



TCC- Terapia cognitivo-comportamental
* Relevância estatística

Figura 5. Diagramas *Forest plots* da eficácia e tolerabilidade de diferentes intervenções por comparação com o placebo, e do risco suicida face ao tratamento com venlafaxina (adaptado [67]).

Os resultados da revisão sistemática estão em conformidade com as recomendações britânicas da *NICE guideline NG134: "Depression in children and young people: identification and management"*, publicada em 2019, que afirmam que independentemente da gravidade do TDM, a primeira ação passa sempre pela intervenção psicológica, associada ou não a terapia medicamentosa, sendo que a fluoxetina surge como primeira linha de tratamento [80].

Fluoxetina

A fluoxetina é uma pequena molécula, classificada como um antidepressivo de segunda geração, apresentando um melhor perfil de segurança e tolerabilidade em comparação com os fármacos de primeira geração, devido à maior seletividade de ação [81].

→ Mecanismo de ação

Este fármaco pertence à classe dos ISRS, sendo atualmente comercializado como uma mistura racêmica, na forma de cloridrato de fluoxetina [81]. A serotonina, também designada por 5-hidroxitriptamina (5-HT), é um neurotransmissor sintetizado a partir do aminoácido triptofano nos núcleos de rafe, que coordena a atividade funcional das diversas áreas cerebrais que abrange, e que se encontram representadas na figura 6 [82,83].

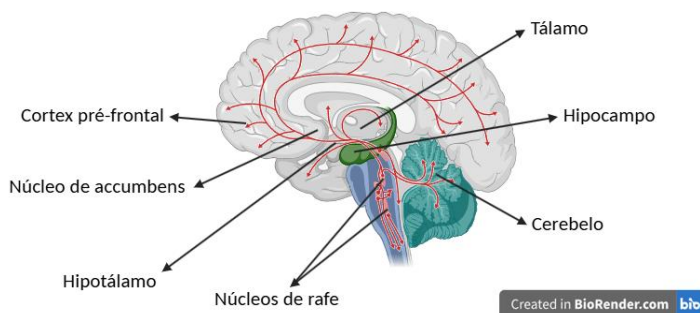


Figura 6. Representação do Sistema serotoninérgico (adaptado [83]). Criado em BioRender.com.

Conforme o ilustrado na figura 7, a fluoxetina inibe de forma seletiva os transportadores SERT, impedindo a internalização da 5-HT e, contribuindo assim, para o aumento da sua disponibilidade cerebral. Como tal, procura-se restabelecer a neurotransmissão serotoninérgica, de modo a colmatar a sintomatologia depressiva associada ao défice desta monoamina [81,84].

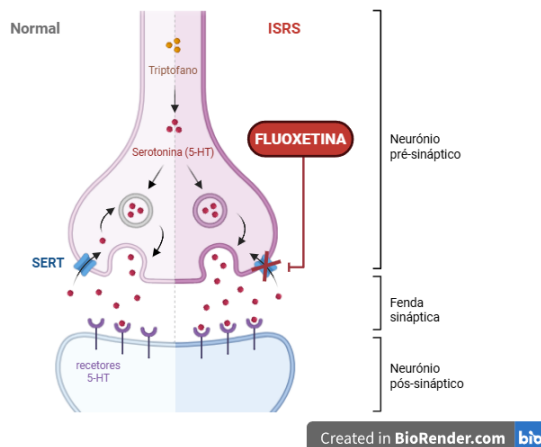


Figura 7. Mecanismo de ação da fluoxetina [81]. Criado em BioRender.com.

→ Apresentação Comercial e Posologia

A fluoxetina surge no mercado com o nome comercial Prozac[®], sendo que posteriormente foram desenvolvidos genéricos, produzidos por diferentes laboratórios [85]. Encontra-se disponível em formulações orais, principalmente sob a forma de cápsulas e soluções orais. De acordo com o descrito no RCM, as crianças e adolescentes com TDM devem iniciar o tratamento com a toma de 10 mg diários, o equivalente a 2,5 mL de solução oral, podendo por indicação médica aumentar a dose para 20 mg por dia, após algumas semanas [86].

→ Efeitos adversos

Na população jovem são reportados efeitos adversos também compartilhados com a população adulta, sendo os mais comuns e de menor gravidade: dor de cabeça, náuseas e vômitos, perda de peso e de apetite, xerostomia, diarreia, perturbações do sono, ansiedade e nervosismo, tremores, tonturas, entre outros. Geralmente, estes sintomas tendem a desaparecer ao longo do tratamento, estando também dependentes da dose administrada. Um dos eventos mais preocupante e reportado com maior frequência nas crianças e adolescentes é o suicídio ou ideação suicida, que ocorre sobretudo nos primeiros meses ou em caso de alterações de dosagem e interrupção da terapêutica [84–86]. Posto isto, apesar de globalmente os benefícios terapêuticos superarem os riscos é fundamental permanecer alerta e monitorizar os sinais e sintomas, a fim de se descontinuar o tratamento caso seja necessário.

Conclusão:

A compreensão dos mecanismos inerentes ao desencadear de um transtorno depressivo é determinante para o entendimento do mecanismo de ação das várias classes de antidepressivos. O TDM é um problema de saúde mental que cresce ano após ano, afetando cada vez mais as populações jovens. A crescente prevalência nas crianças e adolescentes é crítica, uma vez que esta doença perturba o bem-estar atual e interfere com o desenvolvimento para a fase adulta. Segundo as diretrizes internacionais, a terapia psicológica assume um papel imprescindível no tratamento, podendo em casos mais graves ser associada à terapia medicamentosa, na qual a fluoxetina se destaca como primeira linha. Este distúrbio, nas faixas etárias mais novas, requer uma monitorização mais apertada e regular tanto por parte dos profissionais de saúde como dos familiares e amigos, em virtude do alto risco de comportamento suicida reportado nas revisões sistemáticas mencionadas. Assim sendo, é imperioso reforçar as medidas de combate aos problemas mentais e continuar a realização de pesquisas científicas na infância e na adolescência, a fim de se averiguar o impacto dos antidepressivos em idades tão precoces.

Tema 2 – Influência da microbiota intestinal no desenvolvimento da psoríase e papel dos probióticos e prebióticos no tratamento da doença

Introdução

A pele é um órgão que se estende ao longo de todo o corpo, reveste e protege-o das várias ameaças físicas e biológicas externas [87]. É um órgão sensorial, que não se limita a funcionar como barreira protetora, porém a constante renovação dos queratinócitos, células da pele, e o elevado número de células imunes, especialmente células T fazem da pele uma excelente primeira linha de defesa [88]. A psoríase é uma doença dermatológica resultante de uma exacerbação do processo de renovação da pele, e que segundo a *National Psoriasis Foundation* afeta 2 a 3% da população mundial, o correspondente a cerca de 125 milhões de pessoas [88,89]. É uma patologia que afeta ambos os sexos e que pode surgir em qualquer período da vida, com maior incidência no início da idade adulta (20-30 anos) e num momento mais tardio entre os 50 e os 60 anos [89]. Atualmente, não apresenta cura, por conseguinte as opções terapêuticas existentes no mercado procuram aliviar a sua sintomatologia, que conforme o relato perturba veemente o bem-estar dos afetados [87,89].

Neste sentido, para que se possa controlar a doença é fundamental compreender o fator desencadeante da desregulação do sistema imunológico que, por sua vez, se encontra na origem da psoríase [90]. As evidências recentes revelam que as perturbações a nível da microbiota intestinal estão relacionadas diretamente com as doenças inflamatórias da pele, das quais a psoríase faz parte. O eixo intestino-pele mostra-se fundamental para o entendimento da fisiopatologia da doença, faltando compreender de que forma a promoção da saúde intestinal contribui para o tratamento da psoríase [87,90].

Psoríase

A psoríase é uma doença autoimune crónica e inflamatória da pele, caracterizada por uma proliferação exagerada e descontrolada dos queratinócitos, acompanhada pela formação de novos vasos sanguíneos como resposta à instalação de um processo inflamatório sistémico [87,88]. A gravidade da doença é avaliada pelo impacto que tem na qualidade de vida dos afetados e pela extensão das lesões presentes na pele, sendo que o comprometimento de 3% a 10% de área cutânea dita uma patologia moderada, valores inferiores a 3% ou superiores a 10% classificam-na como leve e grave, respetivamente [89]. Além disso, é uma perturbação não contagiosa, de múltiplos fatores etiológicos, que complicam a compreensão da origem da doença [87]. Estão associados fatores externos como infeções, condições ambientais e terapias medicamentosas bem

como fatores intrínsecos incluindo a pré-disposição genética e, de acordo com a investigação mais recente, o desequilíbrio dos microrganismos a nível intestinal [88].

A psoríase manifesta-se através de manchas vermelhas ou despigmentadas sobre uma pele seca, espessa e irritada, que surgem associadas, frequentemente, a prurido e descamação [91]. Consoante a localização e as características típicas das lesões, a doença é distinguida em diferentes tipos. A mais comum é a psoríase em placas ou vulgar, que ocorre essencialmente nos joelhos, cotovelos, couro cabeludo e região inferior das costas, e distingue-se pela formação de placas esbranquiçadas que se desprendem da pele eritematosa. Outras formas caracterizam-se pela deformação das unhas, presença de pústulas, sobretudo, nas palmas das mãos e plantas dos pés e inflamação de diferentes áreas corporais [92].

A psoríase pode progredir para formas mais graves, das quais se destaca a artrite psoriática que afeta entre 10 e 30% dos doentes. A artrite psoriática é um distúrbio incapacitante devido ao sofrimento e deformação sentido nas articulações das mãos, pés e coluna vertebral. Além disso, outros problemas de saúde surgem concomitantemente com a psoríase, tais como a síndrome metabólica, distúrbios cardiovasculares, doenças inflamatórias intestinais e problemas do foro psicológico [88,92].

Imunologia da psoríase

A etiologia da psoríase é explicada por uma ação autoimune do nosso corpo e uma exacerbação do processo inflamatório, envolvendo o sistema imune inato, sobretudo, as células dendríticas e o sistema imune adaptativo, onde os linfócitos T exercem um papel determinante na inflamação psoriática [87].

Os microrganismos, vírus, medicamentos, fatores ambientais e traumas físicos funcionam como *triggers*, ou seja, desencadeiam todo o processo da inflamação como consequência da promoção da apoptose das células epiteliais [88]. Isto porque, o material genético agora exposto funciona como padrões moleculares associados a danos (DAMPs), que após ligação ao peptídeo antimicrobiano, designado por LL-37, são reconhecidos pelos recetores de reconhecimento de padrões (PRRs), particularmente, pelos recetores *Toll-like* (TLRs), presentes nos queratinócitos e nas células dendríticas. Esta simples ligação ativa a resposta inflamatória, com a libertação de citocinas inflamatórias, nomeadamente, TNF- α e IL-23 [87,88]. O TNF- α promove a chamada de células imunes e a produção de mais citocinas inflamatórias, exacerbando a inflamação, a IL-23 ativa os linfócitos T, promovendo a sua diferenciação em células T inflamatórias, principalmente do tipo CD4⁺ Th17 [88]. Por sua vez, estas células T libertam mais citocinas inflamatórias, em especial, IL-17 e IL-22 que atuam a nível dos queratinócitos e promovem a sua proliferação exagerada. Além

disso, os próprios queratinócitos estimulam a cascata inflamatória e a quimiotaxia através da síntese de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e péptidos antimicrobianos [87]. Este mecanismo, esquematizado na figura 8, é a causa subjacente da acelerada renovação tecidual, por meio da hiperproliferação dos queratinócitos, e eritema, que caracterizam as lesões observadas na psoríase [87,88]. Os linfócitos T CD8⁺, também estão envolvidos na patologia da doença, na medida em que, após reconhecimento do antígeno, produzem IFN- γ e IL-17, que ativam os queratinócitos e exacerbam a resposta inflamatória [88,90].

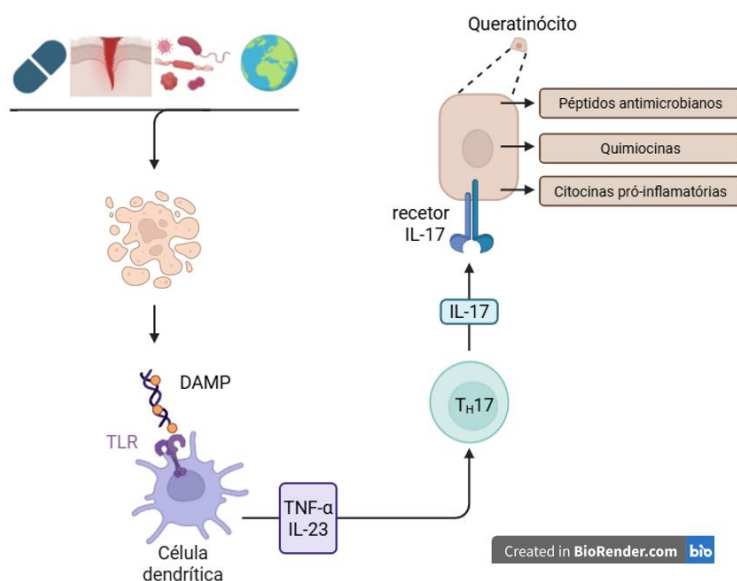


Figura 8. Mecanismo imunológico da psoríase (adaptado [90]). Criado em BioRender.com.

Eixo intestino-pele

A pele e o intestino são dois órgãos que apesar de anatomicamente distintos e posicionalmente distantes, assemelham-se bastante e comunicam continuamente de forma bidirecional [87,93]. Em termos funcionais, ambos agem como uma barreira de proteção que controla criteriosamente tudo aquilo que, no caso da pele, atravessa a superfície cutânea, e no que diz respeito ao intestino, é absorvido para o meio interno. Estão rodeados de uma vasta rede de vasos sanguíneos e fibras nervosas e repletos de uma diversidade de microrganismos, que asseguram a homeostase intestinal e dérmica [93]. Pesquisas científicas provaram a influência da microbiota do intestino na pele, por meio da passagem de metabolitos tóxicos de bactérias que residem intestinalmente para o sangue e, de seguida, para o tecido cutâneo. Estes compostos nocivos revelaram interferência nas características, funções, diferenciação e renovação da pele [87].

No intestino habitam inúmeras espécies de bactérias, vírus, fungos e protozoários que beneficiam o organismo do hospedeiro, contribuindo para a metabolização de polissacarídeos e fibras, com produção de ácidos gordos de cadeia curta: acetatos, butiratos ou propionatos, que fortalecem a integridade da barreira intestinal e regulam as respostas imunológicas [87,94]. Esta microbiota comensal sintetiza vitaminas cuja absorção é essencial, de entre as quais, vitamina K e B12, compete diretamente contra microrganismos nocivos, estimula o sistema imunológico e, por outro lado, evita respostas inflamatórias exacerbadas a compostos inócuos de origem alimentar, ambiental ou endógena [87,93,95]. Todas estas funções encontram-se resumidas e esquematizadas na figura 9. Da mesma forma que a ativação do sistema imune modula e prepara a microbiota intestinal para o combate a agressões, alterações na flora intestinal também vão interferir no desencadear das respostas imunitárias [87,93]. Este é o princípio subjacente ao eixo intestino-pele, isto porque, a desregulação da microbiota intestinal e, consequente impacto na inflamação sistémica, reflete os fenómenos que estão na base de vários problemas de pele, de entre os quais, a psoríase [87].



Figura 9. Resumo das funções da microbiota intestinal (adaptado [95]).
Criado em BioRender.com.

Relação entre a disbiose intestinal e a psoríase

A disbiose intestinal designa o desequilíbrio do conteúdo da flora intestinal, ou seja, corresponde a uma diminuição da microbiota benéfica e a um aumento do número de microrganismos prejudiciais, principalmente, bactérias nocivas [96]. Esta ocorrência pode ser motivada pelo estilo de vida: consumo de álcool, stress ou higiene inadequada, pela vertente dietética, decorrente de mudanças alimentares ou dietas nutricionalmente pobres e, ainda, pela componente genética e medicamentosa [87,96].

Na presença da microbiota patogénica e das suas toxinas, a atividade metabólica fica alterada e a barreira intestinal torna-se mais permeável, permitindo que, componentes anteriormente impedidos de entrar, consigam atravessar e ativar o sistema imunológico [87]. Isto porque, os padrões moleculares associados a patogénicos (PAMPs), tais como o lipopolissacarídeo, são reconhecidos pelos TLRs das células, induzindo um estado inflamatório caracterizado pela libertação de citocinas pró-inflamatórias e ativação exagerada da tríade $\text{TNF-}\alpha/\text{IL-23/IL-17}$ característica da psoríase [87,88]. A resposta inflamatória torna-se cíclica, na medida em que as citocinas inflamatórias perturbam as *tight junctions*, aumentando ainda mais a permeabilidade da barreira intestinal, o que permite a entrada massiva na corrente sanguínea de microrganismos e compostos tóxicos [87]. Além de serem gerados DAMPs e superantigénios, que contribuem para a exacerbação da inflamação sistémica e desenvolvimento de distúrbios autoimunes [87,88].

Estudos clínicos realizados em indivíduos com psoríase, permitiram assegurar uma correlação entre a disbiose intestinal e o desenvolvimento desta doença de pele. As pesquisas procuraram avaliar os níveis de biomarcadores, que determinam a integridade da barreira do intestino, em indivíduos com psoríase e em indivíduos sem a doença [97,98]. Os resultados revelaram concentrações mais elevadas da proteína de ligação aos ácidos gordos intestinais no grupo doente face ao grupo controlo. Sendo esta uma enzima do citosol dos enterócitos (células do intestino), os elevados valores séricos implicam uma desordem da barreira epitelial intestinal [97]. O mesmo sucedeu com a claudina-3, uma vez que é uma proteína importante na funcionalidade das *tight junctions*, pelo que, em situações normais, a sua concentração sérica deveria ser mais baixa, no entanto, os doentes psoriáticos registaram valores significativamente superiores aos utentes saudáveis [98].

Diferenças entre a microbiota intestinal de pacientes saudáveis e pacientes com psoríase

O trato gastrointestinal saudável apresenta uma diversidade imensa de microrganismos, cerca de 100 trilhões, que incluem vírus, protozoários, fungos e, maioritariamente, bactérias [94,95]. Esta grande variedade, associada a uma distribuição desigual entre indivíduos, faz com que a microbiota intestinal de cada um seja singular e, por isso, apesar da dificuldade em definir uma composição padrão, define-se que numa comunidade saudável predominam espécies benéficas e em simbiose com o hospedeiro [99]. A flora intestinal também vai variando face à dieta, uso de xenobióticos, fatores ambientais e consoante a própria idade do indivíduo [94]. No entanto, habitualmente identificam-se 6 grandes filos bacterianos: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* e *Verrucomicrobia*, sendo que os dois primeiros se destacam, em termos de abundância no intestino [94,95].

A fim de se detetar as variações da microbiota, que contribuem para o desequilíbrio imunológico que gere a psoríase, os pesquisadores de diferentes estudos clínicos recorreram a técnicas de sequenciamento metagenómico de DNA *shotgun* ou à sequenciação do gene 16S do RNA ribossomal de amostras fecais [95]. A primeira abordagem é a mais completa, na medida que realiza a sequenciação completa de todo o DNA presente na amostra, enquanto a segunda técnica apenas sequencia e compara o gene 16S do RNA ribossómico, permitindo avaliar a diversidade microbiana intestinal [100,101].

Por comparação da microbiota detetada nas amostras fecais em pacientes com psoríase e em pacientes saudáveis, detetou-se um aumento de *Firmicutes* e, por outro lado, uma redução no número das bactérias do filo *Bacteroidetes* nos indivíduos com a doença [102]. De facto, as bactérias *Bacteroidetes* são responsáveis pela produção de ácidos gordos de cadeia curta, responsáveis pela manutenção da integridade da barreira intestinal e pela regulação das respostas imunes [102,103]. O comprometimento da barreira intestinal e a perda da homeostase imunitária podem em parte ser explicados pela redução da concentração destas bactérias [102,103]. Por outro lado, o excesso de *Firmicutes* induz inflamação, pelo facto do peptidoglicano presente na parede celular destas bactérias funcionar como um PAMP, que perante uma barreira intestinal fragilizada, entra na circulação e ativa uma resposta inflamatória [102]. Desta forma, a razão *Firmicutes/Bacteroidetes* é considerado um marcador de disbiose intestinal e, no caso da psoríase, a razão *Firmicutes/Bacteroidetes* elevada explica a possível instalação do estado inflamatório [87,102].

Os resultados relativos ao filo *Actinobacteria* não são esclarecedores, visto que alguns estudos exibem níveis aumentados, enquanto outros revelam uma redução destas bactérias. Contudo, há uma tendência de declínio das *Actinobacteria* na psoríase, que corrobora a contribuição importante deste filo, especialmente das *Bifidobacterium* spp. para o equilíbrio imune e ação anti-inflamatória [87,102].

Relativamente aos filos *Proteobacteria* e *Verrucomicrobia*, estes diminuíram em termos de abundância intestinal, mostrando que ocorre um decréscimo de bactérias protetoras na psoríase [87]. O filo *Fusobacteria* não é abordado em profundidade nestes estudos, contudo, sabe-se que contribuem, geralmente, para a intensificação da resposta inflamatória [104].

Na figura 10 estão descritas algumas das espécies bacterianas que predominaram nos indivíduos com psoríase e, por outro lado, aquelas cuja abundância foi reduzida. As bactérias benéficas *Akkermansia muciniphila* e *Faecalibacterium prausnitzii*, pertencentes, respetivamente, aos filos *Verrucomicrobia* e *Firmicutes*, exibiram uma redução acentuada nos pacientes doentes. A diminuição das espécies *Parabacteroides distasonis* e *Prevotella copri* comprovam a diminuição global das bactérias do filo *Bacteroidetes*. Por outro lado, foi observado um aumento de *Firmicutes* (*Dorea formicigenerans*, *Ruminococcus gnavus* e *Clostridium citroniae*) e de espécies de *Escherichia*

coli (Proteobacteria) e *Collinsella aerofaciens* (Actinobacteria). Desta forma, este desequilíbrio contribui para a disbiose intestinal, que se deteta nos pacientes com esta doença cutânea [87].

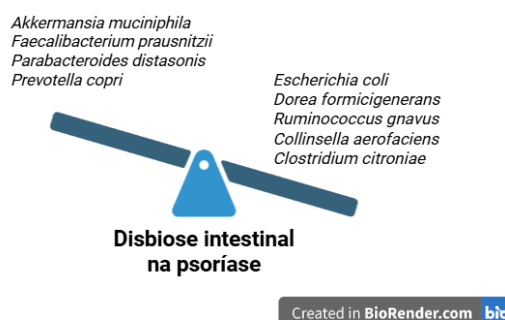


Figura 10. Variações da microbiota intestinal detetada em pacientes com psoríase (adaptado [87]). Criado em BioRender.com.

Probióticos e prebióticos e o seu papel no tratamento da psoríase

Os probióticos correspondem a microrganismos vivos que proporcionam benefícios para a saúde intestinal das pessoas. Geralmente são ingeridos através da suplementação oral, em casos de declínio ou de desarmonia da flora intestinal [105]. Tendo em conta que na psoríase se comprovou uma descompensação entre as bactérias favoráveis e as prejudiciais, o aumento das populações bacterianas ditas “boas”, pode contribuir para a atenuação da inflamação sistémica e, consequentemente, promover o tratamento da psoríase [106].

De modo a avaliar o impacto do tratamento com probióticos em doentes com psoríase, um grupo de investigadores desenvolveu um ensaio clínico, que contou com a participação de 63 utentes diagnosticados com psoríase, dos quais 42 foram submetidos à intervenção, enquanto os restantes 21 indivíduos compuseram o grupo de comparação. O grupo experimental esteve incumbido da toma diária de 2 cápsulas de probióticos ao almoço, compostas por 5 estirpes bacterianas: *Bacillus indicus* HU36, *Bacillus subtilis* HU58, *Bacillus coagulans* SC208, *Bacillus licheniformis* SL307 e *Bacillus clausii* SC109, que integram o suplemento alimentar *MegaSporeBiotic™* [107]. Estas bactérias são formadoras de esporos, tornando-se altamente resistentes a condições ambientais adversas, que asseguram a sua estabilidade durante o período de armazenamento, além de que suportam o ambiente ácido do estômago e atingem o trato intestinal, onde regressam à sua forma funcional. Os *Bacillus* spp. contribuem para a saúde intestinal através da produção de enzimas digestivas, como por exemplo, amilase e protease, que melhoram a função digestiva e síntese de vitaminas, especialmente do complexo B e K [106,107]. Possuem também uma ação anti-inflamatória devido à produção de compostos antioxidantes, como os carotenoides, e antimicrobianos, ao reforço da integridade da barreira intestinal, à

modulação das respostas do sistema imunitário e à promoção do crescimento de outras bactérias favoráveis, produtoras de ácidos gordos de cadeia curta [106–108]. A abordagem terapêutica que teve a duração de 3 meses, incluiu ainda a toma de prebióticos, designados *MegaPre™*, pelo grupo experimental nas últimas 8 semanas de tratamento. Esta mistura contém oligossacarídeos não digeríveis pelas enzimas humanas (frutooligossacarídeos, xilooligossacarídeos e galactooligossacarídeos), de modo que possam ser exclusivamente utilizados pelas bactérias benéficas presentes no intestino humano [107,109]. De referir que, os dois grupos foram submetidos a tratamento tópico à base de betametasona 0,5% e ureia a 10% [107].

Para a interpretação dos resultados utilizou-se o Índice de Área e Gravidade da Psoríase e o Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia que avaliam, respetivamente, a gravidade e o impacto, neste caso, da psoríase na qualidade de vida dos utentes. Os pacientes do grupo de intervenção revelaram uma diminuição de pontuação em ambas as escalas, demonstrando que houve melhorias da doença graças ao tratamento. Além disso, a ultrassonografia de alta frequência comprovou o benefício da intervenção, visto que revelou um retroceder nas lesões psoriáticas, com uma diminuição da espessura da pele.

No que diz respeito aos marcadores inflamatórios, as citocinas pró-inflamatórias: TNF- α , IL-6 e IFN- γ diminuíram no grupo experimental, particularmente os níveis de TNF- α , enquanto no grupo controlo estes valores registaram um aumento. Já a IL-10, uma citocina anti-inflamatória com um papel importante na regulação das respostas imunes, foi detetada em valores acrescidos no grupo com tratamento oral de probióticos e prebióticos e, por outro lado, valores diminutos no grupo sem a intervenção [107].

O conteúdo da microbiota intestinal também sofreu alterações com o tratamento, registando um aumento da diversidade de microrganismos a nível intestinal, expressa no estudo pela elevação do índice de Shannon. O aumento de bactérias do filo *Verrucomicrobia*, em especial, da *Akkermansia muciniphila* e diminuição da espécie *Clostridium difficile* e de bactérias positivas para o lipopolissacarídeo, revelam benefício do tratamento com probióticos e prebióticos. Além disso, os aumentos dos níveis de ácidos gordos de cadeia curta, no final do tratamento, reforçam a influência positiva da intervenção [107]. Como abordado anteriormente, a razão *Firmicutes/Bacteroidetes* em indivíduos com psoríase tem tendência a ser elevada, mas no final do tratamento esta razão apresentou um aumento, o que aparentemente parece contraditório. Contudo o aumento de *Firmicutes* constatado neste ensaio clínico, é traduzido pela abundância de *Ruminococcus*, espécies maioritariamente benéficas, e a diminuição de *Bacteroidetes* é refletida pela redução de espécies de *Prevotella*, associadas à indução de estados inflamatórios [87,107,110].

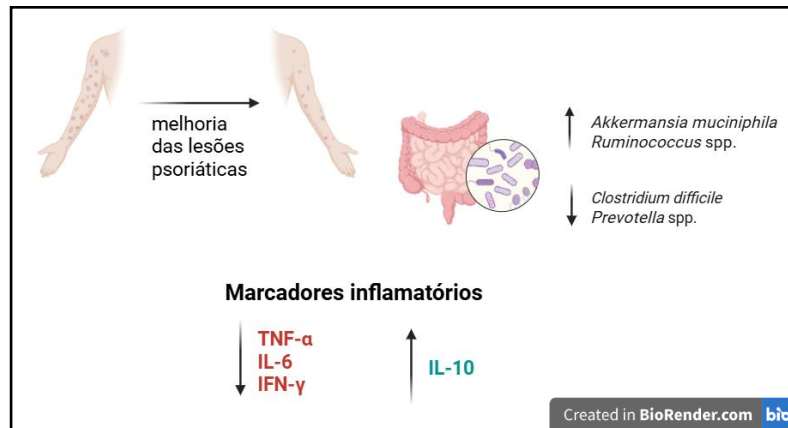


Figura 11. Resumo dos resultados obtidos no ensaio clínico para o grupo experimental, 12 semanas após tratamento com suplementação de probióticos e prebióticos [107]. Criado em BioRender.com.

A interpretação da composição da microbiota intestinal é complexa, os dados para o teor de bactérias são por vezes contraditórios entre pesquisas, muito por culpa do papel benéfico e/ou prejudicial que diferentes bactérias dentro de um mesmo gênero, família ou filo podem ter, para além de que uma mesma espécie pode ter diferentes papéis perante o ambiente que a rodeia [87,102,107]. No entanto, as evidências globais, resumidas na figura 11, comprovam efeitos positivos na modulação da flora intestinal, na redução da inflamação bem como melhorias das lesões psoriáticas e bem-estar percebido pelos doentes [107].

Como relatado anteriormente, os indivíduos com psoríase exibiram uma microbiota pobre em *Actinobacteria*, neste sentido, foram realizados estudos com o objetivo de averiguar se o aumento do teor intestinal destas bactérias pode trazer melhorias para a doença. Os resultados provaram o benefício da suplementação com *Bifidobacterium* spp., isto porque, se constatou uma diminuição dos biomarcadores inflamatórios, nomeadamente, da proteína C reativa e das citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IL-6 [102].

Por fim, uma revisão sistemática com meta análise reuniu inúmeros artigos científicos que têm como intervenção a modulação da microbiota intestinal. Dos 15 estudos incluídos, 5 deles abordam o tratamento com probióticos e 2 o tratamento simultâneo de probióticos e prebióticos, utilizando como termo de comparação um grupo placebo. A suplementação de probióticos contou, fundamentalmente, com diferentes estirpes de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Bacillus*, assim como com frutooligossacarídeos, xilooligossacarídeos e galactooligossacarídeos como prebióticos. A eficácia dos tratamentos foi avaliada, novamente, através do Índice de Área e Gravidade da Psoríase e o Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia. Os resultados obtidos apoiam as conclusões retiradas dos estudos anteriores, na medida em que se verificaram descidas nas pontuações de ambas as escalas, provando menor severidade das lesões e extensões das áreas afetadas e melhoria da qualidade de vida dos pacientes envolvidos [90].

De referir que, isoladamente, os prebióticos também revelam um bom contributo na melhoria da patologia, na medida em que há estudos que provam um aumento de bactérias benéficas existentes, redução da inflamação e reforço da barreira do intestino [111].

Conclusão

A psoríase mais do que uma condição cutânea é uma doença inflamatória sistémica crónica, que se caracteriza por uma perturbação da cascata inflamatória TNF- α /IL-23/IL-17 [87]. O eixo intestino-pele assume grande relevância no entendimento da patologia da psoríase, na medida em que se comprovou que a flora intestinal influencia diretamente a saúde da pele. As investigações científicas demonstraram diferenças significativas na composição de bactérias entre indivíduos saudáveis e indivíduos com psoríase, e um desequilíbrio da microbiota intestinal nos utentes doentes [93,102]. Estes dados levantam questões acerca do impacto da modulação da microbiota intestinal, nomeadamente, através dos probióticos, bem como sobre a forma de como os podemos utilizar para tratar a psoríase. De acordo com os ensaios clínicos efetuados, os probióticos e prebióticos contribuíram para o aumento da diversidade microbiana, sobretudo, de espécies vantajosas para o organismo humano, reduziram as respostas inflamatórias, atenuaram a gravidade das lesões cutâneas e melhoraram o bem-estar geral dos utentes [107]. Neste seguimento, a suplementação probiótica em associação com prebióticos apresenta um bom potencial terapêutico, porém, a complexidade da doença, a ausência de um padrão ideal da microbiota intestinal assim como as limitações das evidências atuais, impedem um desenlace cem por cento esclarecedor sobre o papel dos probióticos na cura da psoríase. Efetivamente, os estudos experimentais apresentam fragilidades, tais como a falta de representatividade da população, devido ao reduzido número de participantes, a curta duração dos tratamentos e as discordâncias nas alterações e na abundância das espécies bacterianas [87,107].

Conclui-se assim, a necessidade de aprofundar os conhecimentos neste campo, a fim de se esclarecer melhor as principais bactérias envolvidas na disbiose intestinal e os mecanismos inerentes à ativação excessiva do sistema imunológico, bem como uniformizar a composição destes suplementos [90,102]. No entanto, a associação dos probióticos e prebióticos com os tratamentos clássicos utilizados atualmente, parece constituir uma abordagem interessante para o controlo desta patologia cutânea [90].

Conclusão global

O estágio curricular, tendo sido realizado em dois ambientes distintos: hospitalar e comunitário, permitiu-me ficar a conhecer duas perspetivas diferentes, mas igualmente importantes, do papel do farmacêutico na gestão dos medicamentos e na promoção da saúde na comunidade.

O estágio hospitalar correspondeu ao meu primeiro contacto com a profissão, e contribuiu para alargar e clarificar a minha visão acerca das responsabilidades e da relevância de um farmacêutico hospitalar. Durante este período do estágio curricular, pude acompanhar a intervenção fulcral do farmacêutico nos vários setores que constituem o departamento dos Serviços Farmacêuticos, e constatar a importância da atuação integrada das diversas unidades, a fim de garantir a segurança e eficácia do medicamento, em prol de um objetivo comum que é o bem-estar dos pacientes.

No que respeita ao estágio realizado em farmácia comunitária, este proporcionou-me a aplicação mais prática dos conhecimentos adquiridos ao longo dos 5 anos, que compõe o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Com a prática comunitária aprofundi uma outra vertente da profissão, que estabelece um contacto mais próximo com os utentes. Esta etapa do estágio contribuiu para consolidar o rigor necessário durante todo o ciclo de vida do medicamento, reforçar o entendimento da importância e seriedade da dispensa de medicamentos bem como desenvolver competências a nível do aconselhamento e da tomada de decisões.

Em síntese, o estágio curricular é essencial para completar a nossa formação, na medida em que nos aproxima daquilo que é a missão do farmacêutico. Foi um desafio que me fez crescer, alargou a minha perspetiva da profissão, ampliou os meus conhecimentos científicos e melhorou as minhas aptidões sociais e técnicas.

Bibliografia

1. CHUdSA. Santo António - Centro Hospitalar Universitário de Santo António [Internet]. [cited 2025 Jan 31]. Available from: <https://www.chporto.pt/v0B0A/apresentacao>
2. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar. Manual da Farmácia Hospitalar [Internet]. Ministério da Saúde. 2005. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>
3. Fontes N. Hospital Logistics System KAIZEN Institute [Licenciatura em Gestão e Engenharia Industrial]. Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto; 2004.
4. Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar [Internet]. 2021. Available from: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/58511/2/Texto%20integral.pdf>
5. Ordem dos Farmacêuticos. O que são medicamentos manipulados? [Internet]. 2024 [cited 2025 Jan 31]. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/detalhes.php?id=3323>
6. Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. Manual de Preparação de Citotóxicos [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos. 2013. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/manual_citotoxicos_119641757565d73c9ca0df8.pdf
7. Fawaz S, Barton S, Whitney L, Swinden J, Nabhani-Gebara S. Stability of Meropenem After Reconstitution for Administration by Prolonged Infusion. *Hosp Pharm* [Internet]. 2018;54(3):190–6. Available from: <https://doi.org/10.1177/0018578718779009>
8. Infarmed- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Resumo das Características do Medicamento: Meropenem Enexi [Internet]. 2022 [cited 2025 Jan 31]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
9. Barton G, Rickard CM, Roberts JA. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in critically ill patients with sepsis: implementation considerations. *Intensive Care Med* [Internet]. 2024;50(12):2150–3. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-024-07650-x>
10. Giménez-Giner S, Llopis-Alemany A, Porta-Oltra B, Llopis-Salvia P, Climente-Martí M, Martínez-Gómez MA. Chemical stability and physical compatibility of meropenem in admixtures for continuous and extended intravenous infusions. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica (English ed)* [Internet]. 2023;41(10):612–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eimce.2022.07.010>
11. Sansone P, Giaccari LG, Di Flumeri G, Pace MC, Pota V, Coppolino F, et al. Imipenem/Cilastatin/Relebactam for Complicated Infections: A Real-World Evidence. *Life* [Internet]. 2024;14(5):614. Available from: <https://doi.org/10.3390/life14050614>
12. Infarmed, Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde (DATS). Relatório de Avaliação de Financiamento Público: Recarbrio [Internet]. 2023 [cited 2025 Feb 19]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/documentos.xhtml>

13. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases [Internet]. 2023 [cited 2025 Feb 19]. Available from: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>
14. Karampatakis T, Tsergouli K, Behzadi P. Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*: Virulence Factors, Molecular Epidemiology and Latest Updates in Treatment Options. Antibiotics [Internet]. 2023;12(2):234. Available from: <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020234>
15. European Centre for Disease Prevention and Control. Increase in carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE) poses a significant threat to patients and healthcare systems in the EU/EEA [Internet]. 2025 [cited 2025 Feb 19]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/increase-carbapenem-resistant-enterobacterales-cre-poses-significant-threat-patients>
16. DrugBank. Imipenem [Internet]. DrugBank Online. 2025 [cited 2025 Feb 22]. Available from: https://go.drugbank.com/drugs/DB01598?_gl=1
17. Heo YA. Imipenem/Cilastatin/Relebactam: A Review in Gram-Negative Bacterial Infections. Drugs [Internet]. 2021;81(3):377–88. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01471-8>
18. DrugBank. Relebactam [Internet]. DrugBank Online. 2025 [cited 2025 Feb 22]. Available from: https://go.drugbank.com/drugs/DB12377?_gl=1
19. Infarmed- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Resumo das Características do Medicamento: Recarbrio [Internet]. 2020 [cited 2025 Feb 22]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/recarbrio-epar-product-information_pt.pdf
20. Infarmed- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Medicamentos manipulados [Internet]. 2016 [cited 2025 Feb 28]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados>
21. Serviço Nacional de Saúde. Hipertensão arterial [Internet]. SNS 24. 2025 [cited 2025 Jul 16]. Available from: <https://www.sns24.gov.pt/pt/tema/doencas/doencas-do-coracao/hipertensao-arterial>
22. Infarmed- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Resumo das Características do Medicamento: Nifedipina [Internet]. 2022 [cited 2025 Feb 28]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
23. DrugBank. Nifedipine [Internet]. DrugBank Online. 2025 [cited 2025 Mar 4]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01115>
24. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on formulations of choice for the paediatric population [Internet]. 2006. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-formulations-choice-paediatric-population_en.pdf
25. Infarmed- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Farmacopeia Portuguesa. 9.0. Infarmed. 2008.

26. Ali SL. Nifedipine. In: Florey K, Al-Badr AA, Forcier GA, Brittain HG, Grady LT. Analytical Profiles of Drug Substances [Internet]. Academic Press; 1990. p. 221–88. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0099-5428\(08\)60674-7](https://doi.org/10.1016/S0099-5428(08)60674-7)
27. Dentinger PJ, Swenson CF, Anaizi NH. Stability of nifedipine in an extemporaneously compounded oral solution. American Journal of Health-System Pharmacy [Internet]. 2003;60(10):1019–22. Available from: <https://doi.org/10.1093/ajhp/60.10.1019>
28. Rowe R, Sheskey P, Quinn M. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed. Pharmaceutical Press. 2009.
29. Raj R A, A.K A, Harindran J. Formulation and Evaluation of Liquisolid Tablets of Nifedipine. Rajiv Gandhi University of Health Sciences Journal of Pharmaceutical Sciences [Internet]. 2013;3:43-50. Available from: https://www.researchgate.net/publication/322398845_Formulation_and_Evaluation_of_Liquisolid_Tablets_of_Nifedipine
30. Infarmed- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Formulário Galénico Português. Infarmed. 2007.
31. Luria L, Cardoza-Favarato G. Human Papillomavirus. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [cited 2025 Apr 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448132/>
32. Darvishi M, Nouri M, Zahir M, Asli M, Hejripor SZ, Karimi E. Overview of Human Papillomavirus Infection. Infect Disord Drug Targets [Internet]. 2024;24(2):65–76. Available from: <https://doi.org/10.2174/0118715265257105231025112708>
33. Direção-Geral da Saúde (DGS). Vírus do papiloma humano (HPV) [Internet]. SNS 24. 2023 [cited 2025 Apr 5]. Available from: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/virus-do-papiloma-humano-hpv/#quais-sao-os-sintomas-da-infecao-pelo-virus-do-papiloma-humano>
34. Directorate-General for Health and Food Safety. HPV - European Commission [Internet]. European Commission. 2024 [cited 2025 Apr 5]. Available from: https://health.ec.europa.eu/vaccination/hpv_en
35. Infarmed- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Resumo das Características do Medicamento: Gardasil 9 [Internet]. 2015 [cited 2025 Apr 5]. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_pt.pdf
36. Sociedade Portuguesa de Ginecologia (SPG). Consenso Nacional sobre Vacinas contra HPV [Internet]. 2017. Available from: <https://spginecologia.pt/wp-content/uploads/2021/07/spg-consenso-nacional-sobre-vacinas-contr-hpv-2017.pdf>
37. European Centre for Disease Prevention and Control. Human papillomavirus [Internet]. 2019 [cited 2025 Apr 5]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/human-papillomavirus>
38. European Centre for Disease Prevention and Control. Efficacy, effectiveness and safety of HPV vaccination in women with coisolation: a systematic review and meta-analyses [Internet]. 2024 [cited 2025 Apr 5]. Available from:

- <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/efficacy-effectiveness-and-safety-hpv-vaccination-women-conisation-systematic>
39. European Medicines Agency. Gardasil 9, human papillomavirus 9-valent vaccine [Internet]. 2016. Available from: www.ema.europa.eu/contact
 40. Gallego LS, Dominguez A, Parmar M. Human Papilloma Virus Vaccine. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2024 [cited 2025 Apr 8]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562186/>
 41. Azevedo C, Magalhães O. Investigadores da FMUP defendem alargamento da vacinação contra o HPV [Internet]. U.PORTO. 2023 [cited 2025 Apr 8]. Available from: <https://noticias.up.pt/2023/09/06/investigadores-da-fmup-defendem-alargamento-da-vacinacao-contra-o-hpv/>
 42. Sutaria AH, Masood S, Saleh HM, Schlessinger J. Acne Vulgaris. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [cited 2025 Jun 9]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459173/>
 43. Kelh  la HL, Fyhrquist N, Palatsi R, Lehtim  ki S, V  rynen JP, Kubin ME, et al. Isotretinoin treatment reduces acne lesions but not directly lesional acne inflammation. *Exp Dermatol* [Internet]. 2016;25(6):477–8. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1069804-overview>
 44. Rajput I, Anjankar VP. Side Effects of Treating Acne Vulgaris With Isotretinoin: A Systematic Review. *Cureus* [Internet]. 2024;16(3):55946. Available from: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.55946>
 45. Vasam M, Korutla S, Bohara RA. Acne vulgaris: A review of the pathophysiology, treatment, and recent nanotechnology based advances. *Biochem Biophys Rep* [Internet]. 2023;36:101578. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2023.101578>
 46. DrugBank. Isotretinoin: Uses, Interactions, Mechanism of Action [Internet]. DrugBank Online. 2025 [cited 2025 Jun 11]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00982>
 47. Infarmed- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Sa  de. Resumo das Caracter  sticas do Medicamento: Isotretino  na [Internet]. 2024 [cited 2025 Jun 11]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
 48. American Academy of Dermatology. Isotretinoin: The truth about side effects [Internet]. American Academy of Dermatology Association. 2023 [cited 2025 Jun 12]. Available from: <https://www.aad.org/public/diseases/acne/derm-treat/isotretinoin/side-effects>
 49. Pile HD, Patel P, Sadiq NM. Isotretinoin. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Jun 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525949/>
 50. Scussel CB, Franca JR, Fedatto PF. Altera  es laboratoriais bioqu  micas ap  s a administra  o de isotretino  na. *Research, Society and Development* [Internet]. 2024;13(6). Available from: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v13i6.46119>
 51. Lopez EO, Ballard BD, Jan A. Cardiovascular Disease. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [cited 2025 Jul 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535419/>

52. World Health Organization. Cardiovascular diseases [Internet]. WHO. 2025 [cited 2025 Jul 12]. Available from: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1
53. Bourbon M, Miranda N, Vicente A, Rato Q. Doenças Cardiovasculares. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge [Internet]. 2016; Available from: <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2016/03/DoencasCardiovasculares.pdf>
54. American Heart Association. Understanding Blood Pressure Reading [Internet]. American Heart Association. 2024 [cited 2025 Jul 13]. Available from: <https://www.heart.org/en/health-topics/high-blood-pressure/understanding-blood-pressure-readings>
55. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens* [Internet]. 2021;39(7):1293–302. Available from: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002843>
56. Mancia G, Kreutz R, Brunstr M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. ESH Guidelines. *www.jhypertension.com* [Internet]. 2023;41. Available from: <http://journals.lww.com/jhypertension>
57. World Health Organization. Diabetes [Internet]. WHO. 2024 [cited 2025 Jul 16]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
58. Ordem dos Farmacêuticos. Diabetes: conhecer, controlar e prevenir [Internet]. 2024 [cited 2025 Jul 17]. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/diabetes-conhecer-controlar-e-prevenir/>
59. Serviço Nacional de Saúde. Diabetes [Internet]. SNS 24. 2025 [cited 2025 Jul 17]. Available from: <https://www.sns24.gov.pt/pt/tema/doencas/doencas-cronicas/diabetes>
60. Mathew TK, Zubair M, Tadi P. Blood Glucose Monitoring. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [cited 2025 Jul 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555976/>
61. Committee ADAPP. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care* [Internet]. 2024;48(Supplement_1):S27–49. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc25-S002>
62. Huizen J. What are the ideal blood glucose levels? [Internet]. MedicalNewsToday. 2025 [cited 2025 Jul 17]. Available from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/317536>
63. Conselho Nacional de Saúde. Sem mais tempo a perder- Saúde mental em Portugal: um desafio para a próxima década [Internet]. 2019. Available from: <https://www.cns.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/12/SEM-MAIS-TEMPO-A-PERDER.pdf>
64. World Health Organization. Depressive disorder (depression) [Internet]. WHO. 2023 [cited 2025 May 1]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
65. World Health Organization. Mental health of adolescents [Internet]. WHO. 2024 [cited 2025 May 3]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-mental-health>

66. Zhang Y, Gao Y, Li X, Zou Y, Ye Y, Zou Z. Antidepressant treatment of depression in children and adolescents: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2025; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00787-025-02688-8>
67. Zhou X, Teng T, Zhang Y, Del Giovane C, Furukawa TA, Weisz JR, et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants, psychotherapies, and their combination for acute treatment of children and adolescents with depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* [Internet]. 2020;7(7):581–601. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30137-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30137-1)
68. Zakaria FH, Samhani I, Mustafa MZ, Shafin N. Pathophysiology of Depression: Stingless Bee Honey Promising as an Antidepressant. *Molecules* [Internet]. 2022;27(16). Available from: <https://doi.org/10.3390/molecules2716509>
69. Chand SP, Arif H. Depression. In: *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [cited 2025 May 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430847/>
70. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders [Internet]. 5th ed. American Psychiatric Association; 2022. Available from: <https://www.mredcircleoftrust.com/storage/app/media/DSM%205%20TR.pdf>
71. Reyad AA, Plaha K, Girgis E, Mishriky R. Fluoxetine in the Management of Major Depressive Disorder in Children and Adolescents: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Hosp Pharm* [Internet]. 2020;56(5):525. Available from: <https://doi.org/10.1177/0018578720925384>
72. Tian H, Hu Z, Xu J, Wang C. The molecular pathophysiology of depression and the new therapeutics. *MedComm (Beijing)* [Internet]. 2022;3(3):156. Available from: <https://doi.org/10.1002/mco2.156>
73. Shadrina M, Bondarenko EA, Slominsky PA. Genetics Factors in Major Depression Disease. *Front Psychiatry* [Internet]. 2018;9:334. Available from: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00334>
74. Stanford Medicine. Major Depression and Genetics [Internet]. Stanford Depression Genetics. 2022 [cited 2025 May 5]. Available from: <https://med.stanford.edu/depressiongenetics/mddandgenes.html>
75. Alves De Moura P, Couto F, Abreu M, Vian J, Moura T, Frade P, et al. Disfunção Dopaminérgica Mesolímbica na Psicose: Uma Revisão da Literatura. 2015;13:79. Available from: <https://revistas.rcaap.pt/psilogos/article/view/6021>
76. Cunha M. Efeito antidepressivo e neuroprotetor da creatina [Internet] [Pós-Graduação em Neurociências]. Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas; 2013. Available from: https://www.researchgate.net/publication/294893339_EFEITO_ANTIDEPRESSIVO_E_NEUROPROTETOR_DA_CREATINA
77. Okubo R, Matsui K, Narukawa M. Factors Related to Placebo Response in Randomized, Double-Blind Clinical Trials of Antidepressants in Children and Adolescents: A Meta-regression Analysis. *Clin Drug Investig* [Internet]. 2023;43(6):383–91. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40261-023-01273-8>

78. Dwyer JB, Bloch MH. Antidepressants for Pediatric Patients. *Curr Psychiatr* [Internet]. 2019;18(9):26. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6738970/>
79. Cooper A, Woulfe D, Kilic F. Post-translational modifications of serotonin transporter. *Pharmacol Res* [Internet]. 2019;140:7–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.10.018>
80. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in children and young people: identification and management (NICE Guideline No. NG134). [Internet]. NICE. 2019 [cited 2025 May 27]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng134/chapter/Recommendations#step-3-managing-mild-depression>
81. DrugBank. Fluoxetine: Uses, Interactions, Mechanism of Action [Internet]. DrugBank Online. 2025 [cited 2025 May 27]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00472>
82. Nascimento KS. Neurotransmissor serotoninérgico em relação a doenças psíquicas e seus fatores nutricionais: uma revisão sistemática. *Research, Society and Development* [Internet]. 2022;11(2):56011226168–56011226168. Available from: <https://rsdjournal.org/rsd/article/view/26168>
83. Science Photo Library. Serotonin Pathway In Brain [Internet]. Science Photo Gallery. [cited 2025 May 28]. Available from: <https://www.sciencephoto.com/media/1248186/view/serotonin-pathway-in-brain-illustration>
84. Sohel AJ, Shutter MC, Patel P, Molla M. Fluoxetine. In: *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2024 [cited 2025 May 28]. p. 1–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459223/>
85. Marshall H. Prozac: Side effects, doses, generic version, and more [Internet]. *Medical News Today*. 2023 [cited 2025 May 31]. Available from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/drugs-prozac#generic>
86. Infarmed- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Resumo das Características do Medicamento: Fluoxetina [Internet]. 2021 [cited 2025 May 31]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
87. Thye AYK, Bah YR, Law JWF, Tan LTH, He YW, Wong SH, et al. Gut–Skin Axis: Unravelling the Connection between the Gut Microbiome and Psoriasis. *Biomedicines* [Internet]. 2022;10(5):1037. Available from: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051037>
88. Sieminska I, Pieniawska M, Grzywa TM. The Immunology of Psoriasis—Current Concepts in Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2024;66(2):164. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12016-024-08991-7>
89. National Psoriasis Foundation. Psoriasis Statistics [Internet]. National Psoriasis Foundation. 2022 [cited 2025 Jul 18]. Available from: <https://www.psoriasis.org/psoriasis-statistics/>
90. Amalia N, Wicaksono D, Wiyarta E, Rampengan DDCH, Darmawan H, Aditya MR, et al. The gut-skin axis in psoriasis: Evidence-based insights from a meta-analysis on probiotics-synbiotics-mediated microbiota interventions. *Medicine in Microecology* [Internet]. 2025;25:100126. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medmic.2025.100126>

91. National Psoriasis Foundation. About Psoriasis [Internet]. National Psoriasis Foundation. 2025 [cited 2025 Jul 21]. Available from: <https://www.psoriasis.org/about-psoriasis/#types>
92. Associação Portuguesa da Psoríase. Tipos de Psoríase [Internet]. PSOPortugal. 2024 [cited 2025 Jul 21]. Available from: <https://psoportugal.pt/tipos-de-psoriase-2/>
93. Pessemier B De, Grine L, Debaere M, Maes A, Paetzold B, Callewaert C. Gut–Skin Axis: Current Knowledge of the Interrelationship between Microbial Dysbiosis and Skin Conditions. *Microorganisms* [Internet]. 2021;9(2):353. Available from: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9020353>
94. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2022 7:1 [Internet]. 2022;7(1):1–28. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>
95. Memariani M, Memariani H. New horizons in the treatment of psoriasis: Modulation of gut microbiome. *Heliyon* [Internet]. 2025;11(1):41672. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e41672>
96. Hrnčir T. Gut Microbiota Dysbiosis: Triggers, Consequences, Diagnostic and Therapeutic Options. *Microorganisms* [Internet]. 2022;10(3):578. Available from: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10030578>
97. Sikora M, Stec A, Chrabaszcz M, Waskiel-Burnat A, Zaremba M, Olszewska M, et al. Intestinal fatty acid binding protein, a biomarker of intestinal barrier, is associated with severity of psoriasis. *J Clin Med* [Internet]. 2019;8(7). Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm8071021>
98. Sikora M, Chrabaszcz M, Waśkiel-Burnat A, Rakowska A, Olszewska M, Rudnicka L. Claudin-3 – a new intestinal integrity marker in patients with psoriasis: association with disease severity. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [Internet]. 2019;33(10):1907–12. Available from: <https://doi.org/10.1111/jdv.15700>
99. Bing Thio H, Thio H. The Microbiome in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: The Skin Perspective. *J Rheumatol Suppl* [Internet]. 2018;94:30–1. Available from: <https://doi.org/10.3899/jrheum.180133>
100. Sharpton TJ. An introduction to the analysis of shotgun metagenomic data. *Front Plant Sci* [Internet]. 2014;5:209. Available from: <https://doi.org/10.3389/fpls.2014.00209>
101. Rajendhran J, Gunasekaran P. Microbial phylogeny and diversity: Small subunit ribosomal RNA sequence analysis and beyond. *Microbiol Res* [Internet]. 2011;166(2):99–110. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.micres.2010.02.003>
102. Gao Y, Lou Y, Hui Y, Chen H, Sang H, Liu F. Characterization of the Gut Microbiota in Patients with Psoriasis: A Systematic Review. *Pathogens* [Internet]. 2025;14(4):358. Available from: <https://doi.org/10.3390/pathogens14040358>
103. Polak K, Muszyński T, Frątczak A, Meznerics F, Bánvölgyi A, Kiss N, et al. Study of gut microbiome alterations in plaque psoriasis patients compared to healthy individuals. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii* [Internet]. 2024;41(4):378–387. Available from: <https://doi.org/10.5114/ada.2024.142394>

104. Qian M, Shi J, Zhang Z, Bi D, Tan C. Genetic insights into the gut microbiota and risk of psoriasis: a bidirectional mendelian randomization study. *Front Microbiol* [Internet]. 2024;15:1434521. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1434521>
105. Cleveland Clinic. Probiotics: What They Are, Benefits & Side Effects [Internet]. Cleveland Clinic. 2023 [cited 2025 Jul 25]. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/14598-probiotics>
106. Marzorati M, Van den Abbeele P, Bubeck S, Bayne T, Krishnan K, Young A. Treatment with a spore-based probiotic containing five strains of *Bacillus* induced changes in the metabolic activity and community composition of the gut microbiota in a SHIME® model of the human gastrointestinal system. *Food Research International* [Internet]. 2021;149:110676. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110676>
107. Buhaş MC, Candrea R, Gavrilăş LI, Miere D, Tătaru A, Boca A, et al. Transforming Psoriasis Care: Probiotics and Prebiotics as Novel Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023;24(13):11225. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms241311225>
108. Elshaghabee FMF, Rokana N, Gulhane RD, Sharma C, Panwar H. *Bacillus* As Potential Probiotics: Status, Concerns, and Future Perspectives. *Front Microbiol* [Internet]. 2017;8:1490. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01490>
109. International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics. Prebiotics [Internet]. ISAPP. 2020 [cited 2025 Jul 31]. Available from: <https://isappscience.org/for-consumers/learn/prebiotics/>
110. Larsen JM. The immune response to *Prevotella* bacteria in chronic inflammatory disease. *Immunology* [Internet]. 2017;151(4):363. Available from: <https://doi.org/10.1111/imm.12760>
111. Xue M, Deng QW, Deng L, Xun TR, Huang TT, Zhao JQ, et al. Alterations of gut microbiota for the onset and treatment of psoriasis: A systematic review. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2025;998:177521. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2025.177521>

Anexos

Anexo 1. Certificado da Boas Práticas Clínicas



Hereby Certifies that

MARIANA MONTEIRO

has completed the e-learning course

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

with a score of

100%

on

17/02/2025

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

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



Global Health Training Centre
globalhealthtrainingcentre.org/elearning

Certificate Number b8bb2411-b673-473c-b1ec-7a03bb1ce2a2 Version number 0

Anexo 2. Ficha de preparação da solução oral de nifedipina

(Carimbo da Farmácia)

Ficha de preparação

Medicamento: Solução oral de nifedipina

Teor em substância(s) activa(s): 100 g (ml ou unidades) contém 0,10 g(ml) de nifedipina

Forma farmacêutica: Solução oral

Data de preparação: _____

Número do lote: _____

Quantidade a preparar: 100 ml

Matérias-primas	Lote nº	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100 g (ou ml, ou unidades)	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data
Nifedipina				0,1 g	0,1 g			
Glicerina				40 ml	40ml			
Essência de banana				0,1 ml	0,1 ml			
Polietilenoglicol 400 (PEG 400)				q.b.p 100 ml	q.b.p 100 ml			

Preparação

Rubrica do operador

Pesar a nifedipina e transferir para almofariz de vidro;	
Medir 40 ml de glicerina em proveta de 50 ml;	
Adicionar lentamente a glicerina ao pó e incorporar com o auxílio do pilão;	
Adicionar parte do PEG 400 ao almofariz de vidro e misturar com o pilão;	
Transferir a mistura para proveta de 100 ml;	
Lavar o almofariz de vidro com PEG 400 e transferir para proveta de 100 ml;	

Adicionar 0,1 ml ($\approx$ 2 gotas) de essência de banana;	
Completar o volume da proveta de 100 ml com PEG 400;	
Homogeneizar a solução;	
Transferir a solução para frasco de vidro âmbar de 100 ml;	
Rotular o frasco de vidro âmbar de 100 ml;	
Lavar todo o material utilizado.	

Rubrica do Director Técnico	Data
-----------------------------	------

Aparelhagem usada: Balança analítica

Embalagem

Tipo de embalagem: frasco de vidro âmbar

Capacidade do recipiente: 100 ml

Material de embalagem	Nº do lote	Origem

Operador: _____

Rubrica do Director Técnico	Data
-----------------------------	------

Prazo de utilização e Condições de conservação

Condições de conservação:

Conservar em frasco de vidro âmbar, bem fechado e devidamente rotulado, em ambiente refrigerado e ao abrigo da luz.

Operador: _____

Prazo de utilização: 30 dias

Operador: _____

Rotulagem

1. Proceder à elaboração do rótulo de acordo com o modelo descrito em seguida.
2. Anexar a esta ficha de preparação uma cópia, rubricada e datada, do rótulo da embalagem dispensada.

Modelo de rótulo:

Identificação da Farmácia
Identificação do Director-Técnico
Endereço e telefone da Farmácia

Identificação do Médico prescritor
Identificação do Doente

DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Teor em substância(s) activa(s)
Quantidade dispensada
Referência a matérias-primas cujo conhecimento
seja eventualmente necessário para a utilização
conveniente do medicamento
Posologia
Via de administração

Data da preparação
Prazo de utilização
Condições de conservação
Nº do lote
Manter fora do alcance das crianças
Advertências (precauções de manuseamento, etc.)
Uso externo (caso se aplique) (em fundo vermelho)

Operador: _____

Verificação

Ensaio	Especificação	Resultado	Rubrica do Operador
Aspeto	Homogéneo		

Rubrica do Director Técnico	Data
-----------------------------	------

Ensaio	Especificação	Resultado	Rubrica do Operador
Cor	Amarelada		
pH	4-6		
Odor	Característico a banana		
Sabor	Doce com sabor a banana		
Quantidade	100 ml $\pm$ 5%		

Aprovado ☐ Rejeitado ☐

Supervisor _____ __/__/__

Nome e morada do doente

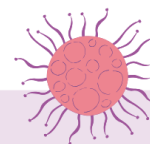
Nome do prescriptor

Anotações

Rubrica do Director Técnico	Data
-----------------------------	------

Vacinação contra o Papilomavírus humano (HPV)

O Papilomavírus humano (HPV) é um vírus transmitido, principalmente, por **via sexual**, que invade a **pele** e as **mucosas**, sobretudo, na região **genital**, **anal** e **oral**. Estão identificados até ao momento mais de 200 tipos de HPV.



O que causa?

- Resolução espontânea;
- Verrugas ou **condilomas genitais**;
- Lesões pré-cancerígenas e **cancerígenas**:

cancro do colo do útero, da vulva, da vagina, do ânus...

Prevenção

A **vacinação** constitui um fator determinante na prevenção contra este vírus!

É profilática e não de tratamento, pelo que deve ser administrada antes de um potencial contacto com o vírus.

Programa Nacional de Vacinação

Recomendada a administração a raparigas e rapazes aos 10 anos, em esquema de 2 doses com intervalo de 6 meses.

*apenas gratuita até aos 17 anos



GARDASIL® 9

É a vacina que vigora desde janeiro de 2017, substituindo a Gardasil® quadrivalente. Para além de proteção contra os tipos 6,11,16 e 18 possui proteção adicional contra os tipos 31,33,45,52 e 58, considerados de alto risco.

*disponível para venda em farmácia comunitária



Sabias que...

O **HPV** é responsável por mais de **90% dos cancros do colo do útero**, o segundo tipo de cancro mais comum entre as mulheres na Europa.

Grupos de risco

População mais jovem:

15 e 25 anos

10 primeiros anos após início da atividade sexual!

Algumas questões...

Tenho mais de 26 anos, devo tomar a vacina?

A vacinação deve ser avaliada individualmente, juntamente com o médico. É benéfica especialmente em situações:

- de risco acrescido de exposição ao vírus;
- indivíduos não imunizados;
- indivíduos que ainda não iniciaram a atividade sexual.

A Gardasil® 9 é compatível com a quadrivalente?

Sim, a Gardasil® 9 pode ser administrada após esquema com a vacina quadrivalente, mediante ponderação médica.

A Gardasil® 9 pode ser administrada na gravidez?

Apesar da boa tolerância clínica, a vacinação não é recomendada durante a gravidez em virtude da escassa evidência atual.

• Luria L, Cardoza-Favarato G. Human Papillomavirus. Encyclopedia of Child and Adolescent Health, First Edition [Internet]. 2023 [cited 2025 Apr 5];1:953-64. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448132/>
• Danvishi M, Nouri M, Zahir M, Asil M, Hejripor SZ, Karimi E. Overview of Human Papillomavirus Infection. Infect Disord Drug Targets [Internet]. 2024;24(2):65-76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37937571/>
• Direção Geral da Saúde (DGS). Vírus do papiloma humano (HPV) [Internet]. SHS-24. 2023 [cited 2025 Apr 5]. Available from: <https://www.sns24.gov.pt/emalidoenecas-infecciosas/virus-do-papiloma-humano-hpv/#quais-sao-os-sintomas-da-infeccao-pelo-virus-do-papiloma-humano>
• Directorate-General for Health and Food Safety. HPV - European Commission [Internet]. European Commission. 2024 [cited 2025 Apr 5]. Available from: https://health.ec.europa.eu/vaccination/hpv_en
• Informad. Resumo das Características do Medicamento: Gardasil 9 [Internet]. 2015. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_pt.pdf
• Sociedade Portuguesa de Ginecologia (SPG). Consenso Nacional sobre Vacinas contra HPV [Internet]. 2017. Available from: <https://spginecologia.pt/wp-content/uploads/2021/07/spg-consenso-nacional-sobre-vacinas-contr-hpv-2017.pdf>
• Gallego LS, Dominguez A, Farmer M. Human Papilloma Virus Vaccine. Pediatric Vaccines and Vaccinations: A European Textbook, Second Edition [Internet]. 2024 Feb 19:147-57. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562186/>
• Azevedo C, Magalhães O. Investigadores da FMUP defendem alargamento da vacinação contra o HPV [Internet]. U.PORTO. 2023 [cited 2025 Apr 8]. Available from: https://noticias.up.pt/2023/09/06/investigadores-da-fmup-defendem-alargamento-da-vacinacao-contr-o-hpv/?utm_source=chatgpt.com



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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