

U. PORTO



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Alexandra Esteves Morais

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Alexandra Esteves Morais

Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein

janeiro de 2025 a abril de 2025

Farmácia Paula Files

abril de 2025 a agosto de 2025

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

Orientador: Professor Doutor Paulo Lobão
Monitor Farmácia Hospitalar: Herr Dr. Norbert Marxer
Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Paula Files

Outubro 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, 30 de setembro de 2025

Alexandra Esteves Moraes

Resumo

O estágio curricular representa uma etapa fundamental da formação académica, através da consolidação de conhecimentos adquiridos previamente e a oportunidade de confronto com a realidade de um farmacêutico. Neste sentido, este relatório foi elaborado no âmbito da unidade curricular Estágio, constituindo uma das componentes de avaliação para a conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

O estágio, com duração de 6 meses, permitiu-me aprimorar competências e fortalecer conhecimentos científicos, bem como melhorar e mesmo aprender em áreas que careciam da componente prática. Sendo assim, o estágio teve início em farmácia hospitalar, ao abrigo do programa Erasmus+, no Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein, na Alemanha (janeiro a abril de 2025) e transitou para a farmácia comunitária na Farmácia Paula Files, em Chaves (abril a agosto de 2025).

Estruturalmente, o relatório de estágio divide-se em duas partes (Parte 1 e Parte 2). A parte 1 dá destaque à contextualização, à explicação detalhada das tarefas executadas e atividades desenvolvidas tanto no âmbito de farmácia hospitalar (Secção A) como farmácia comunitária (Secção B). Na secção A, destaquei a preparação galénica de uma loção com Prednicarbato e Octenidina, permitindo aplicar conhecimentos próprios da prática hospitalar; elaborei documentos de apoio a prescrições médicas com sistemas de inalação, com o objetivo de garantir a segurança e eficácia na administração destes medicamentos; e, por fim, procedi à criação de um kit de profilaxia pós-exposição (PEP) para HIV em mulheres grávidas, disponível na unidade de dispensação automática, promovendo a acessibilidade e adequação do tratamento em situações de urgência. Na secção B, desenvolvi um folheto informativo de sensibilização no âmbito do Programa Nacional da Diabetes, destacando a importância da consciencialização da população sobre a prevenção, diagnóstico e controlo da doença; procedi à atualização de conhecimentos sobre a fisiopatologia, estratégias terapêuticas e novas abordagens na hipertensão arterial enquanto doença crónica de elevada prevalência; e reforcei o papel ativo do farmacêutico na procura de alternativas ao tratamento da colite colagenosa, considerando um caso de atendimento.

Na parte 2, o foco incidiu em dois temas de desenvolvimento, que abordo em maior profundidade e rigor científico. De encontro ao interesse da farmácia, explorei, no Tema 1, o crescente interesse nas propriedades terapêuticas da Canábis como possível opção na sintomatologia da fibromialgia e, no Tema 2, exploro as complicações associadas ao Metamizol através de uma avaliação risco/benefício.

Agradecimentos

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, que me fez crescer como nunca imaginei. No início desta jornada estranhei, mas quando me deixei levar, fiz as pazes comigo e acreditei em mim, rapidamente entranhei.

A todos os professores e colegas com os quais trabalhei ao longo dos projetos e estágio em investigação científica que estive envolvida. Sinto-me grata pelas oportunidades de aprender e aprimorar as minhas competências laboratoriais, escrita de artigos científicos e de partilha de histórias, risos e muito conhecimentos.

Ao meu orientador, Professor Doutor Paulo Lobão, por toda a disponibilidade e conselhos que me permitiram guiar este estágio da melhor forma.

À equipa da farmácia do *Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein* por me terem acolhido com tamanha generosidade, pela liberdade dada a aprender tanto em tão pouco tempo. Em especial ao Dr. Herr Norbert Marxer pela oportunidade e ensinamentos.

À equipa da Farmácia Paula Files, em particular à Dra. Paula Files e ao Dr. Carlos Barros pela partilha de conhecimentos, que me potenciaram enquanto farmacêutica. À restante equipa pelo bom ambiente, cumplicidade, entreajuda e profissionalismo, adoro-vos a todos.

Ao meu grupo de amigos de Chaves, serão sempre conforto. Dxigão, Rafini, Zé, Luís, André, Mary jojo, Larocs e Bia, adoro cada momento convosco, por ser um grupo que funciona pela alegria, diversão, leveza e acima de tudo apoio constante nas conquistas de cada um. Que se mantenha, porque é especial.

À Lara, pela partilha de tudo e de nada. Todos os dias, escolhemo-nos mutuamente como melhores amigas, preparadas, confiantes e sonhadoras sobre o que há de vir.

Às amigas que fiz na faculdade. À Mergs, à Bea, à Ana Luís e à Caty pela partilha constante de lugar no anfiteatro, na mesa da cantina, nas festas, na biblioteca, na Madeira, no São João aliado a momentos inesquecíveis. Ao Zézinho por ter sido das primeiras amigas, pela leveza, diversão e conforto. Às minhas colegas de casa, à Carol, Rafaela e Leonor, por terem sido casa quando casa estava longe. Foram todos a parte mais importante da FFUP, por todos os momentos partilhados, que levo no coração.

À Jojo, à melhor madrinha de faculdade, obrigada por toda a generosidade e ajuda desde o primeiro dia na FFUP.

Ao desporto, curiosamente, tem estado presente nos momentos desafiantes da minha vida. Mostra-me, cada vez que volto, que vale a pena, que é com resiliência, foco, método e ambição que (muito devagar) se vai ao longe. Que o longe é uma linha ténua entre o que sonhamos

e o que nunca imaginávamos. Cada conquista diária nos desportos que tenho praticado refletem-se nas conquistas diárias da minha vida, onde o bom não é chegar ao fim, é ver o progresso e vivê-lo.

À nowScience, por me ter construído, por ter sido o meu colete salva-vidas e, três anos depois, me ter catapultado para a liderar esta Júnior Empresa. Em especial, à Catarina, à Lázaro, à Sónia e ao João Almeida pela partilha de vontade, ambição e determinação no que foi, no que é e no que será a now.

Cada um de vós alimentou o “bichinho” que há em mim de querer sempre mais.

Às três pessoas mais importantes da minha vida. À minha Mãe, pela paciência, compreensão, apoio incondicional, generosidade e graciosidade nestes 5 anos tão intensos. Ao meu Pai, pelo carinho, diversão e bondade que trazes sempre contigo. Sentir-me-ei para sempre grata pelos dois, por me terem dado vida e por me ensinarem a vivê-la desta forma tão bonita, primando sempre pelo amor, educação e valores incutidos. Ao meu Irmão, por seres o melhor exemplo, não há palavras que descrevam o quanto te admiro enquanto filho, primo, neto, namorado, colega de trabalho e amigo. Por estares sempre e para sempre lado a lado comigo.

Com a memória desfazada, mas o sentimento gravado, ao avô Norberto, à avó Cândida e à avó Maria por marcarem a minha infância com provas de amor intermináveis. Sei e sinto o vosso orgulho.

À Antía, que me mostra constantemente que ser-se leve, simples e generosa vale a pena.

Por fim, à restante família, em especial às tias Inês, Alice, Emília e Normanda e aos primos Zé Miguel, Ritoula e Gonçalo: o vosso percurso profissional e pessoal, a vossa determinação e ambição moldam todos os dias a forma como vejo o mundo, obrigada pelo exemplo.

Obrigada a todos os que contribuíram para que estes 5 anos fossem os melhores anos do início da vida adulta. O sucesso e valorização que tanto procuro no mundo profissional está algures à minha espera e, ao vosso lado será, com certeza, mais fácil lá chegar.

“Start where you are,
Use what you have,
Do what you can.”

Arthur Ashe -

Índice geral

Declaração de Integridade.....	iii
Resumo	iv
Agradecimentos	v
Índice geral.....	vii
Índice de Figuras.....	ix
Índice de Tabelas.....	ix
Índice de Anexos	ix
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	x
PARTE 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar (Erasmus).....	1
1. Contextualization of the curricular internship	1
2. Chronogram and respective explanation	2
3. Examples of developed activities	4
Activity 1 – Galenic preparation of Prednicarbat 0,25% and Octenidin 0,1% lotion (Defekturen)	4
Activity 2 – Development of an Informative Support Document for the Validation and Dispensing of Inhaler Prescriptions	6
Activity 3 – New HIV Post-exposure prophylaxis (PEP) Kit management for pregnant women available in Automatic Vending Unit	8
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária.....	10
1.Contextualização do estágio curricular	10
2. Cronograma das atividades desenvolvidas	11
3. Exemplos de atividades desenvolvidas	13
Atividade 1 – Desenvolvimento de Folheto informativo de sensibilização no âmbito do Programa Nacional da Diabetes	13
Atividade 2 – Aspetos gerais da Hipertensão Arterial: Fisiopatologia, Estratégias Terapêuticas e Novas Abordagens	15
Atividade 3 – Alternativas ao tratamento da Colite Colagenosa.....	17
PARTE 2. Temas de desenvolvimento	19

Tema 1 – Potencial da Canábis na sintomatologia da Fibromialgia	19
1. Introdução	19
2. Caracterização da Fibromialgia.....	19
3. Sistema Endocanabinóide.....	24
4. Canábis, THC e CBD.....	25
5. Potencial Terapêutico da Canábis na sintomatologia do FM.....	26
6. Evidência Clínica	27
7. Conclusão.....	28
Tema 2 – Complicações associadas ao Metamizol: será que o benefício ultrapassa o risco?	29
1. Introdução	29
2. Caracterização do Metamizol	29
3. Eficácia do Metamizol.....	32
4. Segurança e perfil de efeitos adversos do Metamizol	33
5. Alternativas Analgésicas ao Metamizol	36
6. Conclusão.....	38
Conclusão global	39
Bibliografia	40
Anexos	51

Índice de Figuras

Figura 1: Desenho esquemático dos "tender points" e vias ascendentes e descendentes que influenciam a sensibilidade à dor. Imagem adaptada de (Siracusa R et al, 2021) através do Biorender.com	20
Figura 2: Mecanismo de sensibilização central que potencia a resposta à dor a estímulos variados. Imagem adaptada de (Shimoji K et al, 2021) através Biorender.com	21
Figura 3: Papel do Sistema Endocanabinóide na sinapse neuronal. Imagem adaptada de (Poleg S et al, 2022) através de Biorender.com	25
Figura 4: Estrutura química do Metamizol. Imagem retirada de (Lutz M.,2019)	29
Figura 5: Hipóteses dos mecanismos de ação do metamizol. Imagem adaptada de Jeyaraman N et al. 2021 através do Biorender.com.....	31
Figura 6: Número necessário de doentes a tratar para obter um benefício adicional (NNT), definido como pelo menos 50% de alívio máximo da dor durante quatro a seis horas. Imagem retirada de (Moore RA et al, 2015)	32

Índice de Tabelas

Table 1: Chronogram of activities performed during the internship in hospital pharmacy	2
Tabela 2: Atividades realizadas durante o estágio em Farmácia Comunitária	11
Tabela 3: Classes terapêuticas com ação analgésica e antipirética disponíveis como alternativa terapêutica	36

Índice de Anexos

Appendix 1: Protocol of Prednicarbat 0,25% and Octenidin 0,1% lotion preparation.....	51
Appendix 2: Example template of the Information Support Document – Reverse side	53
Appendix 3: Example template of the Information Support Document – Front side	53
Appendix 4: Inhaler systems available in the pharmacy	54
Appendix 5: Information Support Documents for Inhaler systems	55
Appendix 6: HIV Post-Exposure Prophylaxis (PEP) kit protocol for pregnant women	63
Anexo 7: Folheto Informativo de Sensibilização: Liga-te à Diabetes.....	64
Anexo 8: Apresentação elaborada no âmbito da formação “Fisiopatologia, Tratamento e Novas Terapias na Hipertensão Arterial”	65

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

- (4-AA)** 4-aminoantipirina
- (4-AAA)** 4-acetilaminoantipirina
- (4-FAA)** 4-formilaminoantipirina
- (4-MAA)** 4-metilaminoantipirina
- (AINEs)** Anti-Inflamatórios não esteroides
- (CB1R)** recetor CB-1
- (CB2R)** recetor CB-2
- (CBD)** canabidiol
- (CC)** Colite Colagenosa
- (COPD)** Chronic Obstructive Pulmonary Disease
- (COX)** cicloxigenase
- (CYP)** citocromo P450
- (DII)** Doenças Inflamatórias Intestinais
- (DNA)** Deoxyribonucleic Acid
- (ECS)** Sistema Endocanabinóide
- (FM)** fibromialgia
- (GPR55)** proteína G acoplada ao recetor 55
- (HIV)** Human Immunodeficiency Virus
- (HPA)** hipotálamo-hipófise-drenal
- (ICS)** Inhaled corticosteroids
- (Ig)** Imunoglobulina
- (IL)** interleukin
- (KliLu)** Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein
- (PA)** pressão arterial
- (PEP)** Post-exposure prophylaxis
- (PG)** Prostaglandina
- (PPAR)** Recetores Ativados por Proliferadores de Peroxissoma
- (SNC)** sistema nervoso central
- (SRAA)** Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
- (THC)** trans- Δ^9 -tetrahydrocannabinol
- (TNF- α)** Tumor Necrosis Factor alfa
- (TRP)** *Transient receptor potential*

PARTE 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar (Erasmus)

1. Contextualization of the curricular internship

The part of my curricular internship regarding hospital pharmacy took place in Germany, at the Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein (KliLu), a public hospital located in the center of Ludwigshafen am Rhein, belonging to the Federal State of Rhineland-Palatinate, across from the city of Mannheim, separated by the Rhine River.

With the motto „Wir leben Medizin” (“We live medicine”), KliLu is a maximum care hospital which integrates 16 clinics, 5 medical institutes and multiple certified tumour centers, making it the third largest hospital in Rhineland-Palatinate¹. The mission of the hospital is grounded in the patients care with versatile performance and innovative treatment methods.

My internship was carried out from the 27th of January to the 18th of April, working from 8 a.m. to 4 p.m. every weekday. The hospital pharmacy facilities were open from 7:30 to 12:30 and 13:30 to 16:00 every day except weekends and public holidays. In the days that the pharmacy is closed, one of the pharmacists is available by a phone call to answer all the questions and requests of the hospital wards and, if needed, dislocate to the hospital pharmacy.

The pharmacy team at KLilu is under the lead of the chief pharmacist Herr Dr. Norbert Marxer and it is composed by 8 pharmacists which are distributed by these different areas of the pharmaceutical services:

- Validation of prescript medication: Guarantees the drug supply by verification of the medical prescription according to the patient and the respective indication.
- On-site advice on drug therapy: Available for other health professionals on all questions relating to patient-specific drug therapy, regarding the dosage, pharmaceutical form, indication and other relevant information.
- Production of sterile (cytostatic or non-cytostatic) and non-sterile medicines: Validation and supervising of the chain production of medicines, from the raw excipients and active substances to the final product.
- Clinical pharmacy: Activity centered on visiting the wards to access and optimize admitted patients' pharmacotherapy, working side by side with the responsible physician.
- Antibiotic Stewardship team: Responsible for offering health professionals antibiotic surveillance and management.

The rest of the team, in cooperation with the several pharmacists, is formed by 5 PTAs (Pharmaceutical Technical Assistants) that assure the production of all the compounded medicines produced in the pharmacy and 10 PKAs (Pharmaceutical-Commercial Clerks) more focused on the marketing and management of the stock of medicines as well as their adequate allocation to the hospital wards².

2. Chronogram and respective explanation

Table 1: Chronogram of activities performed during the internship in hospital pharmacy

Activity	January	February	March	April
Dispensing medicines (<i>Batch/schalter</i>)	X	X	X	X
Sterile non-cytostatic laboratory (<i>sterrilabor</i>)	X	X	X	X
Main non-sterile Laboratory (<i>labor</i>)		X	X	X
Clinical pharmacy			X	X
Cytostatic sterile laboratory (<i>zyto labor</i>)				X

Over the course of my curricular internship at KliLu, I gained knowledge and competences in various pharmaceutical activities, contributing to my professional experience as a future pharmacist.

The first activity that I became familiar with and followed the whole internship was the validation and respective dispensation and distribution of medications to the wards, crucial for maintaining the drug supply to every patient. Requests from the various medical specialty wards were made every Monday, Wednesday, and Friday through an electronic system. I had the opportunity to assist the PKAs in the *batch*, the area where all health products, under the responsibility of the pharmacy, are stored. It is organized into different aisles according to the pharmaceutical form, and all items are arranged in alphabetical order. After the wards requests are made, the drug storage room operates through a semi-automated system, utilizing a conveyor belt that directs the requested medications into designated boxes assigned to each ward.

In addition, every day, at least one pharmacist is responsible for validating prescriptions, receiving increased attention in cases such as dosage alterations (in situations where the hospital

pharmacy did not have the exact medications that the patient had been using prior to admission), human plasma-derived medicinal products, individualized medicine magistral preparations and sterile compounds.

Still within this context, I observed the validation and dispensing of psychotropic medication which, required by law^{3,4}, must be stored in a locked and discreet location, without any visible indication of their contents or placement. The prescription is processed and validated and the drug is handed directly to the responsible nurse of the ward, who must present a specific form of authorization or proof of legitimacy to collect it.

In the Sterile non-cytostatic laboratory, I was involved in the production of sterile compounds by assisting the assigned PTA in the preparation, production, packing and labelling of all final products. The laboratory was divided in three main classified areas (two preparation rooms and one production room with a laminar airflow cabinet), interconnected by disinfection and gowning anterooms, in compliance with GMP (Good Manufacturing Practice) requirements⁵. In this process I learned the logistics underlying its control, including the disinfection and sterilization of the excipients and materials, safety measures, preparation techniques, and microbiological testing to confirm the sterility of the solution and the absence of any contamination. Examples such as Adrenaline syringes, Ropivacain 0,2% and Sufentanil 1µg/ml infusion bags and Vancomycin eye drops were produced.

Furthermore, I had the opportunity to be present in the non-sterile laboratory, gaining competences in the production of non-sterile medicines including ointments, creams and solutions. These could be *Defekturen* galenic preparations, made in large scale and part of the pharmacy stock and *Rezepturen* galenic preparations, one patient oriented specific preparation, upon medical prescription. In this laboratory, I also spent a lot of time in the analytic analysis of pharmaceutical raw materials (*Ausgangsstoffprüfung*) and assessing the quality of the manufactured medicines (*Defekturprüfungen*). Individualized Medication Preparation was one of the activities I performed, transferring oral solid dosage forms into personalized blister packs. This was typically done when medications were supplied in jars rather than in individual blisters, either for hygienic reasons or to ensure better control and traceability in the case of high-cost treatments, such as anti-Human Immunodeficiency Virus (HIV) drugs.

The Clinical pharmacy department performed weekly visits to the different hospital wards, where I followed specialized pharmacists as they worked alongside with chief physicians on the patient's medication regimens to ensure effectiveness, safety, and appropriateness. They were also responsible for monitoring and ensuring the proper storage of medicines within the wards.

In the last month I was involved in validating, dispensing and producing cytostatic medications according to prescriptions from the oncology department, in the Cytostatic sterile

laboratory, through adapting the correct active substance dose to the final volume infusion bags or syringes, identifying discrepancies and guaranteeing the correct management of the drugs.

3. Examples of developed activities

Activity 1 – Galenic preparation of Prednicarbat 0,25% and Octenidin 0,1% lotion (Defekturen)

1. Contextualization

At KliLu, a wide variety of galenic bulk preparations are developed. These formulations result from the need to obtain specific concentrations of one or more active substances, which are either not available on the industry market or not economically viable. For that, there are formulations adapted to the specific conditions of one or more hospital wards request, which takes the need for intensive examination between the chief physician that suggested it and the pharmaceutical team.

In this context, since 2020, it started being developed, at the request of a physician from the Dermatology ward, the “Prednicarbat 0,25%/Octenidin 0,1%/Basiscreme lotion” based on the specifications of DAC (*Deutscher Arzneimittel-Codex* - German Drug Codex) and (NRF) (*Neues Rezeptur-Formularium* - New Formulary for Prescriptions) 11.145 version books, compounding German guidelines that ensure high-quality preparations⁶. This lotion is intended to be used for the acute treatment of superinfected eczema⁷.

2. Development

Eczema is one of the most common chronic skin diseases and it can appear in various places, shadowing a correlation between transepidermal water loss, thinner stratum corneum and deficiency in proteins and lipids with barrier functions which triggers inflammatory cytokines activation. Because of this dysfunctional immune response and defective skin barrier, bacteria, viruses and fungi can take advantage and develop infected eczema^{8,9,10}.

Prednicarbate is a medium potency topical corticosteroid, similar to hydrocortisone, that exhibits lipophilicity and has low molecular weight. This compound can form a GC-R (Glucocorticoid Receptor) complex that acts as a transcription factor, downregulating pro-inflammatory cytokine synthesis, such as interleukin (IL)-1 α , IL-3, IL-8, Tumor Necrosis Factor alfa (TNF- α), while upregulating anti-inflammatory mediators, via the induction of lipocortin-1, which suppresses phospholipase A2^{11,12}. It is used to manage pruritus and inflammation associated with responsive skin conditions^{11,13}. Octenidine, a quaternary ammonium compound, plays a key role in the formulation due to its antiseptic properties, it reacts with components of the cell wall and membrane of microorganisms, and can be considered bactericidal, fungicidal, and virucidal^{14,15}.

Each formulation has a specific technical protocol sheet (Appendix 1) created to be used and followed during its production based on the DAC and NRF production instructions and ingredient information. Concerning the protocol steps, the first thing to do in the laboratory is always making sure to clean the workspaces to guarantee the proper implementation of the hygiene plans in the local of production. Before initiating the preparation of the lotion, it is essential to ensure that there is enough octenidine dihydrochloride solution available, if not, it must be prepared in the laboratory.

Due to the biphasic nature of the formulation and the physicochemical properties of the Prednicarbate, practically insoluble in water and prone to agglomeration, the preparation must start with an initial trituration¹⁶. This trituration step involves incorporating the pre-weighed Prednicarbate with half of the total amount of medium-chain triglycerides and stir. The remaining portion of the medium-chain triglycerides is then added, and the mixture is stirred again. Subsequently, a portion of the Basiscreme DAC is incorporated into the same mortar in two steps, each comprising half of the predetermined amount. Through all these prior steps, homogeneity and absence of agglomerates must be confirmed after each addition. Once the trituration is complete, the remaining amount of Basiscreme DAC is weighed directly into a specific container, along with a portion of the mortar mixture. The octenidine solution and the required volume of purified water are then added to achieve the final target weight. The container is placed into the Topi Tec, an automatic mixing system, and the mixture is homogenized for 10 minutes at 500 rpm (revolutions per minute), resulting in a stable and uniform emulsion¹⁷. The final lotion is dispensed into individual lotion containers, each filled with 200 grams of product. Finally, the containers are labeled using the Lennartz software, and each is marked with the advisory "Shake before use"^{17, 18}.

3. Conclusion

Superinfected eczema is a consequence of the liability of skin diseases, making it particularly valuable to learn about its therapeutic solutions and the processes involved in its preparation. Acquiring this knowledge deepened my understanding of the pathology and highlighted the importance of adaptable formulations tailored to the patient's needs, also reinforcing the pharmacist's role in working along other healthcare professionals. Besides that, this galenic preparation and many more I performed at KliLu provided various insights in consolidating pharmaceutical technology knowledge while also contributing to my confidence, independence and critical thinking, essential as a future pharmacist.

Activity 2 – Development of an Informative Support Document for the Validation and Dispensing of Inhaler Prescriptions

1. Contextualization

Delivering medication through inhalation is a key component of a patient's treatment in diseases such as Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). These active substances in combination with inhalation devices allows rapid drug delivery directly to the airways in the lungs, limiting potential systemic side effects¹⁹.

The treatment guidelines for asthma and COPD are extensive and depend on multiple factors, including disease severity, patient age, and comorbid conditions^{20,21}. Given this complexity, it becomes essential to organize all available therapeutic options and the implementation of an informative support document, not only to aid health professionals during medicines prescription, but also to promote patient understanding and adherence. It is part of the competences of pharmaceutical services to contribute to the patient education on the correct use, dosage, storage, and duration of medication, fundamental to ensuring safe and effective pharmacotherapy^{3, 22}.

2. Development

To carry out this informative support document, I began by defining, in collaboration with a pharmacist, the information that should be included. I researched the different asthma and COPD inhaler devices available in the pharmacy using the *AiDKlinik* program, a drug information system used in German hospitals, and consulted each medicine summary of product characteristics, as well as the German Respiratory League website to complete the information^{23,24}. To support the document, I also created a spread sheet categorizing the inhalers, based on a version previously used in the pharmacy (Appendix 2).

The concept envisioned was a double-sided A5 sheet (Appendix 3), where the front side would focus primarily on essential guidance for correct inhaler use, with an emphasis on administration technique for the specific device. Based on this, inhaler devices are classified into four main types: nebulizers, DPIs (dry powder inhalers), pMDIs (pressurized metered-dose inhalers), and SMIs (soft mist inhalers). Nebulizers (*Inhalate für Vernebler*) convert a suspension or liquid active substance into a mist that can easily be inhaled with the help of a mouthpiece, particularly useful in patients with cognitive, neuromuscular or ventilation impairments. In contrast, these devices tend to be inconvenient, as they require regular maintenance, and the entire inhalation process typically takes 10-15 minutes. pMDIs (*Dosieraerosole*), contain the active substance together with the propellant in a pressure vessel that, when triggered, releases the substance, amplifying lower oropharyngeal and lung deposition. Common errors are associated with inhaling too fast, failure to tilt head to the

correct position, to empty lungs prior to inhalation and to hold breath following inhalation. DPIs (*Pulverinhalatoren*) deliver the active ingredient with a propellant gas within extra-fine particles. As breath-actuated devices, they are designed to overcome the coordination challenges between actuation and inhalation seen with other inhalers, but improper device positioning during dose loading, failure to tilt the head correctly, and insufficient inspiratory effort can still hinder effective drug delivery. Lastly, SMIs are powered by the energy of a compressed spring within the device. They generate a long-lasting aerosol cloud, providing more stable drug delivery, which reduces the need for patient coordination and inspiratory effort^{19,25}.

The reverse side of the informative support document (Appendix 4) was designed to provide more scientific content, aiming to enhance the pharmacological aspects of the treatment's management. The drugs used in inhaler systems, in accordance with the (GOLD) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease and (GINA) Global Strategy for Asthma Management and Prevention guideline recommendations, are mostly used in combined therapy^{20,21}. This includes β 2-selective adrenoceptor agonists, which increase cAMP (cyclic AMP), leading to relaxation of the airway smooth muscle and bronchodilation. These can be classified into SABA (short-acting β 2 agonists), LABA (long-acting β 2 agonists), and uLABA (ultra-long-acting β 2 agonists). Muscarinic antagonists, both SAMA (short-acting muscarinic antagonists) and LAMA (long-acting muscarinic antagonists), inhibit the action of acetylcholine on muscarinic receptors (particularly M3), thereby preventing smooth muscle contraction in the airways. ICS (Inhaled corticosteroids) exert anti-inflammatory effects by binding to intracellular GC-R, which regulate gene expression and suppress the production of inflammatory cytokines. Sodium cromoglicate is present in a combined therapy presentation (Allergospasmin N) along with a SABA, it acts by inhibiting mast cell degranulation after exposure to antigens and reduces bronchospasm²⁵.

3. Conclusion

This activity proved to be significant to my knowledge regarding the therapeutic management of asthma and COPD, providing a deeper understanding of the pharmacological strategies, the correct use of inhalation devices, and the critical role of healthcare professionals in ensuring patient adherence and effective treatment.

Although the informative support documents were created for all 42 inhaler systems available in the pharmacy, only a selection is included in the appendix (Appendix 5). All of them were approved and distributed across the various hospital wards.

Activity 3 – New HIV Post-exposure prophylaxis (PEP) Kit management for pregnant women available in Automatic Vending Unit

1. Contextualization

In a hospital pharmacy, timely access to certain medications is crucial, especially when the pharmacy is closed, such as during the night, weekends, or holidays. To address this need, KliLu has an automatic medication vending machine implemented outside the pharmacy to ensure rapid and uninterrupted access to critical therapies.

Along with the pharmacy team, I had the opportunity to contribute to a recent addition to these units: the HIV PEP kit indicated for pregnant women. Since this is a vulnerable population, the treatment guidelines recommend a different medication regimen than the one used for the non-pregnant population²⁶. This ensures that healthcare providers can initiate prophylactic treatment to these women immediately after potential HIV exposure.

2. Development

At KliLu, an automatic medication vending machine is installed directly next to the entrance of the pharmacy, which immediately drew my attention to explore its purpose and operational use. Access to this machine is restricted to healthcare professionals via a designated access card. The type of available products in this unit is mostly tailored to urgent or/and uncommon clinical situations. It includes antidotes to drugs such as paracetamol, opioids, benzodiazepines and iron; large spectrum antibiotics; antiretrovirals; coagulation factors for bleeding or haematological disorders; metabolic emergencies (haemorrhage, hyperthermia, hyperuricemia, metabolic acidosis) and other critical care medications.

There is a vast number of antiretroviral drugs available through different mechanisms of action, all aiming to maximum suppression of viral replication for the longest possible duration, characterized by viral load and CD4+ T lymphocyte count. The HIV therapy is based on a drug association regimen called Highly Active Antiretroviral Therapy, which is used not only for the treatment of people living with HIV, but also in (PrEP) pre-exposure prophylaxis and PEP regimens^{26,27,28}. Among the five main classes, FI (Fusion Inhibitors) and EI (Entry inhibitors) both prevent HIV entry into CD4+ T cells. FI act by inducing conformational changes in the HIV gp120/gp41 complex, that enable viral fusion with the host cell membrane and EI binds to CCR5 (C-C chemokine receptor type 5) and CXCR4 (C-X-C chemokine receptor type 4), preventing the virus from attaching to the cell membrane²⁷. More than half of the authorized medicines are RT (reverse transcriptase) inhibitors including NRTIs (Nucleoside RT inhibitors) and NNRTIs (Non-nucleoside RT inhibitors). NRTIs are incorporated through a mechanism known as chain termination into the viral

deoxyribonucleic acid (DNA), blocking reverse transcription and thereby inhibiting viral DNA synthesis. NNRTIs are small hydrophobic molecules that block DNA polymerization by binding to an allosteric site near the polymerase's active site, consequently interfering with its catalytic function^{27,28}. INSTIs (Integrase Strand Transfer Inhibitors) irreversibly block the integration of viral DNA into the host genome by inhibiting integrase activity and PI (Protease Inhibitors), prevent the cleavage of viral protein precursors into functional subunits, leading to the production of immature and non-infectious viral particles^{27,30}.

PEP is indicated following high-risk exposures such as injuries caused by HIV-contaminated hospital equipment, contact of HIV-infected fluids with open wounds, mucous membranes or unprotected sexual intercourse. Treatment should ideally be initiated within 2 hours of exposure, and no later than 24 to 72 hours, to maximize efficacy^{26,28}.

During my internship, I noticed that the automatic dispensing machine contained a standard HIV PEP kit for 5 days, suitable for the general adult population, Bikktarvy®, including 50 mg of BIC (Bictegravir), 200 mg of FTC (Emtricitabine) and 25 mg TAF (Tenofovir Alafenamide).

In pregnant women, the use of BIC and TAF is not recommended due to fetal safety concerns and the limited or non-existent evidence from clinical trials^{27,31}. Although FTC has been proven to be safe, with no evidence of teratogenic or fetal/neonatal toxicity, Bikktarvy cannot be used during pregnancy²⁹. According to the German Austrian Guideline and the European AIDS clinical Society on medicinal PEP after HIV exposure, Truvada® (245 mg of Tenofovir disoproxil fumarate and 200 mg of Emtricitabine) and Isentress® (400 mg of Raltegravir) are considered a preferred choice due to their established safety profile in pregnancy and efficacy in preventing HIV transmission^{32,33}.

In pregnant women, the PEP regimen may be extended up to 4 weeks depending on laboratory test results obtained during follow-up, although the kits are prepared to cover only the first 5 days of therapy.

The HIV PEP 5-day Kit for pregnant women was prepared in the laboratory according to a standardized protocol (Appendix 6), where the medicines were placed in an appropriate container, sealed and labelled inside a black bag for confidentiality. Finally, the completed set was stocked in the automatic dispensing machine, and the inventory system was updated for its availability.

3. Conclusion

As a Pharmaceutical Sciences student, this activity deepened my understanding of HIV therapy and PEP protocols. It not only enhanced the availability of emergent therapy but also emphasized the importance of tailoring medical interventions to specific patient populations, such as pregnant women, in line with current clinical guidelines.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1.Contextualização do estágio curricular

A componente do meu estágio curricular em Farmácia Comunitária foi realizada na Farmácia Paula Files entre os dias 21 de abril e 6 de agosto. Com 29 anos de existência, sob orientação da direção técnica da Dra. Paula Files e do gestor, Dr. Carlos Barros, é uma farmácia central na cidade de Chaves localizada na Avenida de Santo Amaro nº26.

Devido à sua localização e reconhecimento, a farmácia caracteriza-se por uma elevada afluência de utentes, incluindo residentes locais, utentes ocasionais e turistas, abrangendo diferentes faixas etárias, com predominância da população idosa. Dada esta variedade e como os atendimentos são personalizados às necessidades de cada um, foi possível ao longo do estágio curricular ter contacto próximo com uma grande diversidade de contextos.

No que diz respeito ao horário de funcionamento, o estabelecimento está aberto nos dias úteis das 8h30 às 19h30 e aos sábados das 8h30 às 13h30. No âmbito do estágio, realizei uma média de 7 horas por dia, predominantemente no horário das 9h00 às 17h00.

Este estabelecimento de prestação de cuidados farmacêuticos opera com uma equipa atualmente constituída por três técnicos auxiliares, Sr. Pedro Paulos, Laura Borges e Júlio Nina e cinco farmacêuticos, Dra. Paula Files, Dra. Rita Silva, Dra. Cátia Gomes, Dra. Ana Fontinha e Dr. Fábio Teixeira.

A farmácia tem, para além do funcionamento habitual centrado no atendimento personalizado e aconselhamento farmacêutico, uma variedade de serviços disponíveis. Estes incluem a medição de parâmetros bioquímicos, como glicemia, ácido úrico, triglicéridos e colesterol, bem como a avaliação de parâmetros fisiológicos, incluindo pressão arterial, peso, altura e índice de massa corporal. São também realizados testes rápidos de antigénio para deteção de SARS-CoV-2, testes de urina rápidos de análise multiparamétrica e administração de vacinas e outros injetáveis.

No sentido de complementar ainda mais estes serviços, a farmácia disponibiliza consultas de nutrição, podologia, aconselhamento dermatológico e serviço de revisão da medicação. A preparação de medicamentos manipulados e a PIM (Preparação Individualizada do Medicamento) realizadas nos laboratórios próprios para esse efeito, constituem também parte das atividades da equipa.

2. Cronograma das atividades desenvolvidas

Tabela 2: Atividades realizadas durante o estágio em Farmácia Comunitária

Atividade	Abril	Maio	Junho	Julho	Agosto
Conferência e receção de encomendas					
Gestão de stocks e prazos de validade					
Regularização de devoluções					
Criação de encomendas					
Atendimento com supervisão					
Preparação de medicamentos manipulados					
Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos					
Gestão de reservas					
Marketing Digital da Farmácia					
Atendimento autónomo, aconselhamento farmacêutico e dispensa de medicamentos					
Preparação Individualizada da Medicação					
Verificação de receituário e faturação					

Numa fase inicial do estágio, baseei a minha aprendizagem nas atividades de *Backoffice*, com o objetivo de me familiarizar com a dinâmica de funcionamento da farmácia e conhecer mais aprofundadamente o sistema informático *Sifarma*. Atividades como a conferência, gestão e receção de encomendas tornaram-se importantes para o controlo das condições do produto, preços de venda à farmácia e preços de venda ao público correspondentes, no sentido de

compreender não só os medicamentos com maior rotatividade na farmácia, mas também o seu custo e a margem de rentabilidade associada.

Fui, igualmente, responsável pelo armazenamento e organização de medicamentos, atendendo sempre à estratégia de que o primeiro medicamento a ser dispensado deve corresponder ao de validade mais curta. Para além disto, com vista em consolidar a minha experiência no *Sifarma*, desenvolvi competências em tarefas como gestão de stocks, regularização de devoluções e criação de encomendas.

Ao longo do mês de maio tive a oportunidade de realizar atendimento sob supervisão e acompanhamento da Dra. Paula Files, o que me permitiu aprofundar o conhecimento sobre as dinâmicas de interação com o utente, com foco no aconselhamento farmacêutico, tanto em casos de doenças crónicas, como na identificação de situações clínicas ligeiras e a respetiva indicação farmacêutica, se necessária. Participei também, nesta fase, em tarefas de marketing digital da farmácia e efetuei a preparação de medicamentos manipulados.

Efetuei, frequentemente, a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos e a gestão de reservas, tarefas que mantive de forma contínua até ao final do estágio.

Posteriormente, transitei para o atendimento autónomo, onde realizei a dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica, não sujeitos a receita médica e outros produtos de saúde, onde contactei com receitas manuais, receitas eletrónicas materializadas e desmaterializadas, bem como vários regimes de comparticipação e complementaridade. Ao balcão procurei sempre promover o uso responsável do medicamento, a adesão à farmacoterapêutica e se possível, identificar e resolver problemas relacionados com o medicamento.

A PIM, enquanto serviço prestado na Farmácia Paula Files a lares e a qualquer utente, mediante solicitação, é fundamental para a adesão à terapêutica e prevenção de riscos na toma da medicação, principalmente em casos de polimedicação. Tive a oportunidade de auxiliar a farmacêutica e técnica auxiliar responsáveis pelo mesmo durante o mês de julho.

Juntamente com a farmacêutica responsável, realizei a verificação de receituário e faturação, o que me possibilitou compreender de forma mais aprofundada os processos administrativos e legais inerentes à dispensação em contexto de farmácia comunitária.

Durante o período de estágio, tive a oportunidade de assistir a diversas formações de entidades externas que apresentavam os seus produtos na farmácia. A partir destas experiências e fomentando o espírito crítico e a vontade de contribuir de forma científica, pude concretizar as atividades destacadas a seguir.

3. Exemplos de atividades desenvolvidas

Atividade 1 – Desenvolvimento de Folheto informativo de sensibilização no âmbito do Programa Nacional da Diabetes

1. Contextualização

A Diabetes mellitus é uma doença crónica que, em Portugal, apresenta uma das taxas de prevalência mais altas da Europa, com mais de 75 mil novos casos registados apenas em 2023. Estima-se que existam mais de 900 mil pessoas diagnosticadas e que mais de 1 milhão de portugueses tenham um risco moderado, elevado ou muito elevado de desenvolver diabetes tipo 2³³. A adoção de medidas de prevenção pode diminuir significativamente casos de DMT2 (Diabetes mellitus Tipo 2) ou retardar o seu desenvolvimento.

Atendendo à necessidade de aumentar a consciencialização da população para esta doença e sendo parte do Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos a “execução de ações de educação dirigidas à comunidade no âmbito da promoção da saúde e prevenção da doença”, no dia 15 de junho, participei na campanha de sensibilização para a diabetes denominada “Liga-te à Diabetes”, promovida pela Hub KRKA Saúde em parceria com a Farmácia Paula Files^{22,34,35}. A iniciativa incluiu um rastreio e uma caminhada, no âmbito da qual tive também a oportunidade de elaborar e dinamizar um folheto informativo de sensibilização.

2. Desenvolvimento

A Diabetes mellitus é uma doença que se apresenta como uma perturbação metabólica complexa, cuja principal característica é a hiperglicemia, resultante da incapacidade do organismo em produzir insulina suficiente ou em utilizá-la adequadamente³⁴. Pode-se diferenciar a diabetes em:

- Diabetes mellitus tipo 1: Doença autoimune, geralmente diagnosticada na infância ou adolescência, em que o pâncreas produz pouca ou nenhuma insulina.
- Diabetes mellitus tipo 2 : Forma mais prevalente (> 90% dos casos), associada a fatores genéticos, envelhecimento e hábitos de vida pouco saudáveis, havendo uma redução da ação da insulina (resistência à insulina), com perda progressiva da função das células beta.
- Diabetes Gestacional: Ocorre durante a gravidez e tende a desaparecer após o parto, mas aumenta o risco de desenvolver DMT2 no futuro.

Existem ainda outros tipos de diabetes, com prevalência muito baixa e que carecem de maior investigação, incluindo a diabetes monogénica, que abrange formas como a diabetes neonatal, a diabetes de início na juventude e síndromes raras associados^{36,37}.

Em qualquer um dos tipos de diabetes, quando a elevação da glicemia se mantém de forma persistente, pode provocar comorbilidades e complicações que afetam diversos órgãos, especialmente os rins, os olhos, o sistema cardiovascular e o sistema nervoso, podendo reduzir significativamente a esperança de vida. Portanto, reconhecer sinais e sintomas torna-se importante para a realização de rastreios e consultas médicas, contribuindo para um diagnóstico precoce. Estes podem surgir de forma gradual e incluem micção frequente, polidipsia, polifagia, cansaço extremo, visão turva, cicatrização lenta de feridas, formigueiro nas extremidades e, em alguns casos, perda de peso inexplicável^{36,38}.

Diversos fatores aumentam o risco de desenvolver a doença, entre os quais se podem destacar o histórico familiar de diabetes, o excesso de peso, a hipertensão arterial, a idade avançada e hábitos alimentares pouco saudáveis^{38,39}. Reconhecer estes fatores permite adotar abordagens não farmacológicas essenciais, direcionadas à redução do risco. Destacam-se a adoção de uma alimentação equilibrada com redução de açúcares e gorduras saturadas, a prática regular de atividade física, a redução do consumo de tabaco e álcool e a manutenção de um peso saudável⁴⁰.

Nesta campanha, o rastreio consistiu na medição dos valores de glicemia, os quais foram registados. Os utentes com valores fora do intervalo considerado normal foram posteriormente contactados, de forma a iniciar o acompanhamento e monitorização da diabetes na Farmácia Paula Files. Este serviço, integrado no seguimento da iniciativa, permite acompanhar de perto os utentes pré-diabéticos e diabéticos, apoiar o controlo frequente da glicemia e promover a adesão à farmacoterapia. Mais tarde, deu-se início à caminhada, um percurso de cerca de 8 km com os participantes, que incentivou a prática de atividade física, uma das medidas mais importantes para prevenir o sedentarismo e promover a saúde. De forma a facilitar a compreensão e sistematização da informação transmitida nesta campanha, elaborei um folheto informativo de sensibilização (Anexo 7), que distribuímos pelos participantes ao longo da manhã.

3. Conclusão

A participação da Farmácia Paula Files neste projeto evidenciou o papel do farmacêutico na comunidade, enquanto principal interveniente na promoção da saúde pública, apoiado pela proximidade e confiança estabelecidas com os utentes.

Atividade 2 – Aspectos gerais da Hipertensão Arterial: Fisiopatologia, Estratégias Terapêuticas e Novas Abordagens

1. Contextualização

A hipertensão arterial permanece como uma das principais causas de morbidade e mortalidade a nível mundial, estando intimamente relacionada com diversas complicações e comorbidades, como doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral e insuficiência renal⁴¹. Refletindo a elevada prevalência desta patologia, os fármacos anti-hipertensores encontram-se entre os mais prescritos e procurados na Farmácia Paula Files.

Durante o meu estágio curricular, surgiram algumas questões relacionadas com a abordagem terapêutica da hipertensão, o que motivou a realização de uma apresentação dedicada ao tema (Anexo 8), onde o objetivo principal foi relembrar a fisiopatologia, estratégias terapêuticas da hipertensão, bem como apresentar novas perspectivas de tratamento.

2. Desenvolvimento

A hipertensão arterial é uma doença crónica, caracterizada por valores de pressão arterial (PA) persistentemente elevados ao longo do tempo, que se definem pela PA sistólica igual ou superior a 140 mmHg e/ou a diastólica igual ou superior a 90 mmHg⁴². A ESH (*European Society of Hypertension*) propõe classificações variadas, dependendo do grau de hipertensão, comorbidades associadas e dano dos órgãos mediados pela hipertensão⁴³.

Antes de compreender as opções de tratamento, é necessário conhecer os mecanismos de compensação que o organismo utiliza para equilibrar a PA. Numa resposta imediata, destacam-se os barorreceptores, que através do maior/menor estiramento das artérias, modulam a atividade do sistema nervoso simpático. O endotélio vascular também participa ativamente neste processo, libertando substâncias vasoativas através da força lateral que o sangue exerce aquando da sua passagem (*shear stress*). A regulação prolongada envolve sobretudo o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), que através de mecanismos de *feedback* controla a vasoconstrição e o equilíbrio de sódio e água, influenciando de forma determinante a PA⁴².

A fisiopatologia da hipertensão arterial essencial é multifatorial e resulta de um conjunto de mecanismos hemodinâmicos, neurais, humorais e renais, que variam consoante a interindividualidade pessoal. Mecanismos como a sobreativação do sistema nervoso simpático, frequentemente associada ao *stress*, aumenta o débito cardíaco e a resistência vascular periférica. Uma dieta rica em sal também contribui, ao promover a retenção de sódio e água, estimula o SRAA e potencia a ação vasoconstritora. Além disso, fatores genéticos e comorbidades como a

obesidade agravam a situação, favorecendo resistência à insulina, hipertrofia da musculatura vascular e maior vasoconstrição⁴⁴.

O tratamento anti-hipertensor recai numa abordagem precoce e intensiva, onde as metas de redução substancial da PA estão descritas nos objetivos terapêuticos da ESH.

As *guidelines* de tratamento sugerem abordagens não farmacológicas, as quais detalhei na apresentação. Destaquei, de seguida, as abordagens farmacológicas, com foco no mecanismo de ação, efeitos adversos e possíveis interações^{43,45}. O tratamento de primeira linha favorece terapia combinada à monoterapia, priorizando inibidores da enzima de conversão da angiotensina, antagonistas dos recetores da angiotensina II, bloqueadores dos canais de cálcio e diuréticos tiazídicos/análogos, pela sua eficácia na redução da PA e eventos cardiovasculares. Os bloqueadores beta são usados sobretudo quando há indicações específicas, como angina de peito. Em casos de hipertensão resistente, a escolha passa pelos antagonistas dos recetores aldosterona, bloqueadores alfa ou anti-hipertensores de ação central em situações específicas^{44,46}.

Explorei ainda novas abordagens terapêuticas, destacando-se as seguintes classes, com um exemplo de cada:

- Antagonistas não esteroides do recetor mineralocorticoide: O *Baxdrostat* bloqueia a ação da aldosterona nos recetores mineralocorticoides que, sendo não esteroide, apresenta menos efeitos secundários a nível hormonal^{46,47,48}.
- Inibidores da síntese de aldosterona: A *Esaxerenone* bloqueia a CYP11B2, envolvida na produção de aldosterona pelo córtex adrenal, o que reduz os seus níveis circulantes^{46,47,48}.
- Terapias direcionadas ao AGT (Angiotensinogénio): O *Zilebesiran*, um RNA de interferência que é capaz de suprimir a produção hepática de AGT, regulando o SRAA e a PA^{46,49}.
- Antagonistas dos recetores ETA (Endotelina A)/ ETB (Endotelina B): O *Aprocitentan* bloqueia a ação da endotelina-1 nos recetores ETA e/ou ETB, promovendo vasodilatação e redução da resistência vascular^{46,50}.

3. Conclusão

Esta apresentação e disponibilização do documento de suporte revelou-se útil para consolidar conhecimentos já adquiridos, rever *guidelines* em vigor e partilhar nova informação à equipa da farmácia, especialmente quanto a novos fármacos, com possibilidade de dispensa no futuro. Considero que reforçou a importância de um acompanhamento mais eficaz e seguro dos utentes hipertensos, visto que o tratamento da hipertensão deve ser contínuo e adaptado à evolução do quadro clínico de cada doente.

Atividade 3 – Alternativas ao tratamento da Colite Colagenosa

1. Contextualização

No decorrer de um atendimento ao balcão, contactei com uma prescrição de Budesonida a 3 mg e ao longo da conversa com o utente, tive oportunidade de esclarecer questões relacionadas com a indicação, adequação à terapêutica, bem como sobre o correto uso deste fármaco, dada a sua patologia, Colite Colagenosa (CC). No momento da dispensa, tal como já ocorrera anteriormente com outros fármacos, esta apresentação encontrava-se em rutura de stock, impossibilitando o acesso ao medicamento.

Dado isto, com recurso às EGMC (*European Guidelines on Microscopic Colitis*) identifiquei potenciais alternativas ao tratamento, as quais foram posteriormente comunicadas ao médico gastroenterologista do utente⁵¹.

2. Desenvolvimento

A CC é um tipo de Colite Microscópica, que faz parte das Doenças Inflamatórias Intestinais (DII), sendo caracterizada por sintomas de diarreia crónica, aquosa, não sanguinolenta associada a dor abdominal, urgência e incontinência fecal e dejeções noturnas, impactando a qualidade de vida de forma debilitante.

Estes sintomas são considerados inespecíficos considerando o painel de DII que existem e por isso, aquando do diagnóstico, torna-se necessária a realização de avaliação histológica. A principal diferença entre a CC e outras patologias de inflamação intestinal, reside na mucosa se apresentar geralmente normal na inspeção endoscópica e em exames de imagens seccionais, mas há observação de uma faixa subepitelial de colagénio espessada, achado característico que não ocorre nas DII clássicas^{52,53}.

Esta patologia, apesar de afetar apenas cerca de 0,12% da população geral, tem uma incidência crescente marcada em doentes idosos que, em certos países, já supera a Doença de Crohn e a Colite Ulcerativa⁵².

A etiologia dessa patologia assenta-se na possibilidade de resposta imunitária desregulada, associada a disfunção epitelial e alterações no metabolismo do colagénio, desencadeada por disbiose microbiana intestinal (menor abundância e diversidade dos géneros *Akkermansia*, *Ruminococcus* e *Clostridiale*). Estudos recentes indicam a possibilidade de existir uma contribuição genética para indivíduos geneticamente predispostos, nomeadamente portadores de HLA (antigénios leucocitários humanos) de classe I e II. Para além disto, um amplo espectro de doenças autoimunes como a Doença Celíaca, Diabetes mellitus tipo 1 e Artrite Reumatóide, assim como tabagismo e uso prolongado de inibidores da bomba de protões, anti-inflamatórios não esteroides

(AINEs) e inibidores seletivos da recaptação da serotonina são considerados fatores de risco para a CC⁵³.

O tratamento de primeira linha para remissão inicial consiste em Budesonida oral (Budenofalk OD®) na dose de 9 mg/dia num período de 6 a 8 semanas. Para a manutenção da remissão, a budesonida também é a mais indicada, na dose de 3–6 mg/dia , ajustada conforme a resposta clínica⁵². A Budesonida, enquanto glucocorticóide sintético potente, exerce efeitos anti-inflamatórios locais no trato gastrointestinal, através do mecanismo de ligação ao recetor GC, que altera a expressão genética e causa efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores por várias vias de sinalização. A utilização de um corticoide em uso prolongado é, neste caso, permitido e aconselhado, visto que tem um metabolismo hepático de primeira passagem elevado (80-90%), que evita efeitos secundários sistêmicos . No caso do utente em questão, encontrava-se na fase de manutenção da remissão da CC com toma de 3 mg de Budenofalk (Budenofalk®) diariamente^{53,54,55,56}.

As opções de tratamento de segunda linha, na impossibilidade ou indisponibilidade da Budesonida, que é o caso, assentam em duas opções.

A Loperamida, que apesar de ter ainda pouca evidência científica especificamente para a CC, pode ser usado enquanto medicação antidiarreica modificadora da motilidade intestinal, pela sua ação nos recetores opioide mu (μ) expresso nos músculos do intestino que inibe a libertação de acetilcolina e de prostaglandinas, e deste modo, reduz o peristaltismo propulsivo, aumentando o tempo de trânsito intestinal^{51,57}. A Colestiramina é também uma opção terapêutica viável, particularmente em pacientes que sofram de CC e má absorção de ácidos biliares coexistente, uma vez que atua como sequestrante de ácidos biliares, limitando a reabsorção destes no trato gastrointestinal, reduzindo irritação e consequentemente a diarreia^{53,58}.

Ainda há outras terapias alternativas, como as tiopurinas, o subsalicilato de bismuto e fármacos anti-TNF como o adalimumabe, infliximabe ou vedolizumabe. No entanto, por escassez de estudos clínicos, só é recomendado a sua utilização em caso de intolerância ou falta de eficácia das terapias abordadas anteriormente⁵¹.

3. Conclusão

As recomendações da EGMC sugerem que, perante situações de rutura de stock, intolerância ou ineficácia, existem alternativas terapêuticas eficazes como a loperamida e a colestiramina. Este episódio evidencia a importância de uma abordagem multidisciplinar e reforça o papel ativo do farmacêutico na identificação de alternativas terapêuticas, bem como na cooperação direta com o médico responsável.

PARTE 2. Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Potencial da Canábis na sintomatologia da Fibromialgia

1. Introdução

A fibromialgia (FM) é uma doença crónica heterogénia e complexa de baixa prevalência, cuja etiologia e fisiopatologia permanecem pouco compreendidas, envolvendo múltiplos mecanismos ainda em estudo^{59,60}.

As opções terapêuticas focam-se numa associação de medidas não farmacológicas e farmacológicas. A farmacoterapia recai sobre o alívio da sintomatologia específica de cada caso, muitas vezes insuficiente para controlar a generalidade da doença, o que tem impulsionado a investigação de novas abordagens⁶¹.

A canábis medicinal, a partir de derivados do trans- Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) e do canabidiol (CBD) tem emergido pelas suas capacidades de modular a dor, a inflamação e comorbidades neuropsiquiátricas, nomeadamente a partir do sistema endocanabinóide (ECS)^{62,63}. Neste contexto, torna-se importante explorar os benefícios terapêuticos da canábis enquanto opção promissora na FM.

2. Caracterização da Fibromialgia

Esta síndrome centraliza-se na dor musculoesquelética, reconhecida, desde 1922, pela Organização Mundial de Saúde como uma doença reumática. Esta é caracterizada, na sua maioria, por dor difusa, rigidez e sensibilidade generalizada, tipicamente bilateral e associada a múltiplas zonas no corpo humano de sensibilidade extrema, chamados “*tender points*” (salientados na Figura 1), podendo também apresentar outros sintomas, nomeadamente perturbações do sono, fadiga, disfunção cognitiva, abrandamento mental (“*Fibrofog*”), ansiedade e depressão, que influenciam negativamente a realização de atividades diárias normais^{59,62,63}.

Afeta, atualmente, cerca de 2 a 8% da população mundial, sendo mais frequente em mulheres⁶⁰. No entanto, a dor crónica difusa, enquanto principal sintoma desta doença, está presente em 10 a 15% dos adultos, o que pode refletir subdiagnóstico ou atraso no reconhecimento clínico da doença⁶¹.

2.1. Diagnóstico da Fibromialgia

Os critérios de diagnóstico da FM baseiam-se em parâmetros clínicos, não sendo geralmente necessário realizar análises laboratoriais, exceto em casos de exclusão de outras doenças⁶¹.

Os critérios de classificação da *American College of Rheumatology* e da *American Pain Society Pain Taxonomy* são ambos válidos para o diagnóstico. Estes critérios passam pela existência de um panorama de dor crônica num número mínimo de regiões anatómicas associadas aos “*tender points*” há mais de três meses, sem história de lesão tecidual ou inflamação. Adicionalmente, devem estar presentes sintomas como fadiga, alterações do humor e perturbações do sono avaliadas a partir de *scores* e índices específicos^{61,64,65}.

2.2. Fisiopatologia da Fibromialgia

2.2.1. Alterações no processamento da dor: Sensibilização Central

O mecanismo fisiopatológico da FM é ainda indefinido e, por isso, considera-se alvo de investigação pertinente. Considerando isto, esta doença tem sido descrita como multifatorial, onde a principal causa se assenta num processamento anómalo da dor, principalmente a nível cerebral, intitulado de sensibilização central (**Figura 1**)^{59,60}.

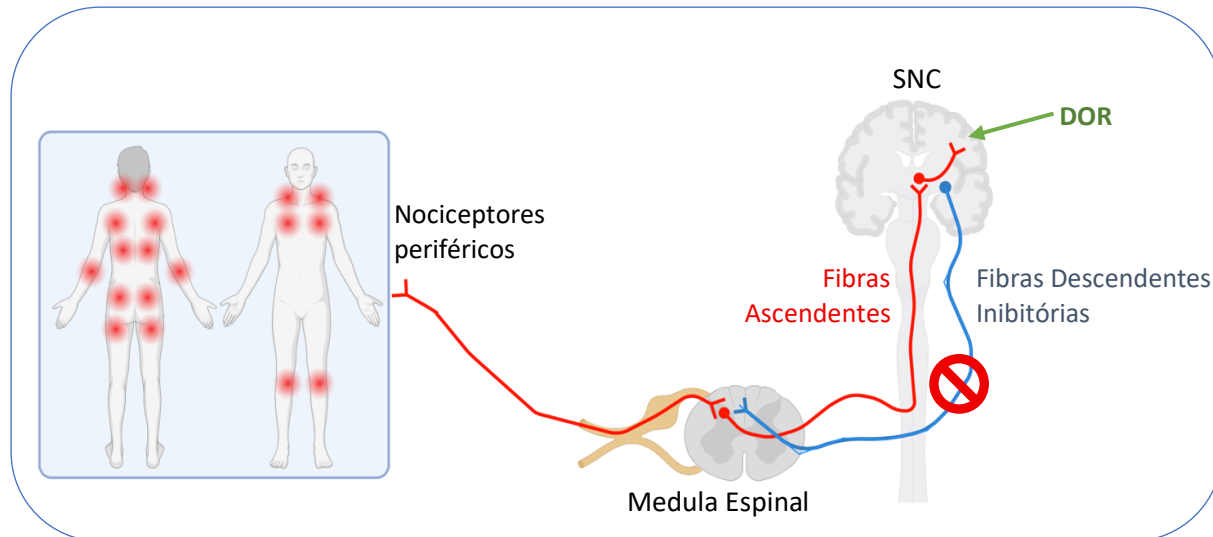


Figura 1: Desenho esquemático dos “tender points” e vias ascendentes e descendentes que influenciam a sensibilidade à dor. Imagem adaptada de (Siracusa R et al, 2021) através do Biorender.com

Numa situação normal, os recetores periféricos (nociceptores), localizados na pele, músculos e articulações, detetam estímulos dolorosos e transmitem essa informação através dos nervos periféricos. O sinal segue pelas fibras ascendentes, fibras A-delta e fibras C, que o conduzem até ao corno dorsal da medula espinal, onde pode ser amplificado ou inibido antes de prosseguir para o sistema nervoso central (SNC), local onde dor é conscientemente processada^{59,60,66}.

Numa situação de FM, os nervos nociceptores ascendentes levam o sinal e provocam a amplificação do mesmo que, no SNC, conduz a uma percepção aumentada da dor. Como resultado, há uma resposta ao aumento do campo recetivo periférico, com descargas mais prolongadas – Hiperalgesia - e desenvolvimento de excitabilidade a estímulos anteriormente indolores – Alodinia, salientes na **Figura 2**^{59,60,66}.

Estudos clínicos baseados em Ressonância Magnética Funcional confirmaram alterações neuronais. Pacientes com FM demonstraram apresentar maior ativação nas áreas cerebrais de processamento da dor, especialmente na ínsula posterior e nos córtices somatossensoriais secundários^{62,67}.

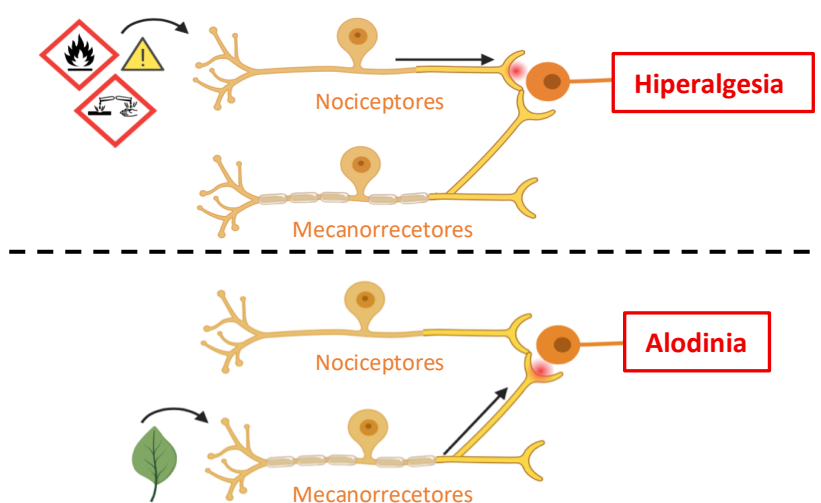


Figura 2: Mecanismo de sensibilização central que potencia a resposta à dor a estímulos variados. Imagem adaptada de (Shimoji K et al, 2021) através Biorender.com

A via descendente de modulação da dor também tem um papel predominante, sendo responsável por atenuar a transmissão nociceptiva, normalmente promovendo a libertação de opioides endógenos ao nível espinal, por ativação dos recetores μ -opioides (MOR) e inibição pré-sináptica da libertação de glutamato e substância P, reduzindo a transmissão da dor ao cérebro. Para além disso, o aumento da transmissão serotoninérgica e noradrenérgica na medula ventromedial torna-se importante de forma a diminuir a percepção dolorosa^{59,60}.

No caso de FM, estes mecanismos encontram-se comprometidos, a via descendente falha em exercer a sua função inibitória, perpetuando a dor crónica observada na doença. Estudos de neuroimagem revelaram redução da substância cinzenta no córtex cingulado anterior e no pré-frontal, bem como menor conectividade funcional no sistema de modulação descendente da dor⁶⁰. Estas alterações comprometem a libertação de opioides endógenos e a modulação serotoninérgica/noradrenérgica^{59,60}.

2.2.2. Alterações no processamento da dor: Sensibilização Periférica

Embora a FM seja considerada um distúrbio de dor central, muitos estudos têm demonstrado alterações nos nervos periféricos em pacientes com FM, que parecem desempenhar um papel chave no seu início e perpetuação da dor⁵⁹.

Os impulsos nervosos da dor são transmitidos por fibras A δ , mielinizadas e rápidas e por fibras C, não mielinizadas e de transmissão mais lenta. Ambas respondem a estímulos térmicos, mecânicos ou químicos, mas de formas diferentes⁶⁰. A gênese de alterações nas fibras nervosas pode estar associada à Neuropatia de Fibras Pequenas, uma condição que afeta estas fibras e compromete a sua regeneração. Paralelamente, em modelos animais viu-se que o aumento do glutamato também influencia a redução da densidade destas fibras^{59,68}.

Foi relatado que pessoas com FM apresentam um número reduzido de fibras nervosas, bem como a redução da sua densidade, o que as torna mais propensas a atividade espontânea, maior sensibilização à estimulação mecânica e neuroinflamação central, provando a influência que a sensibilização periférica tem na sensibilização central e a gravidade deste ciclo vicioso de dor crónica^{59,60}.

2.2.3. Alterações genéticas

Diversos estudos demonstraram a evidência da ligação genética e familiar que, aliado a fatores ambientais, apresentam maior predisposição à FM. Estudos a partir de varrimento genómico e estudos clínicos em gémeos já conseguiram identificar e avaliar genes relacionados com a dor^{59,60}.

Entre os genes associados a alterações e perturbações do humor, stress e motivação, destacam-se o TAAR1 (*Trace Amine-Associated Receptor 1*), associado a alterações na dopamina e aumentando a sensibilidade à dor e a SLC6A4 (*Solute Carrier Family 6 Member 4*), associado a alterações da recaptação da serotonina. Outras alterações como polimorfismos no transportador de serotonina 5-HTT (5-hidroxitriptamina) e predominância de certos génotipos na enzima COMT (catecol-O-metiltransferase) foram destacados em doentes com FM^{59,60}.

Também se podem salientar genes associados ao fenómeno de sensibilização central e descontrolo da transmissão nociceptiva, tais como RGS4 (*G protein signal 4 regulator gene*) e *transient receptor potential* (TRP) do canal vaniloide 2⁶⁰.

Ainda surgem a MYT1L (*myelin transcription factor 1*), uma variante genética associada à diferenciação neuronal e deficiência cognitiva; o GBP1, que quando induzido por citoquinas, pode contribuir para a sintomatologia de doenças inflamatórias crónicas e CNR1, um gene que codifica para o recetor CB-1 (CB1R) canabinóide^{59,60}.

2.2.4. Alterações Neuro endócrinas

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) torna-se crucial para a regulação da resposta de neurotransmissores e substâncias na resposta ao stress, um dos sintomas mais predominantes associados à FM. Neste contexto, tem sido investigado o eixo HPA na regulação do mesmo, no qual se verificou uma desregulação do ritmo circadiano do cortisol, nomeadamente o achatamento da curva com diminuição do pico matinal, bem como uma secreção anómala da hormona adrenocorticotrofina, responsável pela libertação de cortisol. No entanto, o contributo do eixo HPA para a fisiopatologia da FM permanece ainda pouco esclarecido⁶⁰.

2.2.5. Alterações Inflamatórias e Imunológicas

Vários estudos demonstram uma grande correlação entre a FM e o aumento de citocinas inflamatórias tanto no sangue, quanto no líquido cefalorraquidiano. O aumento na IL-8, enquanto sinalizador de inflamação crónica, está em grande destaque, devido à ativação das células da glia. Estas células são ativadas por estímulos como morte celular, inflamação periférica e infeção através do recetor TLR4 localizado nas membranas externas destas células⁶⁰.

Outras citocinas como IL-6, IL-1 β e TNF- α também se mostraram presentes, com papel na intensificação da resposta imunitária pelo recrutamento de monócitos, neutrófilos e macrófagos que sensibilizam os nervos para a dor⁵⁹.

Dentro da gama das respostas imunológicas inadequadas, a imunoglobulina(Ig) G foi identificada em pacientes com FM. Em modelos animais, o aumento dessas IgG reduziu a atividade motora, força e densidade de fibras nervosas, sugerindo que os sintomas de dor podem ser mediados por mecanismos autoimunes^{59,69}.

2.2.6. Alterações psicológicas e distúrbios do sono

É inequívoca a relação entre os sintomas depressivos e um pior prognóstico da FM, que tem como base a disfunção da neurotransmissão de serotonina e noradrenalina, modulando a ativação de áreas envolvidas no processamento afetivo da dor, especificamente a amígdala e a ínsula anterior⁶⁰.

Estudos em modelos animais comprovaram que o stress implica alterações na medula espinal, pela redução do neurotransmissor inibitório GABA (ácido γ -aminobutírico) e diminuição da antinocicepção mediada por agonistas μ -opioides, acompanhada de um aumento da libertação de glutamato⁶⁰.

No que toca aos distúrbios do sono, estes estão frequentemente presentes na FM sendo que, dados recentes sugerem que podem ser fatores causais da doença e não apenas

manifestações. A literatura descreve uma correlação bidirecional de *feedback* positivo entre alterações estruturais no sono e dor musculoesquelética generalizada, sustentada pela desregulação das vias descendentes de controlo da dor e aumento de IL-6, provocando hiperalgesia, dor espontânea e alteração do humor, stress e ansiedade⁶⁰.

Sumarizando, é importante destacar que a fisiopatologia da FM e a sua patogénese tem, para além das alterações do processamento da dor pela sensibilização, outros fatores inflamatórios, imunitários, endócrinos, genéticos e psicossociais que ajudam a estabelecer um ciclo de sensibilização e disfunção neuroimunitária que perpetua a dor crónica e as comorbilidades associadas.

2.3. Opções terapêuticas na Fibromialgia

No tratamento da FM, uma abordagem multidisciplinar que integra terapias não farmacológicas e farmacológicas é a solução atual para lidar com os sintomas problemáticos. As intervenções não farmacológicas passam pelo foco na educação do paciente sobre a desmistificação da perceção da doença. Adotar um padrão alimentar saudável, com maior consumo de vegetais e alimentos ricos em antioxidantes, demonstrou efeitos positivos em doentes com FM. A prática de exercício físico e terapias complementares como a acupuntura, estimulação elétrica nervosa transcutânea, crioterapia e hidroterapia mostraram melhorias nos sintomas de dor, estados de ansiedade e fadiga⁷⁰.

No que diz respeito à terapia farmacológica, existem apenas algumas opções no alívio da sintomatologia, já que a génese da doença ainda é limitada. As abordagens terapêuticas aprovadas, baseiam-se, geralmente, em antidepressivos como a Duloxetina e o Milnaciprano, pela eficácia no alívio da dor, depressão e fadiga e Amitriptilina, mais indicado em casos de perturbações do sono. A Pregabalina também é usada, dado que impede a libertação de neurotransmissores excitatórios, tal como o glutamato, controlando a transmissão de sinais de dor⁷⁰.

Outras alternativas têm vindo a ser recomendadas caso as opções iniciais não se revelam adequadas, dependendo do perfil clínico do utente. Entre estas incluem-se os estimulantes (Modafinil e Armodafinil), o Tramadol, um agonista fraco do recetor μ -opioide e relaxantes musculares de ação central como a Ciclobenzaprina^{70,71}.

3. Sistema Endocanabinóide

O ECS consiste num sistema neuromodulador que tem mostrado cada vez mais importância na regulação de múltiplos processos fisiopatológicos da dor e comportamentais^{72,73}. Os componentes

pertencentes a este sistema incluem recetores, componentes endógenos e enzimas de metabolização. Os recetores com os quais os canabinoides interagem são:

- Recetores acoplados à proteína G: CB1R, localizado predominantemente no SNC; recetor CB-2 (CB2R), que se encontra sobretudo nos tecidos linfóides e o recetor de proteína G acoplada ao recetor 55 (GPR55)⁷²;
- Canais iónicos sensíveis a ligantes: Por exemplo, o TRP vaniloide⁷²;
- Recetores nucleares: Recetores Ativados por Proliferadores de Peroxissoma (PPAR)⁷².

A **Figura 3** ilustra o papel do ECS na sinapse neuronal, onde um neurotransmissor (por exemplo, o glutamato) é libertado do neurónio pré-sináptico. No neurónio pós-sináptico liga-se aos seus recetores, causando despolarização e influxo de Ca^{2+} . O aumento resultante das concentrações de Ca^{2+} estimula a produção de canabinoides endógenos, como a AEA (Anandamida) e o 2-AG (2-Araquidonoilglicerol), pelas enzimas NAPE-PLD (N-acetilfosfatidiletanolamina-hidrolase fosfolipase D) e DAGL (diacilglicerol lípase)⁷⁵.

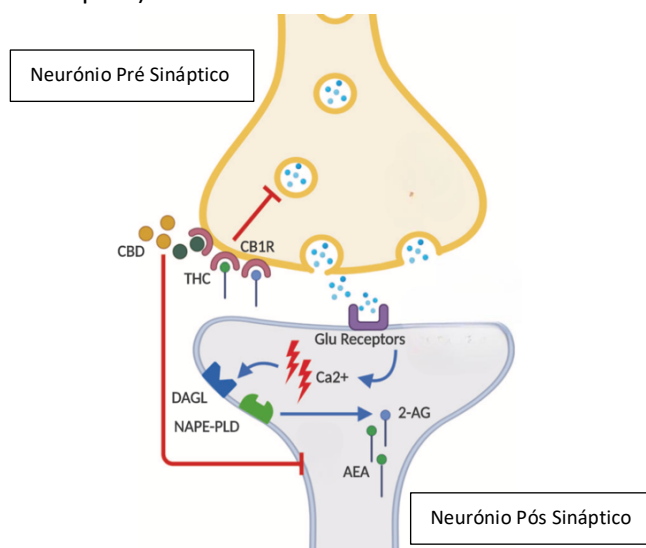


Figura 3: Papel do Sistema Endocanabinóide na sinapse neuronal. Imagem adaptada de (Poleg S et al, 2022) através de Biorender.com

Estes endocanabinoides viajam retrogradamente do neurónio pós-sináptico para o neurónio pré-sináptico, onde se ligam aos CB1R. A ativação destes recetores leva à supressão da libertação adicional de neurotransmissores⁷⁴.

4. Canábis, THC e CBD

A *Cannabis sativa* L. é uma planta comumente conhecida que tem origem na Ásia Central e encontra-se amplamente distribuída em áreas temperadas e tropicais. Esta planta é rica em inúmeros fitocanabinoides, sendo que os dois compostos encontrados em maior abundância e atualmente mais descritos são o THC e o CBD^{74,75}.

O THC, reconhecido pelo seu efeito psicoativo, tem sido associado a fins recreativos e por isso encontra-se sujeito a restrições rigorosas na maioria dos países. Tem o efeito psicoativo mais potente da canábis e exerce efeitos medicinais enquanto antiemético, estimulante do apetite e anti-inflamatório, aliviando a dor crônica. Este atua no ECS por agonismo parcial do CB1R e CB2R, inibindo a liberação pré-sináptica do glutamato. Além disso, verifica-se o agonismo dos recetores da TRP, principalmente TRP vaniloide, que servem de mediadores para vias de transdução de sinal^{75,76}. Paralelamente tem um papel na inibição da síntese da Prostaglandina (PG) E2, estimulando a lipoxigenase, que destaca o papel anti-inflamatório. Também há estudos que demonstram o seu papel na diminuição da recaptação sináptica de serotonina, importante na modulação fisiológica do humor, apetite e sono⁷⁵.

O CBD é um isómero não intoxicante do THC, sem efeitos psicogénicos, com baixa afinidade para os CB1R e CB2R. Isso não impede que tenha outras atividades farmacológicas, incluindo efeitos ansiolíticos, antiepiléticos e anti-inflamatórios, incluindo o controlo da dor e da espasticidade^{73,75}. A atividade ansiolítica do CBD parece estar relacionada com a modulação das vias no recetores 5-HT1A e TRP vaniloide 1 bem como pelo aumento de AEA, no hipocampo por inibição da enzima hidrolase de amidas de ácidos gordos⁷⁶. Isto torna-se importante pela capacidade de reverter os efeitos ansiogénicos do THC, sendo interessante o rácio CBD:THC para possíveis efeitos terapêuticos^{73,75}.

Múltiplos mecanismos anti-inflamatórios também se destacam, através do antagonismo funcional do recetor GPR55, diminuindo citocinas pró-inflamatórias [IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, TNF- α , IFN- γ (*interferon-gamma*) e MCP-1 (*Monocyte Chemoattractant Protein-1*)], mitigando consequentemente a hiperalgesia⁷⁵. A capacidade de ligação ao recetor de adenosina A2A, cuja captação é inibida, contribui igualmente para a redução da inflamação⁷⁵. Por fim, a interação com os recetores nucleares PPAR está associada à diminuição da neuroinflamação⁷⁸.

5. Potencial Terapêutico da Canábis na sintomatologia do FM

Dada a função do ECS, existe um interesse crescente na Canábis Medicinal, pelo que já existem fármacos aprovados pela *Food and Drug Administration* e pela Agência Europeia do Medicamento para sintomatologia associada a certas doenças específicas, incluindo o Dronabinol e a Nabilona enquanto derivados sintéticos de THC e Nabiximóis e CBD, baseados em extratos da planta^{79,80}.

Estes fármacos aprovados e outras misturas de vários rácios de CBD:THC têm emergido como potencial opção terapêutica para a FM, devido à sua capacidade de modular sistemas fisiopatológicos⁶⁸.

Em particular, o THC pode contribuir para a diminuição da dor crónica através da inibição da libertação de glutamato e da modulação serotoninérgica, além dos seus efeitos anti-inflamatórios. O CBD, por sua vez, complementa pela sua ação ansiolítica e analgésica, reduzindo a hiperalgesia e a neuroinflamação. A sinergia entre estes dois compostos mostra-se especialmente promissora no controlo da dor, podendo oferecer uma resposta terapêutica multimodal, necessária na FM⁷⁵.

6. Evidência Clínica

Através da consulta de estudos de meta-análise, a maioria dos estudos observacionais reportou melhorias na rigidez e dor, bem como na qualidade de vida e sono⁷⁷. No entanto, estes estudos apresentam grandes limitações, nomeadamente na ausência de grupos controlo em alguns dos estudos e falta de standardização da forma de administração e concentrações de rácio THC/CBD. Ou seja, embora os resultados apontem uma melhoria para sintomas da FM, são necessários ensaios clínicos randomizados para a validação deste potencial terapêutico⁷⁷.

Até ao momento, um número muito reduzido de ensaios clínicos randomizados específicos para a FM foram descritos. Num ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, avaliou-se o efeito analgésico por quatro variedades de canábis com composições variáveis de THC e CBD por inalação. Apesar de nenhum dos tratamentos ter apresentado efeito superior ao placebo na resposta de dor espontânea, houve uma redução da sensibilidade dolorosa a 30% numa das formulações e nas variedades que continham THC, houve aumento do limiar de dor por pressão em comparação com o placebo⁸¹. Em 2020, foi realizado outro ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, onde se avaliou durante oito semanas o efeito de um óleo de canábis rico em THC em 17 mulheres com fibromialgia. Os resultados mostraram que, comparativamente ao grupo placebo, o grupo tratado com canábis apresentou uma redução significativa no FIQ (*Fibromyalgia Impact Questionnaire*), com melhorias nos domínios “fadiga”, “sentir-se bem”, “dor” e “capacidade laboral”⁸².

De acordo com a *Clinicaltrials.gov* encontram-se em curso novos ensaios clínicos de fase II e III que procuram aprofundar este conhecimento⁸³.

Paralelamente, torna-se importante referir que uma meta-análise recente de onze ensaios clínicos randomizados, na qual utilizaram dronabinol, nabilona e nabiximóis, evidenciou que o canábis pode ser recomendado na redução significativa da dor crónica. Dado as semelhanças fisiopatológicas e segundo as orientações clínicas que recomendam o seu tratamento com agentes semelhantes aos utilizados na dor neuropática, coloca-se a hipótese que os canabinóides possam ser eficazes também na FM⁸⁴.

7. Conclusão

Os medicamentos à base da Canábis encontram-se em ascensão pelos seus efeitos analgésicos, anti-inflamatórios e ansiolíticos. No entanto, a evidência clínica apresenta limitações metodológicas, amostras reduzidas, falta de padronização e resultados com elevada variabilidade. É importante salientar também os efeitos psicoativos do THC, o que impõe limitações adicionais na sua aprovação, uma vez que requer uma avaliação rigorosa da segurança, dos efeitos adversos e do risco de abuso ou dependência⁷⁷.

Assim, torna-se crucial aprofundar a investigação nesta terapia promissora, dada a relação entre os seus mecanismos de ação e a fisiopatologia da fibromialgia, promovendo o desenvolvimento de mais estudos.

Tema 2 – Complicações associadas ao Metamizol: será que o benefício ultrapassa o risco?

1. Introdução

Há mais de 100 anos, o metamizol foi aprovado pelas suas propriedades analgésicas, antipiréticas e espasmolíticas, capazes de tratar e aliviar a dor intensa aguda ou crónica. Dada a sua eficácia, este fármaco foi considerado uma opção terapêutica relevante, provocando o aumento progressivo da sua prescrição e utilização em vários países^{85,86}.

No entanto, apesar da sua eficácia, a segurança do metamizol cedo se tornou um paradigma, devido ao aparecimento de complicações graves associadas à sua administração. Em especial a agranulocitose gerou controvérsia porque, apesar de rara, é uma consequência grave e potencialmente fatal⁸⁷.

Devido a isto, existem disparidades significativas na regulamentação e autorização deste fármaco dependendo do país^{85,88}. A discussão sobre a relação benefício-risco deste potente analgésico permanece em aberto.

Neste contexto, existe especial interesse em aprofundar o conhecimento sobre esta pirazolona e a sua comparação com outros analgésicos, de modo a identificar as situações em que a eficácia deste se sobrepõe ao risco de contrair as respetivas complicações associadas.

2. Caracterização do Metamizol

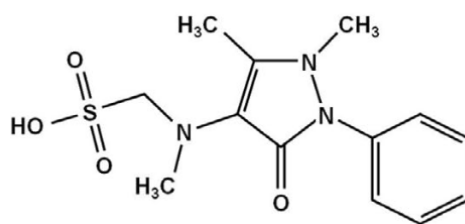


Figura 4: Estrutura química do Metamizol.
Imagem retirada de (Lutz M., 2019)

O Metamizol (ou dipirona) é um derivado da pirazolona, um anel heterocíclico com dois átomos de nitrogénio e um oxigénio em posição ceto. É comercializado na forma de um sal sódico ou magnésico, que lhe confere melhores propriedades de solubilidade e estabilidade^{85,89,90}.

É considerado pertencente ao grupo dos não opioides não ácidos, que é destacado pelos seus efeitos analgésicos, antipiréticos e espasmolíticos. Está indicado no tratamento dor aguda e intensa, incluindo dor espasmódica e tumoral e na febre alta, que não responda a outras terapêuticas antipiréticas^{86,89}.

2.1. Perfil farmacocinético

O perfil farmacocinético do metamizol depende da via de administração, sendo que está disponível, em Portugal, por via oral (cápsulas de 575 mg), intramuscular ou intravenosa (solução injetável disponível a 500 mg/ml)⁹¹. A administração de metamizol através de solução injetável é recomendada apenas quando a administração oral não é adequada, como em casos de vômitos, dificuldades de deglutição ou outras contraindicações⁹².

Após a sua administração, o metamizol, enquanto pró-fármaco, é hidrolisado de forma não enzimática no trato gastrointestinal, que origina o principal metabolito ativo, 4-metilaminoantipirina (4-MAA)^{85,89}. Este composto é praticamente todo absorvido, apresentando uma biodisponibilidade de cerca de 85% por via oral e 87% por via intravenosa⁹³. Por via oral, este atinge a concentração máxima entre 1,4 e 2 horas após a toma^{85,94,95}.

Já no fígado, a metabolização é feita predominante pelo citocromo P450 (CYP) 3A4, embora estudos indiquem que as CYP2B6, CYP2C8 e o CYP2C9, bem como um metabolismo extra-hepático mediado pela mieloperoxidase terá um papel nesta metabolização⁸⁵. Portanto, o 4-MAA, por N-desmetilação transforma-se em 4-aminoantipirina (4-AA), que posteriormente acetila e forma um metabolito inativo, a 4-acetilaminoantipirina (4-AAA), e por C-oxidação dá origem a 4-formilaminoantipirina (4-FAA), também este inativo⁸⁹. O 4-MAA e o 4-AA em conjunto com o ácido araquidónico transformam-se em ARA (araquidonoil)-4-MAA e ARA-4-AA, respetivamente⁸⁵.

No que toca à distribuição, nenhum dos metabolitos se liga em grande percentagem a proteínas plasmáticas, sendo cerca de 58% para a 4-MAA, 48% para a 4-AA, 18% para a 4-FAA e 14% para a 4-AAA⁹³.

Quanto à excreção, 6 metabolitos são detetados principalmente na urina, dos quais 4 são os mencionados acima (4-MAA, 4-AA, 4-AAA e 4-FAA) e mais 2 que parecem estar relacionados com uma 4-hidroxiantipirina conjugada^{85,94}.

2.2. Perfil Farmacodinâmico

Os efeitos farmacodinâmicos que conferem um papel antipirético, analgésico e espasmolítico integram uma rede de mecanismos complexos que ainda não está completamente esclarecida^{95, 96}. Inicialmente considerava-se que os metabolitos ativos do metamizol, 4-MAA e 4-AA, exerciam o seu efeito sobretudo através da inibição das enzimas cicloxigenase (COX)-1 e COX-2. Contudo, tem vindo a ser demonstrado que a afinidade por estas enzimas é bastante baixa, o que se reflete numa baixa ação anti-inflamatória e no fraco efeito anti trombótico e, consequentemente, a reduzida ocorrência de efeitos adversos associados à inibição da COX-2 em comparação com os AINEs^{88,95}.

Assim, para o efeito analgésico, têm sido propostos vários mecanismos possíveis, com base em estudos recentes *in vitro* e em animais que incluem COX-3, o recetor TRPA-1 (*transient receptor potential ankyrin-1*), os recetores canabinóides e o sistema opioide endógeno e outras vias de sinalização⁹⁵.

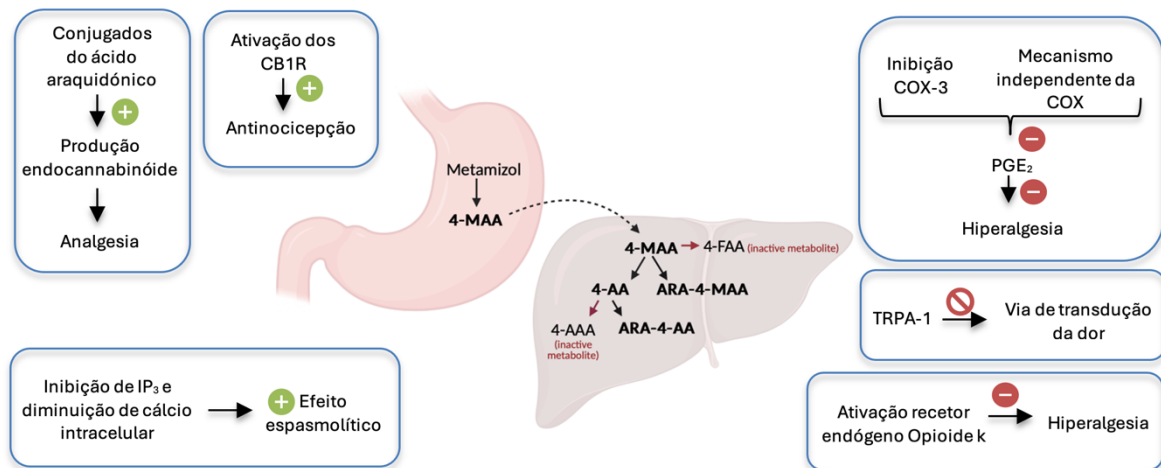


Figura 5: Hipóteses dos mecanismos de ação do metamizol. Imagem adaptada de Jeyaraman N et al. 2021 através do Biorender.com

A inibição da COX-3 é uma das hipóteses, sendo que através da redução da síntese da PGE₂ provoca a diminuição da excitabilidade dos nociceptores, atenua a sensibilização central da dor e reduz da febre, realçando os efeitos antipiréticos. Adicionalmente, sugere-se que haja um mecanismo independente da COX, onde 4-MAA e 4-AA impedem diretamente a hiperalgesia pelo redirecionamento da síntese de prostaglandinas (diminui PGE₂ e PGD₂, mas aumenta PGF₂α) por meio de oxidação de doadores de radicais e sequestro de peróxidos, essenciais na iniciação da reação catalítica da COX^{95,97,98}.

O TRPA-1 é um canal iónico não seletivo, presente nos sistema nervoso periférico, que responde a uma variedade de estímulos nocivos. Estudos *in vitro* indicam que pirazolonas e derivados são antagonistas seletivos do canal TRPA1, por ligação a resíduos de cisteína, que são essenciais para a ativação do canal por agonistas endógenos reativos^{95,99}.

O 4-MAA mostrou-se eficaz no agonismo dos CB1R, parte do ECS e que influência a redução da transmissão GABAérgica, importante na antinociceção⁹⁵. Paralelamente, os dois metabolitos conjugados com o ácido araquidónico (ARA-4-MAA e ARA-4-AA), atravessam a barreira hematoencefálica, onde atinge a medula espinal, de modo a produzir efeitos terapêuticos. Estes parecem ter atividade nos recetores canabinóides, por ajudar no aumento da produção de endocanabinóides (EAE e 2-AG) que exercem efeitos analgésicos⁹⁵.

Além disso, o sistema opioide endógeno mostrou-se ativo aquando da administração do metamizol, nomeadamente envolvida na ativação recetores opioides K. Esta ativação torna os

neurónios envolvidos na transmissão da dor menos excitáveis, reduzindo a sensibilidade dolorosa causada pela inflamação⁹⁵.

O efeito espasmolítico associado ao metamizol baseia-se na capacidade de relaxar contrações do músculo, mediadas pelos recetores acoplados à proteína G. A associação entre a inibição da acumulação de IP₃ (fosfato de inositol) e a redução dos níveis intracelulares de cálcio que, consequentemente, relaxam o músculo liso, constitui também uma hipótese provável, mas ainda em discussão⁹⁵.

Apesar destas hipóteses, são ainda necessários estudos adicionais para determinar a extensão em que estes mecanismos contribuem para a ação do metamizol em humanos⁹⁷.

3. Eficácia do Metamizol

Como seria expectável, considerando as vias do mecanismo de ação propostas e os seus dados farmacocinéticos, os resultados disponíveis, baseados em estudos clínicos, comprovam a eficácia do metamizol. Uma meta-análise de *Cochrane* demonstrou que, após a administração oral de 500 mg de metamizol, cerca de 70% dos doentes obtiveram, pelo menos, 50% de alívio da dor durante um período de 4 a 6 horas, o que se mostrou uma percentagem maior comparando com outros analgésicos considerados no estudo. Definiu-se também que o NNT (número necessário para tratar) foi de 2,3 com 95% de intervalo de confiança. (Figura 6)^{101, 102}.

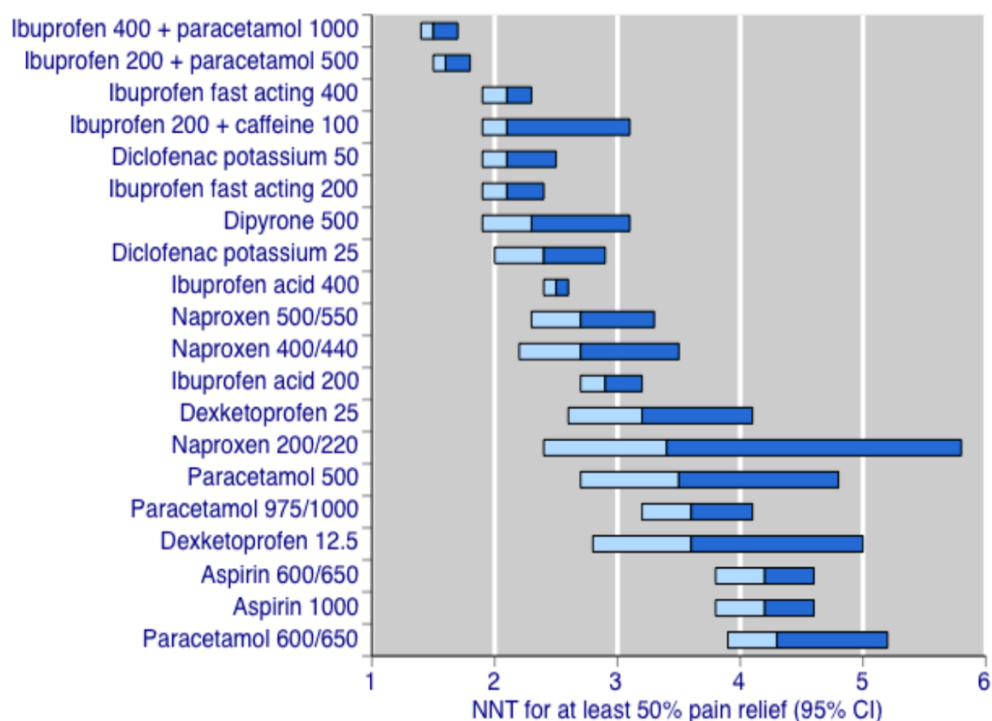


Figura 6: Número necessário de doentes a tratar para obter um benefício adicional (NNT), definido como pelo menos 50% de alívio máximo da dor durante quatro a seis horas. Imagem retirada de (Moore RA et al, 2015)

Em geral, a eficácia do metamizol na gestão da dor após cirurgias de pequena a média complexidade foi evidente por vários estudos clínicos, com uma redução substancial dos *scores* de dor e satisfação dos doentes relativamente à percepção da mesma⁹⁵.

4. Segurança e perfil de efeitos adversos do Metamizol

Apesar dos efeitos terapêuticos comprovados e das indicações serem focadas em situações de uso temporário como no alívio da dor pós-operatória ou tumoral, a segurança deste fármaco é ainda dúbia, dado os efeitos adversos que têm sido identificados, os quais estão especificados em seguida, com suporte no Resumo das Características do Medicamento e de evidência clínica ao longo dos anos^{87,89}.

4.1. Reações Cutâneas Adversas

Da informação existente sobre reações adversas, a síndrome de Stevens-Johnson e a Necrólise Epidérmica Tóxica estão entre as reações cutâneas adversas graves mais relevantes e foram notificadas em pacientes que tomaram metamizol^{89, 103}.

4.2. Complicações Cardiovasculares

Efeitos adversos cardiovasculares, nomeadamente hipotensão e arritmia, têm sido associados ao metamizol, sobretudo na administração parenteral e em doentes com fatores de risco hemodinâmicos ou febre elevada, exigindo monitorização clínica rigorosa⁸⁹. Adicionalmente, num estudo piloto coorte, a coadministração de metamizol em combinação com o ácido acetilsalicílico em doentes com doença arterial coronária relacionou-se com um aumento significativo da incidência cumulativa de morte, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral e eventos isquémicos (OR=4,5; IC 95% [1.7 – 12.3]), em comparação com a terapêutica exclusiva do ácido acetilsalicílico (OR=2,8; IC 95% [1.01 – 7.8])¹⁰⁴.

4.3. Anafilaxia

O choque anafilático é um dos efeitos mais temidos associados ao uso de metamizol, com uma incidência estimada de 8,1 casos por cada 10 000 pacientes expostos⁸⁷. A escolha da via de administração deve ser cuidadosamente considerada, uma vez que a administração parentérica apresenta um risco mais elevado de desencadear reações anafiláticas⁸⁹. Dados sugerem que a resposta imunológica mediada por IgE aos metabolitos do metamizol desempenha o papel central nesta patogénese, reforçando a necessidade de precaução em doentes com fatores de risco identificáveis¹⁰⁵.

4.4. Hepatotoxicidade

Considerando o extenso metabolismo hepático do metamizol já referido, o seu potencial hepatotóxico parece preditivo. Benesic *et al.* sugere o potencial hepatotóxico do metamizol, aquando do estudo da toxicidade de 10 fármacos em células semelhantes a hepatócitos derivadas de monócitos, obtidas de amostras de sangue dos doentes, no qual o metamizol estava incluído. Outro estudo mostrou que o metamizol, depois da femprocumona, é o fármaco mais frequentemente associado ao desenvolvimento de lesão hepática induzida por fármacos (23 de 154 casos de lesão hepática induzida por fármacos), com atividade inflamatória histológica que mostrou necrose centrolobular grave e fibrose de baixo grau em 35% e 29% dos casos, respetivamente. Relatos clínicos isolados indicam o aumento das enzimas hepáticas séricas, nomeadamente ALT, com ou sem icterícia, frequentemente associados a reações de hipersensibilidade ao metamizol e aos seus metabolitos ativos^{89,106}. Por outro lado, uma revisão sistemática não encontrou diferenças significativas em eventos adversos entre metamizol, placebo, paracetamol e outros AINEs, sendo descrita como “eventos digestivos diversos”^{85,106}. Isto demonstra a necessidade de ensaios clínicos mais robustos e de longo prazo que permitam confirmar ou excluir de forma definitiva este risco.

4.5. Agranulocitose

A complicação mais grave do tratamento do metamizol é a agranulocitose. Apesar da sua ocorrência ser considerada rara, pode ser fatal⁸⁹. É considerada uma reação adversa idiossincrática, o que significa que não depende da dose nem da forma de administração⁸⁹. Para além disso, há controvérsia no tempo de latência, sendo que em quase metade dos casos acontecem entre o 7º e 13º dia após a exposição ao metamizol, mas podem revelar-se até 2 meses depois do início do tratamento, tornando esta complicação pouco previsível⁸⁵.

As estimativas de incidência mostram bastantes divergências. Desde valores muito baixos, como 1,1 casos por milhão de doentes, até números significativamente mais elevados, incluindo uma análise sueca que reportou 1 caso em cada 1439 prescrições. Esta variabilidade reflete diferenças metodológicas entre os estudos⁸⁵.

Dados da base europeia de farmacovigilância *EudraVigilance* identificaram 1448 casos de agranulocitose induzida por metamizol entre 1985 e 2017, maioritariamente reportados na Alemanha e na Suíça. Destes, 43% foram considerados potencialmente fatais e 16,2% resultaram em morte^{96,107}. Os principais fatores de risco que parecem aumentar a probabilidade de ocorrência e desfecho fatal da complicação incluem idade avançada, sexo feminino, discrasias hematológicas, exposição prévia ao metamizol, uso concomitante de metotrexato e infeções graves⁸⁶.

Em 1936, foi descrito o primeiro caso de agranulocitose, que se define pela diminuição da contagem de neutrófilos $<500/\mu\text{L}$ no sangue. Os sintomas são bastantes inespecíficos, incluindo febre, arrepios, dores de garganta e alterações nas mucosas. Para além disso, em muitos casos de agranulocitose provocada pelo metamizol a septicemia, amigdalite e pneumonia estão presentes^{86,89}.

Parte das medidas para minimização da incidência da agranulocitose notificadas em 2024, pelo Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância da Agência Europeia do Medicamento, recomendam a profissionais de saúde a especial atenção a estes sintomas, sendo necessária a interrupção imediata do tratamento caso se verifiquem. Também deve ser executado um hemograma completo (incluindo hemograma diferencial) de forma a comprovar as suspeitas. O metamizol está contraindicado em doentes com risco acrescido ou suscetíveis de desenvolver agranulocitose, que inclui os que tenham contraído esta complicação anteriormente e que tenham comprometimento da função da medula óssea ou doenças do sistema hematopoiético¹⁰⁸.

O mecanismo fisiopatológico assenta-se em duas hipóteses: processos mediados imunológicos ou mecanismo tóxico diretamente ligado ao metabolito 4-MAA. O processo imunomediado está associado à possibilidade de os metabolitos ativos atuarem como haptenos que, em conjunto com proteínas específicas, agem como antígenos. Estes podem ser captados e apresentados às células T e B, exercendo o seu efeito contra os granulócitos. Contrariando a esta hipótese, evidências em estudos *in vitro* mostram o efeito tóxico direto do 4-MAA em conjunto com a hemina, um produto de degradação da hemoglobina contendo um anel de porfirina e Fe^{3+} , sobre os precursores de granulócitos¹⁰⁹. Para além destas hipóteses, tem surgido recentemente um novo paradigma que sugere a influência de fatores genéticos nas regiões HLA na toxicidade do metamizol, embora a evidência disponível permaneça contraditória. Em qualquer um dos casos, são necessários mais estudos para compreender plenamente o mecanismo fisiopatológico da agranulocitose⁸⁶.

Devido à variabilidade e discrepância de incidência dos efeitos adversos, nomeadamente o risco de agranulocitose, a segurança do metamizol encontra-se comprometida. Por isso o uso, acesso e as restrições legais sobre o Metamizol são discrepantes consoante a área geográfica. Este medicamento nunca chegou a ser aprovado, ou foi, entretanto, retirado de países europeus que incluem o Reino Unido, França, Suécia e Noruega, bem como da América do Norte, Austrália, Japão e Índia. Não obstante, continua aprovado na maioria dos países europeus, bem como em regiões da Ásia e da América do Sul, encontrando-se, em alguns casos, disponível sem receita médica^{85,86}.

Ainda recentemente, em julho de 2024, a Agência Finlandesa do Medicamento suspendeu a comercialização do Litalgin® (fármaco contendo metamizol), após a notificação de 39 casos de

agranulocitose relacionados com o fármaco, apesar das medidas restritivas previamente implementadas¹¹⁰.

5. Alternativas Analgésicas ao Metamizol

Dada a controvérsia na utilidade prática do metamizol, torna-se pertinente e necessário perceber que outras possibilidades analgésicas e antipiréticas se encontram disponíveis. De acordo com a **Tabela 3**, estão descritas as classes terapêuticas que têm uma ação terapêutica semelhante e que, de acordo com recomendações, poderão ser ideais na dor aguda e intensa tumoral ou espasmódica, bem como para a febre^{111,112}.

Tabela 3: Classes terapêuticas com ação analgésica e antipirética disponíveis como alternativa terapêutica.

Grupo terapêutico	Exemplos de fármacos	Classe Farmacoterapêutica	Indicação Terapêutica relevantes	Efeitos Adversos importantes
Paracetamol	Paracetamol	Analgésico Antipirético	- Dores ligeiras a moderadas - Febre - Antes e após intervenções cirúrgicas	Hepatotoxicidade
Anti-Inflamatórios não esteroides	Ibuprofeno Naproxeno Diclofenac	Analgésico Antipirético Anti-inflamatório	- Dor aguda pós-operatória - Febre de diversas etiologias	- Hemorragia, Ulceração e Perfuração gastrointestinal - Complicações Renais - Efeitos cardiovasculares - Efeitos hepatobiliares
Opióides	Codeína Morfina Tramadol	Analgésico	Dor moderada a grave	- Obstipação - Náuseas e Vômitos - Depressão Respiratória - Sedação - Dependência e abuso

A análise destas opções é crucial, uma vez que, apresentam maior evidência científica acerca da sua eficácia, bem como efeitos adversos e interações medicamentosas bem caracterizadas, o que é benéfico para a sua escolha preferencial comparado com as características ainda ambíguas, no que toca à segurança do metamizol.

5.1. Comparação crítica do metamizol com alternativas analgésicas

5.1.1. Paracetamol

O paracetamol, enquanto analgésico e antipirético, é amplamente usado no tratamento da dor. Não possui propriedades anti-inflamatórias, pelo que não é recomendado o seu uso isolado

em situações de dor intensa grave. Não obstante, é bem tolerado e desempenha um papel relevante em terapias combinadas, sobretudo no controlo da febre^{112, 113}.

A complicação mais grave é o seu potencial hepatotóxico, nomeadamente em doses superiores às recomendadas. Deve ser cuidadosamente utilizado em pacientes com historial prévio de doença hepática e outras condições como alcoolismo e malnutrição¹¹⁴. Tem a vantagem de ter uma boa tolerância gastrointestinal, sendo aconselhado o seu uso para analgesia a pacientes com história de úlceras pépticas ou outros problemas gastrointestinais.

Uma meta-análise que comparou os efeitos adversos do metamizol com outros analgésicos reportou que o metamizol apresentou 13 casos de eventos adversos cardiovasculares, enquanto a administração de paracetamol apenas provocou dois casos, o que incita o papel protetor do paracetamol a complicações cardiovasculares¹¹⁵.

5.1.2. Anti-Inflamatórios não esteroides

Contrariamente ao Paracetamol, os AINEs provocam mais frequentemente hemorragias gastrointestinais e úlceras, para além de que são frequentemente associados a insuficiência renal e eventos cardiovasculares¹¹².

Estes efeitos hemorrágicos também têm sido notificados em estudos com o metamizol, mas com incidência muito mais baixa¹⁰². Assim, o metamizol pode ter um papel especialmente importante para pacientes com disfunção renal e risco acrescido de hemorragia. No entanto seria interessante conhecer a segurança gastrointestinal do metamizol em comparação com os AINEs associados a um inibidor da bomba de prótons^{102,112}. A ausência de estudos nesta área limita a avaliação crítica do metamizol.

5.1.3. Opioides

Analgésicos opioides é a classe mais comumente prescrita para dor oncológica e estão incluídos nas orientações internacionais baseado no tratamento sequencial da de acordo com a *World Health Organization pain ladder*¹¹⁵.

As complicações são associadas ao trato gastrointestinal (obstipação, náuseas e vômitos) e ao SNC (depressão respiratória, sedação), com propensão a causar dependência^{112,117}. Estes efeitos adversos podem comprometer o objetivo inicial de controlar a dor, bem como aumentar custos e utilização de recursos adicionais de saúde¹¹⁷. Deste modo, os opioides devem ser reservados para episódios de dor aguda intensa ou resistente, por um período não superior a três dias e sempre em associação com outras terapêuticas¹¹².

5.1.4. Combinações de analgésicos

A possibilidade de combinação de analgésicos tem sido a opção mais viável, segura e eficaz para o alívio da dor¹¹². A combinação de paracetamol com AINEs proporciona maior analgesia do que o paracetamol isolado e invoca a vertente anti-inflamatória que o paracetamol não tem. Paralelamente, a maioria dos estudos aponta para benefício adicional pela redução da toxicidade associada aos AINEs^{87,112}. Combinações entre opioides e paracetamol ou opioides e AINEs também é possível, sugerindo eficácia superior comparado com o agente isolado e menor risco de efeitos adversos por serem “poupadores de opioides”^{112,117}. Até ao momento, não existem estudos clínicos que comparem as complicações e efeitos adversos do metamizol com os das combinações de analgésicos, pelo que permanece incerto o real benefício da utilização do metamizol considerando os riscos associados.

6. Conclusão

O perfil de segurança do metamizol, marcado pelo risco de reações anafiláticas e efeitos hepáticos, cardiovasculares e sobretudo, pela possibilidade de contrair agranulocitose potencialmente fatal, leva a dúvidas na sua relação benefício/risco⁸⁷.

Comparativamente a outras opções analgésicas, como paracetamol, AINEs e opioides, o metamizol pode apresentar vantagens em determinados contextos clínicos, pela menor toxicidade gastrointestinal e renal¹¹². No entanto, a ausência de estudos epidemiológicos para quantificar de forma mais precisa os potenciais riscos associados ao metamizol, dificulta a sua avaliação⁸⁷. Além disso, a falta de estudos clínicos diretos que confrontem os seus efeitos adversos com os das combinações de analgésicos, considerada a abordagem preferencial para analgesia, limita a avaliação crítica do seu benefício global¹¹⁵.

Assim, a utilização do metamizol deve ser ponderada caso a caso, equilibrando a sua eficácia com o risco de complicações graves.

Conclusão global

O estágio curricular mostrou-se ser um veículo de aprendizagem essencial e indispensável no meu percurso académico, onde tive a oportunidade de explorar duas áreas bastante distintas, igualmente predominantes, da profissão farmacêutica.

O estágio no Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein reforçou a importância da prática exigente e rigorosa no ambiente hospitalar em sintonia com uma equipa de trabalho multidisciplinar. Aqui, tive a oportunidade de beneficiar do contexto internacional, que me proporcionou lidar com fármacos e regimes terapêuticos no tratamento de várias patologias, bem como aprender com profissionais altamente qualificados, que contribuíram ativamente para a minha formação como farmacêutica.

O estágio na Farmácia Paula Files ajudou-me a consolidar competências essenciais para o exercício da profissão, que são tanto de desafiantes quanto de recompensadoras. Mostrou-me, igualmente, os desafios de um farmacêutico comunitário no contacto com o público e que, o benefício retirado da autovalorização desta profissão tem que estar aliada à aprendizagem, estudo constante, resiliência e compromisso em querer mostrar a nossa identidade: profissionais de saúde especializados no medicamento.

As atividades e temas desenvolvidos ao longo do período de estágio permitiram demonstrar vários conhecimentos adquiridos, refletindo a integração da aprendizagem ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas com a prática do estágio.

Concluo este percurso académico e curricular com uma visão mais ampla e consolidada da profissão farmacêutica, acompanhado do desejo de contribuir de forma ativa e significativa para o seu desenvolvimento.

Bibliografia

1. Klinikum Ludwigshafen. Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein. Klilu.de. 2025. [Online]. Available from: https://www.klilu.de/index_ger.html [accessed 28 Feb 2025]
2. Berufsbilder | Federal Union of German Associations of Pharmacists (ABDA). Abda.de. 2020 [Online]. Available from: <https://www.abda.de/apotheke-in-deutschland/berufsbilder/> [accessed 3 Mar 2025]
3. Verordnung Über Den Betrieb Von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung -ApBetrO). Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. 2023 p. 1–31. [Online]. Available from: https://www.gesetze-im-internet.de/apobetro_1987/index.html [accessed 15 Mar 2025]
4. Gesetz über den Verkehr mit Betäubungsmitteln (Betäubungsmittelgesetz - BtMG). Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. 2025 [Online] p. 1–16. Available from: https://www.gesetze-im-internet.de/btmg_1981/BtMG.pdf [accessed 15 Mar 2025]
5. European Commission. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. 2022. [Online] Available from: https://health.ec.europa.eu/document/download/e05af55b-38e9-42bf-8495-194bbf0b9262_en?filename=20220825_gmp-an1_en_0.pdf [accessed 17 Mar 2025]
6. ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände. Deutscher Arzneimittel-Codex / Neues Rezeptur-Formularium (DAC/NRF). Eschborn: Govi-Verlag; 2018. ISBN: 978-3-7741-0044-2
7. ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände. Deutscher Arzneimittel-Codex / Neues Rezeptur-Formularium. Band 7. Monografie 11.145: Prednicarbat 0,25 %/Octenidin 0,1 %/Basiscreme DAC lotion. Eschborn: Govi-Verlag; 2018p. 1–9. ISBN: 978-3-7741-0044-2
8. National Eczema Society. Infections and eczema factsheet. 2021. [Online] Available from: www.eczema.org [accessed 19 Mar 2025]
9. Wang V, Boguniewicz J, Boguniewicz M, Ong PY. The Infectious Complications of Atopic Dermatitis. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2021;126(1):3–12. DOI: 10.1016/j.anai.2020.08.002
10. Ong PY, Leung DYM. Bacterial and Viral Infections in Atopic Dermatitis: a Comprehensive Review. Clinical Reviews in Allergy & Immunology. 2016;51(3):329-337. DOI: 10.1007/s12016-016-8548-5

11. Spencer CM, Wagstaff AJ. Prednicarbate: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in the Treatment of Dermatological Disorders Adis drug evaluation. BioDrugs. 1998;9(1):61–86. DOI: 10.2165/00063030-199809010-00006
12. Prednicarbate: Uses, Interactions, Mechanism of Action. DrugBank Online Drugbank.com. DrugBank; 2019. [Online]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01130> [accessed 22 Mar 2025]
13. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema-part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. JEADV. 2022; DOI: 10.1111/jdv.18429
14. ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände. Deutscher Arzneimittel-Codex / Neues Rezeptur-Formularium. Band 3. Eschborn: Govi-Verlag; 2018. Monogr. Octenidini hydrochloridum. p. 1–10. ISBN: 978-3-7741-0044-2
15. Octenidine.DrugBank. [Online]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB12624> [accessed 24 Mar 2025]
16. Council of Europe. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.). 11th ed. Vol. 4. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM); Monograph: Prednicarbate. 2023 p. 5615–5617. ISBN: 978-92-871-9268-4
17. TOPITEC® AUTOMATIC Rezepturhandbuch. Herstellungsempfehlung. 2020. [Online] Available from: <https://www.topitec.de/herstellung/tta-s.70-71-prednicarbat.pdf?cid=6ur> [accessed 24 Mar 2025]
18. Lennartz D. Laborprogramm für Apotheken. Eschborn: Deutscher Apotheker Verlag. [Online] Available from: <https://www.laborprogramm.de> [accessed 24 Mar 2025]
19. Usmani OS. Choosing the right inhaler for your asthma or COPD patient. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2019; 15:461–472. DOI: 10.2147/TCRM.S160365
20. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2025 report. Fontana (WI): GOLD; 2025. [Online] Available from: <https://goldcopd.org/2025-gold-report-2/> [accessed 27 Mar 2025]
21. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention: 2025 update. Fontana (WI): GINA; 2025. [Online] Available from: <https://ginasthma.org/2025-report/> [accessed 27 Mar 2025]
22. Ordem dos Farmacêuticos. Regulamento n.º 1019/2024. Aprova o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. Diário da República. 2.ª série. 2024;169:1-18. [Online] Disponível em:

- https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/0023000247_162461512766d59be4c2a01.pdf [accessed 28 Jun 2025]
23. AIDKlinik – Dosing GmbH Heidelberg – A Dedalus Company. [Online] Available from: <https://www.dosing-gmbh.de/produktloesungen/aidklinik-2/> [accessed 28 Mar 2025]
 24. COPD, Asthma, chronische Bronchitis, Allergie - Deutsche Atemwegsliga e.V. Atemwegsliga.de. 2025. [Online] Available from: <https://www.atemwegsliga.de> [accessed 30 Mar 2025]
 25. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic & Clinical Pharmacology. 12th ed. New York: Mcgraw-Hill Medical; 2012. ISBN: 978-0-07-176402-5
 26. German AIDS Society (DAIG), et al. Deutsch-Österreichische Leitlinie zur medikamentösen Postexpositionsprophylaxe (PEP) nach HIV-Exposition. AWMF Register Nr. 055/004. 2022. Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/055-004l_S2k_Medikamentoeese-Postexpositionsprophylaxe-PEP-nach-HIV-Exposition_2022-06.pdf
 27. Menéndez-Arias L, Delgado R. Update and Latest Advances in Antiretroviral Therapy. Trends in Pharmacological Sciences. 2022;43(1):16–29. DOI:10.1016/j.tips.2021.10.004
 28. European AIDS Clinical Society (EACS). EACS guidelines. Version 12.0, October 2023. Brussels: EACS; 2023. Available from: <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf>
 29. Gu SX, Zhu YY, Wang C, Wang HF, Liu GY, Cao S, et al. Recent discoveries in HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. Current Opinion in Pharmacology. 2020;54:166–172. DOI:10.1016/j.coph.2020.09.017
 30. Smith SJ, Zhao XZ, Passos DO, Lyumkis D, Burke TR, Hughes SH. Integrase Strand Transfer Inhibitors Are Effective Anti-HIV Drugs. Viruses. 2021;13(2):205. DOI: 10.3390/v13020205.
 31. European Medicines Agency (EMA). Biktarvy, INN-bictegravir / emtricitabine / tenofovir alafenamide: summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2024. [Online] Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/biktarvy> [accessed 6 Apr 2025]
 32. European Medicines Agency (EMA). Isentress, INN-raltegravir: summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2024. [Online] Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/isentress> [accessed 8 Apr 2025]
 33. European Medicines Agency (EMA). Truvada, INN-emtricitabine / tenofovir disoproxil: summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2024. [Online] Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/truvada> [accessed 8 Apr 2025]

34. Programa Nacional para a Diabetes. Programa Nacional para a Diabetes: Desafios e Estratégias 2024. Direção-Geral Da Saúde. 2024. ISBN: 978-972-675-361-2
35. Liga-te à Diabetes by KRKA. Krkasaude.pt. 2025. [Online] Available from: <https://www.krkasaude.pt/ligateadiabetes> [acedido a 15 Mai 2025]
36. Diabetes International Federation. IDF Diabetes Atlas 11th edition. 2025. [Online] Available from: diabetesatlas.org [accessed 19 Jun 2025]
37. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention. Wiener klinische Wochenschrift. 2023;135(S1):7–17. DOI: 10.1007/s00508-022-02122-y
38. American Diabetes Association. Warning Signs and Symptoms. ADA. diabetes.org. 2024.[Online] Available from: <https://diabetes.org/about-diabetes/warning-signs-symptoms> [acedido a 21 Jun 2025]
39. Freire LB, Brasil-Neto JP, da Silva ML, Miranda MGC, de Mattos Cruz L, Martins WR, et al. Risk factors for falls in older adults with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. BMC Geriatrics. 2024;24(1). DOI: 10.1186/s12877-024-04668-0.
40. Sistema Nacional De Saúde 24. Diabetes 2015. [Online] Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/pt/tema/doencas/doencas-cronicas/diabetes> [acedido a 21 Jun 2025]
41. Augusta T, Lopes S, Santos P, António D, Ferreira C, Luiz D, et al. Hipertensão Arterial em Portugal o Custo do Controlo. Sociedade Portuguesa de Hipertensão; 2022.[Online] Disponível em: <https://revistahipertensao.pt/index.php/rh/article/view/51/63> [acedido a 29 Jun 2025]
42. Boletim do CIM (ABR/JUN' 2025). Ordem dos Farmacêuticos. 2025.[Online] Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/boletim-do-cim/boletim-do-cim-abr-jun-2025/> [acedido a 29 Jun 2025]
43. Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muiesan ML, et al. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. European Journal of Internal Medicine. 2024;126. [Online] Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620524002383#sec0007> [acedido a 30 Jun 2025]
44. Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterial hypertension—diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int. 2018; 115:557-568. DOI:10.3238/arztebl.2018.0557
45. Infarmed. Prontuário Terapêutico online. Infarmed.pt. 2019. [Online] Disponível em: <https://app10.infarmed.pt/prontuario/index.php> [acedido a 1 Jul 2025]

46. Laffin LJ. Future of Antihypertensive Therapies. *Circulation*. 2024 Dec 16;150(25):1987–1989. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072417.
47. Kobayashi M, Pitt B, Ferreira JP, Rossignol P, Girerd N, Zannad F. Aldosterone-targeted therapies: early implementation in resistant hypertension and chronic kidney disease. *European Heart Journal*. 2025;46(27):2618–2642. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaf225.
48. Verma S, Pandey A, Pandey AK, Butler J, Lee JS, Teoh H, et al. Aldosterone and aldosterone synthase inhibitors in cardiorenal disease. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2024; 326(3):H670–H688. DOI: 10.1152/ajpheart.00419.2023.
49. Desai AS, Webb DJ, Taubel J, Casey S, Cheng Y, Robbie GJ, et al. Zilebesiran, an RNA Interference Therapeutic Agent for Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(3):228–338. DOI: 10.1056/NEJMoa2208391.
50. Ram CVS. A New Class of Drugs Approved in the United States for Hypertension: Endothelin Antagonists. *The American Journal of Medicine*. 2024;137(9):795–798. DOI: 10.1016/j.amjmed.2024.04.044.
51. Miehlik S, Guagnozzi D, Zabana Y, Tontini GE, Kanstrup Fiehn A, Wildt S, et al. European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology and European Microscopic Colitis Group statements and recommendations. *United European Gastroenterology Journal*. 2021;9(1):13–37. DOI: 10.1177/2050640620951905. Online ahead of print.
52. Barrett K. Microscopic colitis: a guide for general practice. *British Journal of General Practice*. 2020;71(702):41–42. DOI: 10.3399/bjgp21X714593
53. Nielsen OH, Fernandez-Banares F, Sato T, Pardi DS. Microscopic colitis: Etiopathology, diagnosis, and rational management. *eLife*. 2022; 11:e 79397 DOI: 10.7554/eLife.79397.
54. Louis Sanford Goodman, Alfred Zack Gilman, Brunton LL. Goodman and Gilman’s the pharmacological basis of therapeutics. New York, N.Y.: McGraw-Hill; 2005. ISBN: 978-85-8055-117-4
55. Agência Europeia do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento (RCM). Budenofalk 3 mg cápsulas gastrorresistentes. Lisboa, Portugal; 2024. [Online] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> [acedido a 3 Jul 2025]
56. DrugBank. Budesonide. go.drugbank.com. 2005. [Online] Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01222> [acedido a 3 Jul 2025]
57. Agência Europeia do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento (RCM). Imodium 2mg cápsulas. Porto Salvo, Portugal; 2023. [Online] Disponível em:

- <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> [acedido a 3 Jul 2025]
58. Agência Europeia do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento (RCM). Quantalan 4000 mg pó para suspensão oral. Greifswald, Alemanha; 2023. [Online] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/servicos-on-line/pesquisa-do-medicamento> [acedido a 4 Jul 2025]
59. Gyorfi M, Rupp A, Abd-Elseyed A. Fibromyalgia Pathophysiology. *Biomedicines*. 2022;10(12):3070. DOI:10.3390/biomedicines10123070
60. Siracusa R, Paola RD, Cuzzocrea S, Impellizzeri D. Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(8):3891. DOI: 10.3390/ijms22083891
61. Winslow B, Vandal C, Dang L. Fibromyalgia: Diagnosis and Management. *American Family Physician*. 2023;107(2). [Online] Available from: www.aafp.org/afp [acedido a 6 Jul 2025]
62. Khurshid H, Qureshi IA, Jahan N, Went TR, Sultan W, Sapkota A, et al. A Systematic Review of Fibromyalgia and Recent Advancements in Treatment: Is Medicinal Cannabis a New Hope? *Cureus*. 2023 13(8): e17332. DOI: 10.7759/cureus.17332
63. Kia S, Choy E. Update on Treatment Guideline in Fibromyalgia Syndrome with Focus on Pharmacology. *Biomedicines*. 2017;5(2):20. DOI: 10.3390/biomedicines5020020
64. Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, Dean LE, Clauw DJ, Goldenberg DL, et al. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *The Journal of Pain*. 2019; 20 (6):611–628. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.10.008>
65. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2016;46(3):319–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.08.012>
66. Shimoji K, Nader A, Hamann W. *Chronic Pain Management in General and Hospital Practice*. Singapore: Springer Nature Singapore Pte Ltd; 2021. Available from: <https://doi.org/10.1007/978-981-15-2933-7>
67. Gracely RH. Pain Catastrophizing and Neural Responses to Pain among Persons with Fibromyalgia. *Brain*. 2004;127(4):835–43. DOI: 10.1093/brain/awh098
68. Grayston R, Czanner G, Elhadd K, Goebel A, Frank B, Üçeyler N, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of small fiber pathology in fibromyalgia: Implications for a new paradigm in fibromyalgia etiopathogenesis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019;48(5):933–940. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.08.003>

69. Krock E, Morado-Urbina CE, Menezes J, Hunt MA, Sandström A, Kadetoff D, et al. Fibromyalgia patients with elevated levels of anti-satellite glia cell immunoglobulin G antibodies present with more severe symptoms. *Pain*. 2023;164(8):1828–1840. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002881>
70. Jones EA, Asaad F, Patel N, Jain E, Abd-Elseyed A. Management of Fibromyalgia: an Update. *Biomedicines*. 2024;12(6):1266. DOI: 10.3390/biomedicines12061266
71. Ram PR, Jeyaraman M, Jeyaraman N, Nallakumarasamy A, Khanna M, Gupta A, et al. Beyond the Pain: A Systematic Narrative Review of the Latest Advancements in Fibromyalgia Treatment. *Cureus*. 2023; 15(10): e48032. DOI 10.7759/cureus.48032
72. Lowe H, Toyang N, Steele B, Bryant J, Ngwa W. The Endocannabinoid System: a Potential Target for the Treatment of Various Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(17):9472. DOI: 10.3390/ijms22179472
73. Legare CA, Raup-Konsavage WM, Vrana KE. Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals. *Pharmacology*. 2022;107:131-149. DOI: 10.1159/000521683
74. Poleg S, Kourieh E, Ruban A, Shapira G, Shomron N, Barak B, et al. Behavioral aspects and neurobiological properties underlying medical cannabis treatment in Shank3 mouse model of autism spectrum disorder. *Translational Psychiatry*. 2021;11:524. DOI:10.1038/s41398-021-01612-3
75. Breijyeh Z, Jubeh B, Bufo SA, Karaman R, Scrano L. Cannabis: a Toxin-Producing Plant with Potential Therapeutic Uses. *Toxins*. 2021;13(2):117. DOI: 10.3390/toxins13020117
76. Muller C, Morales P, Reggio PH. Cannabinoid Ligands Targeting TRP Channels. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2019 Jan 15;11:487. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00487
77. Bourke SL, Schlag AK, O'Sullivan SE, Nutt DJ, Finn DP. Cannabinoids and the Endocannabinoid System in fibromyalgia: a Review of Preclinical and Clinical Research. *Pharmacology & Therapeutics*. 2022;240:108216. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2022.108216
78. O'Sullivan SE. An Update on PPAR Activation by Cannabinoids. *British Journal of Pharmacology*. 2016 May 19;173(12):1899–910. DOI:10.1111/bph.13497
79. FDA. FDA and Cannabis: Research and Drug Approval Process. U.S. Food and Drug Administration. 2023. [Online]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-and-cannabis-research-and-drug-approval-process> [acedido a 16 Jul 2025]
80. M Thornton A, Roche M. The Highs of Endocannabinoid physiology: Currently Licenced Cannabinoids and Targeting of the Endocannabinoid System. *The Physiology Society*;

- 2021;124. [Online]Available from: <https://doi.org/10.36866/pn.124.23> [acedido a 19 Jul 2025]
81. van de Donk T, Niesters M, Kowal MA, Olofsen E, Dahan A, van Velzen M. An Experimental Randomized Study on the Analgesic Effects of pharmaceutical-grade Cannabis in Chronic Pain Patients with Fibromyalgia. *Pain*. 2018;160(4):860–869.DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001464
 82. Chaves C, Bittencourt PCT, Pelegrini A. Ingestion of a THC-Rich Cannabis Oil in People with Fibromyalgia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Pain Medicine*. 2020 Oct 1;21(10):2212–2218. DOI: 10.1093/pm/pnaa303
 83. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Clinicaltrials.gov. 2025. [Online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/search?cond=Fibromyalgia&term=Cannabis%20Use&viewType=T> [acedido a 24 Jul 2025]
 84. Meng H, Johnston B, Englesakis M, Moulin DE, Bhatia A. Selective Cannabinoids for Chronic Neuropathic Pain: a Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesia & Analgesia*. 2017. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002110
 85. Lutz M. Metamizole (Dipyrone) and the Liver: a Review of the Literature. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2019;59(11) 433–1442. DOI: 10.1002/jcph.1512
 86. Tomidis Chatzimanouil MK, Goppelt I, Zeissig Y, Sachs UJ, Laass MW. Metamizole-induced Agranulocytosis (MIA): a Mini Review. *Molecular and Cellular Pediatrics*. 2023;10(6). DOI: 10.1186/s40348-023-00160-8
 87. Andrade S, Bartels DB, Lange R, Sandford L, Gurwitz J. Safety of metamizole: a Systematic Review of the Literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2016 ; 41:459–477. DOI: 10.1111/jcpt.12422
 88. Stromer W, Palladini M. Metamizol: uma abordagem abrangente ao seu perfil de risco/benefício. *Evidence for Self-Medication*. 2022;2. DOI: 10.52778/efsm.22.0157
 89. Agência Europeia do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento (RCM). Metamizol Vitória 575 mg cápsulas. Amadora, Portugal; 2024.[Online] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> [acedido a 28 Jul 2025]
 90. DrugBank. Metamizole. go.drugbank.com. 2025. [Online]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB04817> [acedido a 24 Jul 2025]
 91. Infarmed. Base de Medicamentos de uso humano. Pesquisa Medicamento. www.infarmed.pt. [Online]. Available from:

<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/servicos-on-line/pesquisa-do-medicamento>

[acedido a 26 Jul 2025]

92. Agência Europeia do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento (RCM). Nolotil 2000 mg/5 ml solução injetável. Lisboa, Portugal; 2024. [Online] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> [acedido a 28 Jul 2025]
93. Levy M, Zylber-Katz E, Rosenkranz B. Clinical Pharmacokinetics of Dipyrone and Its Metabolites. *Clinical Pharmacokinetics*. 1995;28(3):216-234. DOI: 10.2165/00003088-199528030-00004
94. Volz M, Kellner H. Kinetics and metabolism of pyrazolones (propyphenazone, aminopyrine and dipyrone). *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1980;10: 299S-308S. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1980.tb01813.x
95. Jeyaraman N, Migliorini F, Murugan S, Ramasubramanian S, Balaji S, Maffulli N, et al. Metamizole in the Management of Musculoskeletal Disorders: Current Concept Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13:4794. DOI: 10.3390/jcm13164794
96. Cascorbi I. The rtainties of Metamizole Use. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021;109(6):1373–1375. DOI:10.1002/cpt.2258
97. Brinkman DJ, Hendriksen LC, Rigter IM, Hollmann MW. Pharmacology and Relevant Drug Interactions of Metamizole. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2025;91:2095–2102. DOI: 10.1002/bcp.70101
98. Pierre SC, Schmidt R, Brenneis C, Michaelis M, Geisslinger G, Scholich K. Inhibition of Cyclooxygenases by Dipyrone. *British Journal of Pharmacology*. 2007;151(4):494–503. DOI: 10.1038/sj.bjp.0707239
99. Nassini R, Fusi C, Materazzi S, Coppi E, Tuccinardi T, Marone IM, et al. TheTRPA1 channel mediates the analgesic action of dipyrone and pyrazolone derivatives. *British Journal of Pharmacology*. 2015;172(13):3397–3411. DOI:10.1111/bph.13129
100. Crunfli F, Vilela FC, Giusti-Paiva A. Cannabinoid CB₁receptors Mediate the Effects of Dipyrone. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2015; 42:246–255. DOI: 10.1111/1440-1681.12347
101. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Maguire T, Roy YM, Tyrrell L. Non-prescription (OTC) Oral Analgesics for Acute Pain - an Overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;11. DOI: 10.1002/14651858.CD010794.pub2.
102. Konijnenbelt-Peters J, van der Heijden C, Ekhardt C, Bos J, Bruhn J, Kramers C. Metamizole (Dipyrone) as an Alternative Agent in Postoperative Analgesia in Patients with

- Contraindications for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Pain Practice*. 2016;17(3):402–408. DOI: 10.1111/papr.12467
103. Rodríguez-Martín S, Martín-Merino E, Lerma V, Rodríguez-Miguel A, González O, González-Herrada C, et al. Active surveillance of severe cutaneous adverse reactions: A case-population approach using a registry and a health care database. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2018;1–9. DOI: 10.1002/pds.4622
 104. Achilles A, Mohring A, Dannenberg L, Piayda K, Levkau B, Hohlfield T, et al. Analgesic medication with dipyrrone in patients with coronary artery disease: Relation to MACCE. *International Journal of Cardiology*. 2017;236:76–81. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.02.122
 105. Ariza A, García-Martín E, Salas M, Montañez MI, Mayorga C, Blanca-Lopez N, et al. Pyrazolones metabolites are relevant for identifying selective anaphylaxis to metamizole. *Scientific Reports*. 2016; 6(1). DOI: 10.1038/srep23845
 106. Sebode M, Reike-Kunze M, Weidemann S, Zenouzi R, Hartl J, Peiseler M, et al. Metamizole: An underrated agent causing severe idiosyncratic drug-induced liver injury. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2020; 86(7):1406-1415. DOI: 10.1111/bcp.14254
 107. Hoffmann F, Bantel C, Jobski K. Agranulocytosis Attributed to metamizole: an Analysis of Spontaneous Reports in EudraVigilance 1985-2017. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2019; 126:116–125. DOI: 10.1111/bcpt.13310
 108. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Circular Informativa N.º 037/CD/550.20.001: Medicamentos contendo metamizol– Atualização do RCM/FI para aumentar a sensibilização para o risco de agranulocitose e facilitar a sua deteção e diagnóstico precoces. 2024 [Online]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt>. [acedido a 15 Ago 2025]
 109. Rudin D, Lanzilotto A, Bachmann F, Housecroft CE, Constable EC, Drewe J, et al. Non-immunological toxicological mechanisms of metamizole-associated neutropenia in HL60 cells. *Biochemical Pharmacology*. 2019;163:345–356. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.01.011>
 110. Fimea. Litalgin-valmisteiden aiheuttamat valkosoluhaitat suomalaisilla potilailla – myyntiluvan haltija on päättänyt peruuttaa myyntiluvat vakavien valkosoluhaittojen vuoksi. 2024 [Online]. Available from: <https://fimea.fi/-/litalgin-valmisteiden-aiheuttamat-valkosoluhaitat-suomalaisilla-potilailla-myyntiluvat-on-paatetty-peruuttaa-vakavien-valkosoluhaittojen-vuoksi> [acedido a 22 Ago 2025]
 111. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2018. ISBN 978-92-4-155039-0

112. Amaechi O, Huffman M, Featherstone K. Pharmacologic Therapy for Acute Pain. American Family Physician. 2021;104(1):63-72. [Online] Available from: www.aafp.org/afp [acedido a 22 Ago 2025]
113. Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The Modern Pharmacology of paracetamol: Therapeutic actions, Mechanism of action, metabolism, Toxicity and Recent Pharmacological Findings. Inflammopharmacology. 2013; 21(3):201–232. DOI 10.1007/s10787-013-0172-x
114. Agência Europeia do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento (RCM). Ben-u-ron 1 g comprimidos. Lisboa, Portugal; 2025. [Online] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> [acedido a 24 Ago 2025]
115. Kötter T, da Costa BR, Fässler M, Blozik E, Linde K, Jüni P, et al. Metamizole-Associated Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. Manzoli L, editor. PLOS ONE. 2015;10(4):e0122918. DOI:10.1371/journal.pone.0122918
116. Anekar AA, Cascella M, Hendrix JM. WHO Analgesic Ladder. National Library of Medicine. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [Online]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554435/> [acedido a 27 Ago 2025]
117. Abdel Shaheed C, Hayes C, Maher CG, Ballantyne JC, Underwood M, McLachlan AJ, et al. Opioid analgesics for nociceptive cancer pain: A comprehensive review. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2023 Dec 18; 74:286–313. DOI: 10.3322/caac.21823

Anexos

Appendix 1: Protocol of Prednicarbat 0,25% and Octenidin 0,1% lotion preparation

 Wir leben Medizin.	Apotheke Klinikum der Stadt Ludwigshafen	
	Herstellungsprotokoll Prednicarbat 0,25% / Octenidin 0,1% / Basiscreme DAC NRF 11.145	Seite 1 (von 2)

Chargengröße: 20 x 200 g

Herstellungsdatum:

Ch.-Bez.:

Die Herstellung erfolgt nach der **Herstellungsanweisung „Prednicarbat 0,25%/Octenidin 0,1%/Basiscreme DAC“**

Ausgangsstoffe	Qualität	Ch.-Bez./ Prüf.-Nr.	Masse [g]	
			Soll	Ist
Prednicarbat micronisiert	PH.EUR.		2 x 5,5g x f	
Mittelkettige Triglyceride	PH.EUR.		2 x 22,0g	
Basiscreme DAC	DAC		8 x 250,0g	
Octenidinhydrochlorid-Stammlösung 2% (S.50)	NRF S. 50		8 x 25,0g	
Wasser, gereinigtes	Fresenius		8 x ad 500,0g	

Korrekturfaktor Prednicarbat: _____

Arbeitsplatz ist sauber und frei von Rückständen:

Ja ☐ Nein ☐

Hygienepläne wurden ordnungsgemäß ausgeführt:

Ja ☐ Nein ☐

Maßnahmen zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen wurden durchgeführt:

Ja ☐ Nein ☐

Herstellungsschritte inkl. In-Prozess-Kontrollen		Erledigt
Alle eingewogenen Mengen (auch Teilmengen) werden durch einen Ausdruck dokumentiert und an das Herstellungsprotokoll geheftet.		
Kontrollieren ob Octenidinhydrochlorid-Stammlösung 2% (S.50) vorrätig da ist, wenn nicht wird diese laut Herstellungsprotokoll hergestellt.		
Soll – und Ist – Werte der Einwaagen weichen maximal $\pm 5\%$ voneinander ab.	Prednicarbat	Entspricht: Ja ☐ Nein ☐
	Mittelkettige Triglyceride	
	Octenidinhydrochlorid-Stammlösung 2%	
	Basiscreme DAC	
	Wasser, gereinigtes	
Eine große Glasschale mit Glas-Pistil tarieren.		
Wenn möglich immer zwei Stammverreibungen herstellen.		
Stammverreibung wird in 10%-igem Überschuss hergestellt.		
Für eine Stammverreibung werden: 5,5g Prednicarbat mit 11,0g Mittelkettige Triglyceride in der Glasschale angereiben. Wenn keine Agglomerate/Pulverneste mehr zu sehen sind werden weitere 11,0g Mittelkettige Triglyceride zugegeben und verrieben. 88,0g der Basiscreme werden in zwei Schritten je 44g eingearbeitet. Die Zubereitung wird so lange angerieben bis keine Agglomerate mehr sichtbar sind. Diese Stammverreibung wird auf vier TopiTec-Kruken 500g zu gleichen Teilen (26,25g) verteilt.		
IPK: Es liegt homogene Masse ohne Agglomerate und Pulverneste vor.		Entspricht: Ja ☐ Nein ☐

Letzte Bearbeitung: 03/2024 A.Glaser

/Users/alexandramorais/Desktop/Relatório de estágio /Atividades /Hospital Pharmacy/Prednicarbat Lotion Project/Prednicarbat 0_25%_Octenidin 0_1% in Basiscreme NEU.doc

 Wir leben Medizin.	Apotheke Klinikum der Stadt Ludwigshafen	
	Herstellungsprotokoll Prednicarbat 0,25% / Octenidin 0,1% / Basiscreme DAC NRF 11.145	Seite 2 (von 2)

Pro eine 500g TopiTec-Kruke wird:	
Der Rest (230,0g) Basiscreme vorgelegt, dazu wird ein Viertel der Stammverreibung (26,25g) aus der Glasschale überführt. Anschließend werden Octenidin-HCL-Stammlsg.2% (25,0g) und gereinigtes Wasser (218,75g) dazu gewogen. Korrekturfaktor durch Wassermenge ausgleichen!	
Jede 500g TopiTec-Kruke wird 10Min. bei 500UpM. gerührt.	
IPK: Es liegt eine homogene, flüssige Creme/Lotio vor, es dürfen weder Pulverneste noch kleinere Agglomerate erkennbar sein.	Entspricht: Ja ☐ Nein ☐
Mit Hilfe eines Pulvertrichters werden je 200g der Creme in Lotioflaschen abgefüllt und verschlossen.	
Die Flaschen werden bei Bedarf mit Isopropanol 70% abgewischt und mit Lennartzetikett versehen.	
Alle hergestellten Lotioflaschen sind mit Lennartz- und Zusatzetiketten „vor Gebrauch schütteln“ versehen.	Entspricht: Ja ☐ Nein ☐
Anzahl der hergestellten Einheiten in den Ordener „Defektur Buchung“ eingetragen.	
Verfalldatum in den Ordner „Verfalldaten“ eingetragen.	
Defekturprüfung durchführen→eine Prüfung aus allen Kruken (s.Herstellungsanweisung)	
Ein „Rückstellmuster“, aus allen Kruken entnehmen(s.Herstellungsanweisung), etikettieren und in der entsprechenden Kiste im Labor einlagern.	

Besonderheiten während der Herstellung:

Gesamtausbeute:

Verfalldatum: (3Monate)

ETIKETT

Unterschrift des Herstellenden

Datum, Unterschrift verantwortl. Apotheker(in)

Letzte Bearbeitung: 03/2024 A.Glaser
/Users/alexandramorais/Desktop/Relatório de estágio /Atividades /Hospital Pharmacy/Prednicarbat Iotion Project/Prednicarbat 0_25%- Octenidin 0_1% in Basiscreme NEU.doc

Appendix 3: Example template of the Information Support Document – Front side

TITLE		
	DOSAGE REGIMEN	DEVICE IMAGE
	BRIEF VISUAL DESCRIPTION OF THE DEVICE AND THE NUMBER OF DOSES AVAILABLE	
STEP-BY-STEP ROUTE OF ADMINISTRATION		
	ADDITIONAL INFORMATION ON THE NEED FOR DEVICE CLEANING, IF APPLICABLE.	

Appendix 2: Example template of the Information Support Document – Reverse side

TITLE		
THE ACTIVE SUBSTANCES PRESENT IN THE FORMULATION, ALONG WITH THEIR RESPECTIVE THERAPEUTIC CLASSES AND DOSAGES;	THE APPROVED THERAPEUTIC INDICATION	
	PHARMACEUTICAL FORM	
KEY WARNINGS AND PRECAUTIONS, PARTICULARLY IN CASES OF OVERDOSE OR ABRUPT TREATMENT DISCONTINUATION		

Appendix 4: Inhaler systems available in the pharmacy

	Name	Active Substance	Delivered dose / single dose	Therapeutic class
Dosieraerosole	Albuterolsulfat Hikma	Salbutamol sulfate	90 µg	SABA
	Allergospasmin N	Sodium cromoglicate / reproterol	0,82 mg/ 0,41 mg	Degranulationshemmer/SABA
	Atrovent N DA	Ipratropium	20 µg	SAMA
	Berodual N DA	Ipratropium / fenoterol	20 µg/ 50 µg	SAMA/SABA
	Flutide 125 DA	Fluticasone	110 µg	ICS
	Flutide forte DA	Fluticasone	220 µg	ICS
	Foster DA	Beclometasone / formoterol	84,6 µg/ 5 µg	ICS/ LABA
	Sultanol DA	Salbutamol sulfate	90 µg	SABA
	Viani DA	Salmeterol / fluticasone	21 µg/110 µg	LABA/ICS
	Viani forte DA	Salmeterol / fluticasone	21 µg/220 µg	LABA/ICS
	Viani mite DA	Salmeterol / fluticasone	21 µg/44 µg	LABA/ICS
	Alvesco	Ciclesonide	80 µg	ICS
	Alvesco	Ciclesonide	160 µg	ICS
	Foster DA	Beclometasone / formoterol	177,7 µg/ 5,1 µg	ICS/ LABA
	Trimbow DA	Beclometasone / formoterol / glycopyrronium	87 µg/5 µg/9 µg	ICS/ LABA/ LAMA
	Trimbow DA	Beclometasone / formoterol / glycopyrronium	172 µg/5 µg/9 µg	ICS/ LABA/ LAMA
	Triexo Aerosphere	Formoterol / glycopyrronium / budesonide	5 µg/ 7,2µg/ 160 µg	LABA/LAMA/ICS
Pulverinhalatoren	Seebri Breezehaler	Glycopyrronium bromide	44 µg	LAMA
	Ultibro Breezehaler	Indacaterol / glycopyrronium	85 µg/ 43 µg	uLABA/ LAMA
	Flutide 250 Diskus	Fluticasone	251 µg	ICS
	Viani Diskus	Salmeterol / fluticasone	47 µg/231 µg	LABA/ICS
	Viani forte Diskus	Salmeterol / fluticasone	47 µg/460 µg	LABA/ICS
	Viani mite Diskus	Salmeterol / fluticasone	47 µg/92 µg	LABA/ICS
	Budesonid Easyhaler	Budesonide	100 µg	ICS
	Trelegy Ellipta	Fluticasone / umecclidinium / vilanterol	92 µg/ 55 µg/ 22 µg	ICS / LAMA / uLABA
	Relvar Ellipta	Fluticasone / vilanterol	92 µg/ 22 µg	ICS/ LAMA
	Relvar Ellipta	Fluticasone / vilanterol	184 µg/ 22 µg	ICS/ LAMA
	Brimica Genuair	Actidinium / formoterol	340 µg/ 11,8 µg	LAMA/LABA
	Spiriva Handihaler	Tiotropium bromide	10 µg	LAMA
	Foster Nexthaler	Beclometasone / formoterol	81,9 µg/ 5 µg	ICS/ LABA
	Trimbow Nexthaler	Beclometasone / formoterol / glycopyrronium	88 µg/ 5 µg/ 9µg	ICS/ LABA/ LAMA
	Oxis Turbohaler	Formoterol	4,5 µg	LABA
	Pulmicort Turbohaler	Budesonide	200 µg	ICS
	Symbicort Turbohaler	Budesonide / formoterol	160 µg/4,5 µg	ICS/LABA
Respimat	Spiolto Respimat	Tiotropium / olodaterol	2,5 µg/ 2,5 µg	LAMA /uLABA
	Spiriva Respimat	Tiotropium bromide	2,5 µg	LAMA
	Berodual Respimat	Ipratropium / fenoterol	19 µg/ 50 µg	SAMA/SABA
Inhalate für Vernebler	Atrovent 250 µg/2 ml	Ipratropium	250 µg/2 ml	SAMA
	Atrovent 500 µg/ 2 ml	Ipratropium	500 µg/2 ml	SAMA
	Berodual LS	Ipratropium/Fenoterol	25 µg/ 50 mg	SAMA/SABA
	Salbutamol Stada Feriginhalat	Salbutamol sulfate	1,25 mg/ Ampulle (2.5 ml)	SABA
	Pulmicort Suspension	Budesonide	1,0 mg/ 2ml	ICS

Foster Dosier-Aerosol® 100.6

Dokument zur Unterstützung von Inhalatoren Foster Dosier-Aerosol®



Wir leben Medizin.

Scannen Sie den QR-Code, um ein Video mit einer Anleitung zur Anwendung dieses Inhalators zu anschauen.



Dieses Inhalationsgerät muss bis zu maximal einmal täglich verwendet werden (EIN oder ZWEI INHALATIONEN ZWEIMAL TÄGLICH).

Das Foster® wird in einem Druckbehälter geliefert, der in einem handelsüblichen Kunststoffinhalator mit Mundstück eingesetzt wird. Auf der Rückseite des Inhalators befindet sich ein Dosierzähler, der anzeigt, wie viele Dosen noch verfügbar sind. Jede Packung enthält einen Kanister, der 120 oder 180 Bedierungen (Puffs) ermöglicht.



Anweisungen für den täglichen Gebrauch

1. Entfernen Sie die Schutzkappe vom Mundstück und überprüfen Sie, ob das Mundstück frei von Schmutz und Staub sowie von anderen Fremdkörpern ist.
2. Atmen Sie langsam und so tief wie möglich aus.
3. Halten Sie das Mundstück unabhängig von der eigenen Körperposition senkrecht mit dem Behälterboden nach oben und umschließen Sie das Mundstück mit den Lippen.
4. Atmen Sie langsam und tief durch den Mund ein und drücken Sie kurz nachdem Sie mit dem Einatmen begonnen haben, fest auf den oberen Teil des Inhalators, um einen Aerosolstoß freizusetzen.
5. Halten Sie den Atem so lange wie möglich an und nehmen Sie anschließend den Inhalator aus dem Mund. Atmen Sie langsam aus.
6. Atmen Sie nicht in den Inhalator hinein.

Falls Sie einen weiteren Aerosolstoß inhalieren sollen, halten Sie den Inhalator etwa eine halbe Minute aufrecht und wiederholen Sie anschließend die Schritte 2 bis 5.



Achtung: Bevor Sie den Inhalator zum ersten Mal benutzen oder wenn Sie den Inhalator 14 Tage oder länger nicht benutzt haben, geben Sie einen Zug in der Packung. Sie sollten den Inhalator vor dem ersten Gebrauch gründlich reinigen. Halten Sie den Inhalator 14 Tage oder länger nicht benutzt, bevor Sie ihn wieder benutzen. Um das Risiko einer Pilzinfektion im Mund- und Rachenraum zu verringern, spülen Sie Ihren Mund oder gurgeln Sie mit Wasser oder spülen Sie Ihre Zähne, wenn Sie Ihren Inhalator benutzen.

Dokument zur Unterstützung von Inhalatoren Foster Dosier-Aerosol®



Wir leben Medizin.

Einzeldose: 100.6 microgramm Budesonideon

• Wirkstoffklasse: Inhalative Glukokortikoide (ICS)

5 microgramm Formoterol

• Wirkstoffklasse: Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)

Darreichungsform: Farblöse bis gelbliche Lösung für Druckeinhalation



Budesonideon wirkt entzündungshemmend und damit abschwellend und reduziert so die Schwellung und Reizung der Lunge/Atemwege. Es wirkt gegen die Entzündung und lindert die Symptome wie Kurzatmigkeit, Keuchen, Husten und Juckreiz, diese Symptome zu verhindern.



Warnungen und Vorichtsmaßnahmen
Sie haben vergessen, Foster® zu nehmen? Halten Sie sie bestmöglichst nach. Ist Ihre nächste Dosis schon fast fällig, nehmen Sie nicht die vergessene Dosis, sondern einfach die nächste Dosis zum vorgesehenen Zeitpunkt.

Haben Sie die Einnahme von Foster® abgebrochen oder die Tagesdosis überschritten?

- Wenn Sie die Einnahme abbrechen, können sich die Anzeichen und Symptome verschlimmern. Es ist sehr wichtig, dass Sie Foster® regelmäßig anwenden, auch wenn Sie keine Beschwerden haben.
- Wenn Sie mehr einnehmen, als Sie sollen, Übersickerungen, Kopfschmerzen, Zittern, Schläfrigkeit, Übersäuerung des Blutes, verminderte Kaliumwerte im Blut und erhöhte Blutdruckwerte verursachen. Eine akute Übersickerung von Budesonideon kann zu einer vorübergehenden Funktionsstörung der Nebennieren führen.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein, um dies zu vermeiden. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

European Medicines Agency (EMA). Foster 100/6 microgramm pressurized gas Inhalation: summary of product characteristics. Hamburg, Germany, EMA, 2023.

Allergospasmin N®

Dokument zur Unterstützung von Inhalatoren Allergospasmin®



Wir leben Medizin.

Scannen Sie den QR-Code, um ein Video mit einer Anleitung zur Anwendung dieses Inhalators zu anschauen.



Die angegebene Dosierung ist abhängig vom Alter und Gewicht des Säuglings; daher sollte sie immer daran ANGEPAßT werden. Dieses Arzneimittel ist in einer Packung mit 200 Dosen erhältlich.

Allergospasmin Dosier-Aerosol® wird in einem Druckbehälter geliefert, der in einem Kunststoffinhalator mit Mundstück eingesetzt wird. Dieses Arzneimittel ist in einer Packung mit 200 Dosen erhältlich.



Anweisungen für den täglichen Gebrauch

1. Entfernen Sie die Schutzkappe vom Mundstück und überprüfen Sie, ob das Mundstück frei von Schmutz und Staub sowie von anderen Fremdkörpern ist.
2. Atmen Sie langsam und so tief wie möglich aus.
3. Halten Sie das Mundstück unabhängig von der eigenen Körperposition senkrecht mit dem Behälterboden nach oben und umschließen Sie das Mundstück mit den Lippen.
4. Atmen Sie langsam und tief durch den Mund ein und drücken Sie kurz nachdem Sie mit dem Einatmen begonnen haben, fest auf den oberen Teil des Inhalators, um einen Aerosolstoß freizusetzen.
5. Halten Sie den Atem so lange wie möglich an und nehmen Sie anschließend den Inhalator aus dem Mund. Atmen Sie langsam aus. Atmen Sie nicht in den Inhalator hinein.
6. Falls Sie einen weiteren Aerosolstoß inhalieren sollen, halten Sie den Inhalator etwa eine halbe Minute aufrecht und wiederholen Sie anschließend die Schritte 2 bis 5.



Achtung: Sie sollten Ihren Inhalator auch einmal pro Woche reinigen. Beachten Sie dabei die in der Gebrauchsanweisung beschriebenen Punkte. *Kreinigung des Dosier-Aerosols*.

Dokument zur Unterstützung von Inhalatoren Allergospasmin®



Wir leben Medizin.

Einzeldose: 0.02 microgramm Natriumchromoglycat

• Wirkstoffklasse: Prophylaktisches Antiphlogistikum

0.041 microgramm Reproterol

• Wirkstoffklasse: Kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika (SABA)

Darreichungsform: Suspension für Druckeinhalation



Allergospasmin Dosier-Aerosol® ist ein Anticholinergikum, das die Bronchien erweitert und so die Atemwege erweitert.



Warnungen und Vorichtsmaßnahmen
Sie haben vergessen, Allergospasmin Dosier-Aerosol® zu nehmen? Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte diese so bald wie möglich nachgeholt werden und die nächste Dosis sollte zur üblichen Zeit angewendet werden. Die Dosis darf nicht verdoppelt werden, um die vergessene Dosis auszugleichen.

Haben Sie die Einnahme von Allergospasmin Dosier-Aerosol® abgebrochen oder die Tagesdosis überschritten?

- Wenn Sie die Einnahme abbrechen, können sich Ihre Symptome verschlimmern. Wenn Sie die Behandlung abbrechen wollen, sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt.
- Wenn Sie mehr einnehmen, als Sie sollen, können einige Nebenwirkungen auftreten. Bei starker Übersäuerung von Natriumhydrogencarbonat kann es zu Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien), niedrigem Blutdruck (hypotonie) bis hin zum Schock, Rülheligkeit, Brustschmerzen, Kopfschmerzen und hertigen Zittern an den Händen (Tremor), aber auch am ganzen Körper kommen.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein, um dies zu vermeiden. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

European Medicines Agency (EMA). Allergospasmin N 20 milligrams pressurized gas Inhalation: suspension: summary of product characteristics. Trosdorf, Alemanha, EMA, 2024.

Sultanol Dosier-Aerosol®

Dokument zur Unterstützung von Inhalatoren Sultanol Dosier-Aerosol®



Scannen Sie den QR-Code, um ein Video mit einer Anleitung zur Anwendung dieses Inhalators anzuzeigen



Die angegebene Dosierung ist abhängig vom Alter und Gewicht des Säuglings, daher sollte sie immer daran **ANGEPASST** werden.



Sultanol Dosier-Aerosol® wird in einen Druckbehälter gefüllt, der in einen Kunststoffinhalator mit Mundstück eingesetzt wird. Dieses Arzneimittel ist in einer Packung mit 120 Dosen erhältlich.

Anweisungen für den täglichen Gebrauch

- Entfernen Sie die Schutzkappe vom Mundstück und überprüfen Sie, ob das Mundstück frei von Schmutz und Speiseresten ist.
- Atmen Sie langsam und tief durch den Mund ein und drücken Sie kurz nachdem Sie mit dem Einatmen begonnen haben, fest auf den oberen Teil des Inhalators, um einen Aerosolstoß freizusetzen.
- Halten Sie den Atem so lange wie möglich an und nehmen Sie anschließend den Inhalator aus dem Mund. Atmen Sie langsam aus. Atmen Sie das Mundstück nicht in den Inhalator hinein.
- Halten Sie den Druckbehälter unabhängig von der eigenen Körperposition senkrecht mit dem Behälterboden nach oben und schließen Sie das Mundstück mit den Lippen.
- Falls Sie einen weiteren Aerosolstoß inhalieren sollen, halten Sie den Inhalator etwa eine halbe Minute aufrecht und wiederholen Sie anschließend die Schritte 2 bis 5.



Achtung: Sie sollten Ihren Inhalator auch einmal pro Woche reinigen. Beachten Sie dabei die in der Gebrauchsanweisung beschriebenen Punkte „Reinigung des Dosier-Aerosols“.



Dokument zur Unterstützung von Inhalatoren Sultanol Dosier-Aerosol®

Einzelndosis: 90 Mikrogramm Salbutamol

- Wirkstoffklasse: Kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika (SABA)

Darreichungsform: Suspension für Druckgasinhalation

Warnungen und Vorichtsmaßnahmen



Sie haben vergessen, Sultanol Dosier-Aerosol® zu nehmen? Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte diese so bald wie möglich nachgeholt werden und die nächste Dosis sollte zur üblichen Zeit angewendet werden. Die Dosis darf nicht verdoppelt werden, um die vergessene Dosis auszugleichen.

Haben Sie die Einnahme von Sultanol Dosier-Aerosol® abgebrochen oder die Tagesdosis überschritten?

- Wenn Sie die Einnahme abbrechen, können sich Ihre Symptome verschlimmern. Wenn Sie die Behandlung abbrechen wollen, sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt.
- Wenn Sie mehr einnehmen, als Sie sollten, können einige Nebenwirkungen auftreten, z. B. Herzrasen, Herzklopfen, unregelmäßiger und/oder beschleunigter Herzschlag, Ruhelosigkeit, Schlafstörungen, Brustschmerzen und heftiges Zittern (insbesondere an den Händen, aber auch am ganzen Körper).

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein, um dies zu vermeiden. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

European Medicines Agency (EMA). Sultanol metered dose inhaler 100 micrograms/dose pressurized gas inhalation, suspension: summary of product characteristics. Munich, Germany. EMA; 2023.

Viani Dosier-Aerosol® 25.200

Dokument zur Unterstützung von Inhalatoren Viani Forte Dosier-Aerosol®



Scannen Sie den QR-Code, um ein Video mit einer Anleitung zur Anwendung dieses Inhalators anzuzeigen



Die Dosierung sollte für jeden Patienten so **ANGEPASST** werden, dass eine Kontrolle der Symptome erreicht werden kann.



Die Wirkstoffbehälter von **Viani Forte Dosier-Aerosol®** werden in violette Kunststoffmündstücke eingesetzt, die über ein Mundstück mit integriertem Zerstäuber verfügen und mit einer Schutzkappe versehen sind. Jede Packung enthält einen Kanister, der 120 **Beziehungen (Puffs)** ermöglicht.

Anweisungen für den täglichen Gebrauch

- Entfernen Sie die Schutzkappe vom Mundstück. Stellen Sie sicher, dass das Mundstück sauber und frei von Ionen Fremdkörpern ist.
- Schließen Sie das Dosier-aerosol 4/5 mal kräftig, um sicherzustellen, dass die Bestandteile des Dosier-aerosols gleichmäßig vermischt sind.
- Atmen Sie so tief wie möglich aus, halten Sie das Inhaliergerät bis 7 Sekunden lang fest.
- Atmen Sie langsam und tief durch den Mund ein. Drücken Sie dann fest auf die Oberseite des Wirkstoffbehälters, um einen Sprühstoß des Arzneimittels freizusetzen, und atmen Sie weiter gleichmäßig und tief ein.
- Entfernen Sie den Mundschlauch und nehmen Sie Ihren Finger vom oberen Ende des Behälters. Halten Sie den Atem für einige Sekunden oder so lange wie möglich an.
- Warten Sie etwa eine halbe Minute, bevor Sie die weiteren Schritte 2 bis 7 wiederholen.
- Spülen Sie den Mund mit Wasser aus und spucken Sie ihn wieder aus.
- Stechen Sie die Schutzkappe immer sofort nach der Inhalation wieder auf das Mundrohr.



Achtung: Bevor Sie Ihren Inhalator zum ersten Mal benutzen, müssen Sie ihn vorbereiten, damit Sie die richtige Menge an Medikamenten erhalten, wenn Sie ihn benutzen. Reinigen Sie Ihren Inhalator einmal pro Woche, um eine Ansammlung von Medikamentenrückständen zu vermeiden. Befolgen Sie die in der Gebrauchsanweisung beschriebenen Punkte „Dosier-Aerosol® Test“ und „Reinigung“ für diese Verfahren.



Dokument zur Unterstützung von Inhalatoren Viani Forte Dosier-Aerosol®

Einzelndosis: 21 Mikrogramm Salmeterol

- Wirkstoffklasse: Langwirkende Beta-2-Sympathomimetika (LABA)

220 Mikrogramm Fluticason

- Wirkstoffklasse: Inhalative Glucokortikosteroide (ICS)

Darreichungsform: Weiße bis fast weiße Suspension für Druckgasinhalation

Warnungen und Vorichtsmaßnahmen



Sie haben vergessen, Viani Forte Dosier-Aerosol® zu nehmen? Holen Sie sie baldmöglichst nach, ist Ihre nächste Dosis schon fast fällig, nehmen Sie nicht die vergessene Dosis, sondern einfach die nächste Dosis zum vorgesehenen Zeitpunkt.

Haben Sie die Einnahme von Viani Forte Dosier-Aerosol® abgebrochen oder die Tagesdosis überschritten?

- Wenn Sie die Einnahme abbrechen, können sich die Anzeichen und Symptome verschlimmern. Brechen Sie die Einnahme von Viani nicht plötzlich ab oder reduzieren Sie die Dosis nicht plötzlich, da sich dadurch Ihre Atmung verschlechtern kann.
- Wenn Sie mehr einnehmen, als Sie sollten, Sie haben möglicherweise einen schnelleren Herzschlag als sonst, sind etwas zitterig, schwindlig, haben Kopfschmerzen, Muskelschwäche und Gelenkschmerzen.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein, um dies zu vermeiden. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

European Medicines Agency (EMA). Viani forte metered dose inhaler 25 micrograms/250 micrograms pressurized gas inhalation, suspension: summary of product characteristics. Munich, Germany. EMA; 2023.

Viani 50/250 Diskus®

Dokument zur Unterstützung von Inhalatoren Viani Diskus®

Scannen Sie den QR-Code, um ein Video mit einer Anleitung zur Anwendung dieses Inhalators anzusehen.



Die Dosierung sollte für jeden Patienten so ANEPAST werden, dass eine Kontrolle der Symptome erreicht werden kann.

Viani Diskus® enthält einen Folienstreifen. Der Folienstreifen schützt das Pulver zur Inhalation vor äußeren Einflüssen. Dieses Arzneimittel ist in einer Packung mit 60 Einzeldosissen Pulver zur Inhalation erhältlich.



Anweisungen für den täglichen Gebrauch

- Öffnen Sie den Diskus, indem Sie den Daumengriff so weit ziehen, bis Sie den Diskus aus dem Mundstück zu hören zeit, und drücken Sie den Hebel so weit wie möglich von sich weg, bis Sie ein Klicken hören. Die Freigabe der Einzeldose wird durch den Zähler angezeigt.
- Halten Sie die Scheibe von Ihrem Mund weg und atmen Sie so weit wie möglich aus.
- Legen Sie das Mundstück an Ihre Lippen.
- Atmen Sie gleichmäßig und tief durch den Diskus ein.
- Nehmen Sie den Diskus aus dem Mund.
- Halten Sie den Atem für etwa 10 Sekunden oder so lange wie möglich an.
- Atmen Sie langsam aus.
- Um den Diskus zu schließen, legen Sie den Daumen in den Daumengriff und schieben ihn so weit wie möglich nach hinten.
- Der Diskus schließt sich automatisch.
- Wenn Sie das Mundstück mit Wasser aus und spülen ihn wieder aus.
- Wenn Ihnen mehr als eine Einzeldose verschrieben wurde, wiederholen Sie bitte die Schritte 1 bis 9.

Achtung: Sollten Sie die „Gebrauchsanweisung“ für zusätzliche Informationen lesen, die in der Gebrauchsinformation

Dokument zur Unterstützung von Inhalatoren Viani Diskus®

Wir leben Medizin.

Einzeldosis: 47 microgramm Salmeterol

• Wirkstoffklasse: Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)

231 microgramm Fluticason

• Wirkstoffklasse: Inhalative Glucocorticoide (ICS)

Darreichungsform: Einzeldosiertes Pulver zur

Anwendungsgebiete: Viani Diskus® ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von **Asthma bronchiale** bei Patienten, bei denen die Kombination bereits ausreichend kontrolliert ist und bei Patienten, die mit **der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD)** mit wiederholten Exazerbationen die trotz regelmäßiger bronchodilatierender Therapie erhebliche Symptome aufweisen.



Warnungen und Vorsichtmaßnahmen
Sie haben vergessen, Viani Diskus® zu nehmen? Verwenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Setzen Sie die Behandlung wie gewohnt fort.

Haben Sie die Einnahme von Viani Diskus® abgebrochen oder die Tagesdosis überschritten?

- Wenn Sie die Einnahme abbrechen, können sich Ihre Symptome verschlimmern. Wenn Sie die Behandlung abbrechen möchten, sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt.
- Wenn Sie mehr einnehmen, als Sie sollten, können einige Nebenwirkungen auftreten. Möglicherweise haben Sie einen schnelleren Herzschlag, als Sie sollten, sind ein wenig zitterig, fühlen sich schwindelig, haben Kopfschmerzen, Muskelschwäche und Gelenkschmerzen.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein, um dies zu vermeiden. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

European Medicines Agency (EMA). Viani 50 micrograms/250 micrograms Diskus: summary of product characteristics. Munich, Germany. EMA, 2023.

Ultibro Breezhaler®

Dokument zur Unterstützung von Inhalatoren Ultibro Breezhaler®

Scannen Sie den QR-Code, um ein Video mit einer Anleitung zur Anwendung dieses Inhalators anzusehen.



Die empfohlene Dosis ist die Inhalation des Inhalts EINER KAPSEL EINMAL TÄGLICH

Ultibro Breezhaler® enthält ein Gerät, das Inhalator genannt wird, sowie Kapseln in Blisterstreifen. Jeder Blisterstreifen enthält entweder 6 oder 10 Hartkapseln.



Anweisungen für den täglichen Gebrauch

- Ziehen Sie die Kappe ab und öffnen Sie den Inhalator.
- Trennen Sie einen der Blister von der Blisterkarte und schalen Sie den Blister auf, um die Kapsel zu entnehmen.
- Legen Sie die Kapsel in den Inhalator ein (legen Sie eine Kapsel niemals direkt in das Mundstück).
- Stechen Sie die Kapsel ein, indem Sie beide Seitenklappe gleichzeitig fest drücken. Sie sollten ein Geräusch hören, wenn die Kapsel in den Inhalator einrastet.
- Lassen Sie die seitlichen Klappen los.
- Atmen Sie vollständig aus (heben Sie nicht in den Inhalator).
- Nehmen Sie das Mundstück in den Mund, schließen Sie die Lippen fest darum und atmen Sie schnell und so tief wie möglich ein.
- Halten Sie Ihren Atem bis zu 5 Sekunden lang an.
- Öffnen Sie den Inhalator, um zu sehen, ob sich noch Pulver in der Kapsel befindet. Wenn sich noch Pulver in der Kapsel befindet, schließen Sie den Inhalator und wiederholen Sie die Schritte 6 bis 8.

Achtung: Sollten Sie die „Gebrauchsanweisung“ und die „Häufig gestellten Fragen“ für zusätzliche Informationen lesen, die in der Gebrauchsinformation

Dokument zur Unterstützung von Inhalatoren Ultibro Breezhaler®

Wir leben Medizin.

Einzeldosis: 85 microgramm Indacaterol

• Wirkstoffklasse: Ultraallogonische Beta-2-Sympathomimetika (UABA)

43 microgramm Glycopyrronium

• Wirkstoffklasse: Langwirksame Anticholinergika (LAACh)

Darreichungsform: Kapseln mit versiegeltem gelbem Oberteil und weißem Unterteil, die ein weißes bis fast weißes Pulver zur Inhalation enthalten

Anwendungsgebiete: Ultibro Breezhaler® ist für die bronchodilatierende Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung bei erwachsenen Patienten mit **chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)** angezeigt.



Warnungen und Vorsichtmaßnahmen
Sie haben vergessen, Ultibro Breezhaler® zu nehmen? Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte diese so bald wie möglich nachgeholt werden und die nächste Dosis sollte zur üblichen Zeit angewendet werden. Die Dosis darf nicht verdoppelt werden, um die verpasste Dosis auszugleichen.

Haben Sie die Einnahme von Ultibro Breezhaler® abgebrochen oder die Tagesdosis überschritten?

- Wenn Sie die Einnahme abbrechen, können sich Ihre Symptome verschlimmern. Wenn Sie die Behandlung abbrechen möchten, sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt, da es sich um ein Arzneimittel zur Langzeitanwendung handelt.
- Wenn Sie mehr einnehmen, als Sie sollten, können einige Nebenwirkungen auftreten. Sie werden möglicherweise feststellen, dass Ihr Herz schneller schlägt als gewöhnlich oder Sie Kopfschmerzen haben, sich schläfrig fühlen, Ihnen übel ist oder Sie sich übergeben müssen. Oder Sie bemerken möglicherweise Sehstörungen, haben Verstopfung oder Schwierigkeiten beim Wasserlassen.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein, um dies zu vermeiden. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

European Medicines Agency (EMA). Ultibro Breezhaler 85 micrograms/43 micrograms hard capsules containing powder for inhalation: summary of product characteristics. Dublin, Ireland. EMA, 2018.

Budesonid Easyhaler®

Dokument zur Unterstützung von Inhalatoren Budesonid Easyhaler®

Scannen Sie den QR Code, um ein Video mit einer Anleitung zur Anwendung dieses Inhalators zu anschauen



Die Dosierung sollte für jeden Patienten so ANGEPAßT werden, dass eine Kontrolle der Symptome erreicht werden kann.



Das **Budesonid Easyhaler®** ist ein weißes Gerät mit einer integrierten Dosisanzeige und einem orangefarbenen Dosierknopf. Das Mundstück ist mit einer abnehmbaren blauen Schutzkappe versehen.
Budesonid Easyhaler® enthält einen Inhalator mit entweder 200 Dosen.

Anweisungen für den täglichen Gebrauch

1. Entfernen Sie die blaue Staubkappe
2. Schütteln Sie das Gerät drei- bis fünfmal kräftig senkrecht nach oben und unten (klücken Sie nicht, während Sie es schütteln)
3. Halten Sie den Inhalator aufrecht, drücken Sie ihn zusammen, bis er einrastet, und lassen Sie ihn dann wieder einzrasten (haken sich wird Pulver in den Inhalationskanal im Mundstück abgegeben)
4. Legen Sie das Mundstück zwischen Ihre Lippen und schließen Sie sie.
5. Atmen Sie tief und kräftig durch den Inhalator ein.
6. Atmen Sie den Inhalator aus dem Mund und atmen Sie normal aus.
7. Wenn Sie eine zweite Inhalation benötigen, wiederholen Sie den Vorgang von Schritt 2 bis 7
8. Setzen Sie den Deckel wieder auf das Mundstück
9. Spülen Sie Ihren Mund nach dem Gebrauch mit Wasser aus
10. Spülen Sie Ihren Mund nach dem Gebrauch mit Wasser aus



Achtung: Sollen Sie die „Gebrauchsanweisung“ für zusätzliche Informationen lesen, die in der Gebrauchsinformation



Dokument zur Unterstützung von Inhalatoren Budesonid Easyhaler®

Einzel dosis: 100 microgramm Budesonid
• Wirkstoffklasse: Inhalative Glucokortikoide (ICS)

Anwendungsgebiete: Budesonid Easyhaler® ist für die Behandlung von leichtem, mittelschwerem und schwerem persistierendem Asthma angezeigt.



Der Easyhaler Budesonid ist ein Arzneimittel, das zur Vorbeugung von Asthmasymptomen eingesetzt wird und die Schwellung und Entzündung in der Lunge reduziert und verhindert, wobei die Wirkung von Budesonid bereits nach wenigen Tagen spürbar ist, aber erst nach einigen Wochen

Darreichungsform: Weißes oder fast weißes Pulver zur Inhalation

Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen

Sie haben vergessen, Budesonid Easyhaler® zu nehmen? Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte diese so bald wie möglich nachgeholt werden und die nächste Dosis sollte zur üblichen Zeit angewendet werden. Die Dosis darf nicht verdoppelt werden, um die vergessene Dosis auszugleichen.

Haben Sie die Einnahme von Budesonid Easyhaler® abgebrochen oder die Tagesdosis überschritten?

- Wenn Sie die Einnahme des Arzneimittels abbrechen, kann sich Ihr Asthma verschlimmern. Wenn Sie die Behandlung abbrechen wollen, sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt.
- Wenn Sie mehr einnehmen, als Sie sollten, können einige Nebenwirkungen auftreten.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein, um dies zu vermeiden. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

European Medicines Agency (EMA). Easyhaler Budesonide 100 micrograms: summary of product characteristics. Espoo, Finland: EMA; 2022.

Tregely Ellipta®

Dokument zur Unterstützung von Inhalatoren Tregely Ellipta®

Scannen Sie den QR Code, um ein Video mit einer Anleitung zur Anwendung dieses Inhalators zu anschauen



Die empfohlene Dosis ist die Inhalation des Inhalts EINER HÜBE EINMAL TÄGLICH

Der **Tregely Ellipta®** besteht aus einem hellgrauen Kunststoffgehäuse, einem beigefarbenen Mundstückdeckel und einem Dosierzähler.
Tregely Ellipta® enthält einen Inhalator mit entweder 14 oder 30 Dosen (14 oder 30 Tage Vorrat)



Anweisungen für den täglichen Gebrauch

1. Schließen Sie den Deckel nach unten, bis Sie ein „Klicken“ hören.
2. Schütteln Sie den Inhalator leicht.
3. Der Dosierzähler zählt zur Bestätigung um 1 zurück.
4. Halten Sie den Inhalator vom Mund weg und atmen Sie so weit aus, wie es Ihnen angenehm ist. Atmen Sie nicht in den Inhalator aus.
5. Atmen Sie einen langen, gleichmäßigen und tiefen Atemzug ein. Halten Sie diesen Atemzug so lange wie möglich an (mindestens 3-4 Sekunden).
6. Nehmen Sie den Inhalator aus dem Mund.
7. Schließen Sie den Deckel nach oben und verschieben Sie das Mundstück zu bedecken.
8. Spülen Sie Ihren Mund mit Wasser aus, nachdem Sie den Inhalator benutzt haben, und schlucken Sie ihn nicht.



Achtung: Lesen Sie bitte die „Gebrauchsanweisung“ für zusätzliche Informationen, die in der Gebrauchsinformation enthalten sind.



Dokument zur Unterstützung von Inhalatoren Tregely Ellipta®

Einzel dosis: 92 microgramm Fluticason

• Wirkstoffklasse: Inhalative Glucokortikoide (ICS)

55 microgramm Umeclidinium

• Wirkstoffklasse: Langwirkende Anticholinergika (LAMA)

22 microgramm Vilanterol

• Wirkstoffklasse: Langwirkende Anticholinergika (LAMA)

Darreichungsform: Weißes Pulver zur Inhalation

Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen

Sie haben vergessen, Tregely Ellipta® zu nehmen? Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte diese so bald wie möglich nachgeholt werden und die nächste Dosis sollte zur üblichen Zeit angewendet werden. Die Dosis darf nicht verdoppelt werden, um die vergessene Dosis auszugleichen.

Haben Sie die Einnahme von Tregely Ellipta® abgebrochen oder die Tagesdosis überschritten?

- Wenn Sie die Einnahme abbrechen, können sich Ihre Symptome verschlimmern. Wenn Sie die Behandlung abbrechen möchten, sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt, da es sich um ein Arzneimittel zur Langzeitbehandlung handelt.
- Wenn Sie mehr einnehmen, als Sie sollten, können einige Nebenwirkungen auftreten. Vielleicht bemerken Sie, dass Ihr Herz schneller schlägt, als sonst, dass Sie sich zitterig fühlen, dass Sie Schstörungen haben, einen trockenen Mund oder Kopfschmerzen haben.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein, um dies zu vermeiden. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

European Medicines Agency (EMA). Tregely Ellipta 92/55/22 micrograms inhalation powder, pre-dispensed: summary of product characteristics. Dublin, Ireland: EMA; 2022.

Spiriva Handihaler®

Dokument zur Unterstützung von Inhalatoren Spiriva Handihaler®



Wir leben Medizin.

Scannen Sie den QR-Code, um ein Video mit einer Anleitung zur Anwendung dieses Inhalationsgeräts anzusehen.



Die empfohlene Dosierung von Tiotropiumbromid ist die Inhalation des Inhalts EINER KAPSEL EINMAL TÄGLICH

SPRIVA Handihaler® enthält ein Gerät, das Inhalator genannt wird, sowie Kapseln in Blisterstreifen. Jeder Blisterstreifen enthält entweder 30 oder 60 Hartkapseln.



Anweisungen für den täglichen Gebrauch

1. Um die Staubschutzkappe zu lösen, drücken Sie den Durchstoßknopf.
2. Öffnen Sie die Staubschutzkappe und das Mundstück vollständig, indem Sie den Durchstoßknopf nach unten drücken.
3. Nehmen Sie eine Kapsel aus dem Blister und legen Sie sie in die mittlere Kammer.
4. Schließen Sie das Mundstück fest, bis Sie ein Klicken hören, wobei die Staubkappe offen bleibt.
5. Drücken Sie den Durchstoßknopf nur einmal ganz hinein und lassen Sie ihn wieder los, so dass ein Loch in der Kapsel entsteht und das Medikament freigesetzt werden kann.
6. Atmen Sie vollständig aus.
7. Heben Sie das Gerät zum Mund und schließen Sie die Lippen fest um das Mundstück.
8. Halten Sie langsam und tief ein.
9. Atmen Sie den Atem so lange wie möglich an und nehmen Sie gleichzeitig das Gerät aus dem Mund.
10. Kapsel vollständig zu zerbrechen, 6., und 7. einmal, um die Kapsel vollständig zu zerbrechen.
11. Öffnen Sie das Mundstück wieder. Schütten Sie die gebrauchte Kapsel aus und entsorgen Sie sie.

Achtung: Bitte lesen Sie die Abschnitte „Befolgung des Handihalers“ und „Handhabung der Blister“ für zusätzliche Informationen in der Gebrauchsinformation.

Dokument zur Unterstützung von Inhalatoren Spiriva Handihaler®



Wir leben Medizin.

Einzeldosist: 10 mikrogramm Tiotropiumbromid

• Wirkstoffklasse: Langwirkende Anticholinergika (LAMA)

Anwendungsgebiete: **SPRIVA Handihaler®** ist indiziert als dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator zur Behandlung von Symptomen bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).

Darreichungsform: Helle, gelbe Hartkapseln, gefüllt mit Pulver zur Inhalation

SPRIVA Handihaler® Mikrogramm hilft, Ihre Atemwege zu öffnen und erleichtert das Einatmen von SPRIVA 10 in die Lunge. Die Kapseln werden durch das Einatmen in die Lunge zerbrochen und das Pulver wird in die Lunge eingeatmet. SPRIVA 10 hilft, die Bronchien zu öffnen, wenn Sie aufgrund ihrer Erkrankung unter anhaltender Atemnot leiden, und wird Ihnen helfen, die Auswirkungen der Krankheit auf Ihr tägliches Leben zu mindern.



Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen

Sie haben vergessen, Spiriva Handihaler® zu nehmen? Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte diese so bald wie möglich nachgeholt werden und die nächste Dosis sollte zur üblichen Zeit angewendet werden. Die Dosis darf nicht verdoppelt werden, um die vergessene Dosis auszugleichen.

Haben Sie die Einnahme von Spiriva Handihaler® abgebrochen oder die Tagesdosis überschritten?

- Wenn Sie die Einnahme abbrechen, können sich Ihre Symptome verschlimmern. Wenn Sie die Behandlung abbrechen möchten, sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt, da es sich um ein Arzneimittel zur Langzeitanwendung handelt.
- Wenn Sie **mehr einnehmen**, als Sie sollten, ist es wahrscheinlicher, dass Sie Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Verstopfung, Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerzen, erhöhten Herzschlag oder überwachsenen Stielen erfahren.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein, um dies zu vermeiden. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

European Medicines Agency (EMA). SPRIVA 18 mikrogramm hard capsules with powder for inhalation: summary of product characteristics. Ingelheim am Rhein, Germany, EMA, 2022.

Brimica Genuair®

Dokument zur Unterstützung von Inhalatoren Brimica Genuair®



Wir leben Medizin.

Scannen Sie den QR-Code, um ein Video mit einer Anleitung zur Anwendung dieses Inhalationsgeräts anzusehen.



Die empfohlene Dosis beträgt EINE INHALATION ZWEIMAL TÄGLICH.

Der **Brimica Genuair®** ist ein weißes Gerät mit einer integrierten Dosisanzzeige und einer orangefarbenen Dosiskappe. Das Mundstück ist mit einer entfernbaren orangefarbenen Schutzkappe bedeckt.

Brimica Genuair® enthält einen Inhalator mit entweder 30 oder 60 Dosen (30 oder 60 Tage Vorrat)



Anweisungen für den täglichen Gebrauch

1. Halten Sie den Inhalator von Ihrem Mund weg und atmen Sie vollständig aus. Atmen Sie niemals in den Inhalator aus.
2. Halten Sie Ihren Kopf aufrecht, führen Sie das Mundstück zwischen Ihre Lippen und schließen Sie es fest mit den Lippen.
3. Atmen Sie kräftig und tief durch den Mund ein. Atmen Sie so lange wie möglich ein.
4. Nehmen Sie den Inhalator aus dem Mund.
5. Halten Sie den Atem so lange wie möglich an.
6. Atmen Sie langsam vom Inhalator weg aus.
7. Atmen Sie langsam und tief ein. Das Mundstück ist mit einer orangefarbenen Schutzkappe bedeckt, die Sie Ihr Medikament richtig inhalieren haben.
8. Zeilen Sie die Kappe ab, indem Sie die auf jeder Seite markierten Pfeile leicht zusammenrücken.
9. Halten Sie das Mundstück fest, bis Sie ein Klicken hören. Wenn Sie sich das Sie nicht blockiert ist.
10. Schauen Sie auf das Kontrollfenster (rot/rot/rot) und drücken Sie den orangefarbenen Knopf ganz nach unten, um Ihre Dosis zu laden. Das Kontrollfenster wechselt von rot zu grün.
11. Lassen Sie den orangefarbenen Knopf los. Ihr Medikament ist nun bereit zur Inhalation.

Achtung: Lesen Sie bitte die Gebrauchsanweisung für zusätzliche Informationen, die in der Gebrauchsinformation enthalten sind.

Dokument zur Unterstützung von Inhalatoren Brimica Genuair®



Wir leben Medizin.

Einzeldosist: 340 mikrogramm Acetabindin

• Wirkstoffklasse: Langwirkende Anticholinergika (LAMA)

Anwendungsgebiete: **Brimica Genuair®** ist indiziert als bronchodilatatorische Erhaltungstherapie zur Linderung von Symptomen bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).

Darreichungsform: Weißes oder fast weißes Pulver zur Inhalation

Brimica Genuair® Formelrolle 118 mikrogramm Formelrolle • Wirkstoffklasse: Langwirkende Beta-2-Sympathomimetika (LABA) • Darreichungsform: Pulver zur Inhalation



Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen

Sie haben vergessen, Brimica Genuair® zu nehmen? Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte diese so bald wie möglich nachgeholt werden und die nächste Dosis sollte zur üblichen Zeit angewendet werden. Die Dosis darf nicht verdoppelt werden, um die vergessene Dosis auszugleichen.

Haben Sie die Einnahme von Brimica Genuair® abgebrochen oder die Tagesdosis überschritten?

- Wenn Sie die Einnahme abbrechen, können sich Ihre Symptome verschlimmern. Wenn Sie die Behandlung abbrechen möchten, sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt, da es sich um ein Arzneimittel zur Langzeitanwendung handelt.
- Wenn Sie **mehr einnehmen**, als Sie sollten, treten mit größerer Wahrscheinlichkeit Nebenwirkungen auf, z. B. verschwommenes Sehen, Mundtrockenheit, Übelkeit, Zittern/Tremor, Kopfschmerzen, Herzkippen oder erhöhter Blutdruck. Sie müssen daher in diesem Fall umgehend Ihren Arzt oder die nächste Notfallsambulanz aufsuchen. Zeigen Sie dort die Brimica Genuair-Packung vor. Möglicherweise ist eine medizinische Betreuung notwendig.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein, um dies zu vermeiden. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

European Medicines Agency (EMA). Brimica Genuair 340 mikrogramm/12 mikrogramm Pulver zur Inhalation: summary of product characteristics. Amsterdam, Netherlands, EMA, 2019.

Trimbow NEXThaler®

Dokument zur Unterstützung von Inhalatoren Trimbow NEXThaler®

Scannen Sie den QR-Code, um ein Video
zum richtigen Gebrauch des Inhalators zu sehen
mit einer Anleitung zur Anwendung
dieses Inhalationsgeräts anzusehen



Die empfohlene Dosis beträgt **ZWEI HÜBE ZWEIFAL TÄGLICH**

Trimbow NEXThaler® besteht aus einem weißen Inhalator mit einer grauen Abdeckung für das Mundstück und einem Zähler für die Inhalationen.
Trimbow NEXThaler® enthält 120 verfügbare Inhalationen.

Anweisungen für den täglichen Gebrauch

1. Halten Sie den Inhalator senkrecht, prüfen Sie die Anzahl der Dosen (Zahlen zwischen „1“ und „120“ zeigen an, dass noch Dosen verfügbar sind) und öffnen Sie den Deckel vollständig.
2. Atmen Sie langsam und so tief wie möglich aus, um die Lunge zu entleeren.
3. Schließen Sie Ihre Lippen um das Mundstück, ohne den Luftfluss zu verdecken oder durch den Luftfluss zu inhalieren.
4. Atmen Sie tief und tief durch den Mund ein. Bei der Einnahme der Dosis können Sie einen Geschmack wahrnehmen und/oder ein Klicken hören oder fühlen.
5. Nehmen Sie den Inhalator aus dem Mund, halten Sie den Atem so lange wie möglich an (5-10 Sekunden) und atmen Sie dann langsam aus. Atmen Sie nicht in den Inhalator aus.
6. Nach der Anwendung sollte der Patient den Inhalator wieder aufrecht halten, den Deckel vollständig schließen und den Dosiszähler überprüfen, um sicherzustellen, dass er ein eins heruntergezählt hat.
7. Wenn eine weitere Dosis verabreicht werden muss, wiederholen Sie die Schritte 1-6.

Achtung: Dieser Inhalator muss vor der ersten Anwendung nicht vorbereitet werden.

Eine regelmäßige Reinigung des Inhalators ist normalerweise nicht erforderlich. Falls erforderlich, reinigen Sie den Inhalator nach dem Gebrauch mit einem trockenen Tuch oder Taschentuch, jedoch nicht mit Wasser oder anderen Flüssigkeiten.



Dokument zur Unterstützung von Inhalatoren Trimbow NEXThaler®

Einzeldosis: 88 Mikrogramm Budesonid (ICS)

Anwendungsgebiete: Trimbow NEXThaler® ist für die Erhaltungstherapie bei empfindlichen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) indiziert, die mit anderen Arzneimitteln nicht ausreichend behandelt werden können.

5 Mikrogramm Formoterol

9 Mikrogramm Glycopyrronium

• Wirkstoffklasse: Langwirkende Sympathomimetika (LABA)

• Wirkstoffklasse: Langwirkende Anticholinergika (LAMA)

• Wirkstoffklasse: Langwirkende Sympathomimetika (LABA)

• Wirkstoffklasse: Langwirkende Anticholinergika (LAMA)

Darreichungsform: Weißes oder weißliches Pulver für Inhalation

Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen

Sie haben vergessen, Trimbow NEXThaler® zu nehmen? Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte diese so bald wie möglich nachgeholt werden und die nächste Dosis sollte zur üblichen Zeit angewendet werden. Die Dosis darf nicht verdoppelt werden, um die vergessene Dosis auszugleichen.

Haben Sie die Einnahme von Trimbow NEXThaler® abgebrochen oder die Tagesdosis überschritten?

Wenn Sie die Einnahme abbrechen, können sich Ihre Symptome verschlimmern. Wenn Sie die Behandlung abbrechen möchten, sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt, da es sich um ein Arzneimittel zur Langzeitanwendung handelt.

Wenn Sie mehr einnehmen, als Sie sollten, können einige Nebenwirkungen auftreten.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein, um dies zu vermeiden. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

European Medicines Agency (EMA). Trimbow 87 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm pressurisiertes Gas-Inhalation, solution: summary of product characteristics. Parma, Italy, EMA, 2022.

Oxis Turbohaler®

Dokument zur Unterstützung von Inhalatoren Oxis Turbohaler®

Scannen Sie den QR-Code, um ein Video
zum richtigen Gebrauch des Inhalators zu sehen
mit einer Anleitung zur Anwendung
dieses Inhalationsgeräts anzusehen



Die Dosierung sollte für jeden Patienten so **ANGEPASST** werden, dass eine Kontrolle der Symptome erreicht werden kann.

Der Oxis Turbohaler® ist ein weißes Gerät mit einem integrierten Schieber und einem blauen Drehflügel.
Oxis Turbohaler® enthält einen Inhalator mit entweder 60 Dosen.

Anweisungen für den täglichen Gebrauch

1. Schrauben Sie die weiße Abdeckung ab und heben Sie sie ab.
2. Halten Sie den Turbohaler aufrecht, so dass die blaue Basis nach unten zeigt.
3. Um Ihren Turbohaler mit einer Dosis zu füllen, drehen Sie den blauen Sockel bis zum Anschlag und dann so weit wie möglich in beide Richtungen (im Uhrzeigersinn und gegen den Uhrzeigersinn), bis Sie hören, dass das Gerät jetzt vollständig gefüllt ist.
4. Halten Sie den Turbohaler von Ihrem Mund weg und atmen Sie sanft aus.
5. Legen Sie das Mundstück vorsichtig zwischen Ihre Zähne und schließen Sie Ihre Lippen.
6. Atmen Sie so tief und so kräftig wie möglich durch den Mund ein.
7. Nehmen Sie den Turbohaler aus dem Mund. Atmen Sie dann sanft aus.
8. Wenn Sie eine zweite Inhalation vornehmen müssen, wiederholen Sie die Schritte 2 bis 6.
9. Schrauben Sie den Deckel nach dem Gebrauch wieder fest zu.
10. Spülen Sie den Mund mit Wasser aus, nachdem Sie die verordnete Dosis inhaliert haben.



Achtung: Bevor Sie Ihren Inhalator zum ersten Mal benutzen, müssen Sie ihn vorbereiten, damit Sie die richtige Menge an Medikamenten erhalten, wenn Sie ihn benutzen. Reinigen Sie Ihren Inhalator einmal pro Woche, um zu verhindern, dass sich Medikamentenreste ansammeln, die das Mundstück verstopfen und den Sprühstoß beeinträchtigen könnten. Befolgen Sie die in der Gebrauchsanweisung beschriebenen Punkte „Wie bereite ich einen neuen Turbohaler für den Gebrauch vor?“ und „Reinigung Ihres Turbohalers“ für diese Schritte.



Dokument zur Unterstützung von Inhalatoren Oxis Turbohaler®

Einzeldosis: 4,5 Mikrogramm Formoterol

Anwendungsgebiete: Oxis Turbohaler® ist bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren zur Linderung bronchialer Symptome und zur Vorbeugung von belastungsinduzierten Symptomen bei Patienten mit Asthma angezeigt, wenn eine angemessene Behandlung mit Kortikosteroiden nicht ausreicht. Außerdem ist es bei Erwachsenen zur Linderung bronchialer Symptome bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) indiziert.

• Wirkstoffklasse: Langwirkende Sympathomimetika (LABA)

• Wirkstoffklasse: Langwirkende Sympathomimetika (LABA)

• Wirkstoffklasse: Langwirkende Sympathomimetika (LABA)

• Wirkstoffklasse: Langwirkende Sympathomimetika (LABA)

• Wirkstoffklasse: Langwirkende Sympathomimetika (LABA)

• Wirkstoffklasse: Langwirkende Sympathomimetika (LABA)

Darreichungsform: Weißes Pulver für Inhalation

Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen

Sie haben vergessen, Oxis Turbohaler® zu nehmen? Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte diese so bald wie möglich nachgeholt werden und die nächste Dosis sollte zur üblichen Zeit angewendet werden. Die Dosis darf nicht verdoppelt werden, um die vergessene Dosis auszugleichen.

Haben Sie die Einnahme von Oxis Turbohaler® abgebrochen oder die Tagesdosis überschritten?

Wenn Sie die Einnahme des Arzneimittels abbrechen, kann sich Ihr Zustand verschlimmern. Wenn Sie die Behandlung abbrechen wollen, sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie mehr einnehmen, als Sie sollten, können Nebenwirkungen wie Zittern, Kopfschmerzen oder ein schneller Herzschlag auftreten.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein, um dies zu vermeiden. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

European Medicines Agency (EMA). Oxis Turbohaler 6 Mikrogramm Pulver für Inhalation: summary of product characteristics. Hamburg, Germany, EMA, 2022.

Berodual RespiMat®

Dokument zur Unterstützung von Inhalatoren Berodual RespiMat®

Scannen Sie den QR-Code, um ein Video mit einer Anleitung zur Anwendung dieses Inhalators abzurufen



Der RespiMat® ist ein Inhalator, der eine Sprühwolke zum Inhalieren erzeugt. Es ist ein Dosierinhalator mit einer Dosisleistung von 120 Pulsen pro Minute für 120 Halbe (120 Dosierungen) pro Patient abgeben werden, die durch das Dosierung Display kontrolliert wird.



KiLiU
Wir leben Medizin.

Anweisungen für den täglichen Gebrauch

1. Achten Sie darauf, dass die Schutzkappe **geschlossen** ist.
 2. Drehen Sie das durchsichtige gelbschwarze **Richtung** der Pfeile auf dem Etikett bis es **einrastet** (eine halbe Umdrehung).
 3. **Öffnen** Sie die Schutzkappe bis zum **Anschlag**.
 4. Atmen Sie **langsam** und **vollständig** aus.
 5. Umfassen Sie das Mundstück mit den Lippen, ohne die Lutschnitze zu verdecken. Halten Sie den Inhalator fest.
 6. **Atmen** Sie langsam und tief durch den Mund ein, **drücken** Sie **gleichzeitig** den **Auslöser** und atmen Sie weiter langsam ein, solange es nicht unangenehm wird.
 7. Halten Sie den Atem möglichst **10 Sekunden** lang an oder solange, dass es nicht unangenehm wird.
 8. Wiederholen Sie die Schritte „**Öffnen**“ – „**Atmen**“ **einmal**, um den **2. Halbzug zu inhalieren**.
 9. Schließen Sie die Schutzkappe bis zum nächsten Gebrauch des Inhalators.
- Achtung:** Wenn Berodual RespiMat® länger als 7 Tage nicht benutzt wurde, muss zunächst ein Sprühstoß in Richtung Boden abgegeben werden. Wenn Berodual RespiMat® nicht länger als 21 Tage verwendet wurde, überprüfen Sie die in den Gebrauchsanweisung beschriebene „Vorbereitung zum Gebrauch“. Benutzen Sie nicht das Erstschubelement im Inneren der durchsichtigen Basis.

Dokument zur Unterstützung von Inhalatoren Berodual RespiMat®

KiLiU
Wir leben Medizin.

Einzel-dosis: 20 microgram Ipratropium

- Wirkstoffklasse: Kurzwirkende Anticholinergika (SAMA)

50 microgram Fenoterol

- Wirkstoffklasse: Kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika (SABA)

Darreichungsform: kleine, farblose Inhalationslösung



Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen

Sie haben vergessen, Berodual RespiMat® zu nehmen? Inhalieren Sie nicht die doppelte Dosis, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Inhalieren Sie die nächste Dosis zum nächsten üblichen Zeitpunkt.

Haben Sie die Einnahme von Berodual RespiMat® abgebrochen oder die Tagesdosis überschritten?

- Wenn Sie die Einnahme von Berodual RespiMat® abgebrochen oder die Tagesdosis überschritten haben, können sich die Anzeichen und Symptome Ihrer Erkrankung verschlimmern.
- Wenn Sie mehr einnehmen, als Sie sollten, im Falle einer Überdosierung von Fenoterol können folgende Symptome auftreten: Herzrasen, Herzklappen, Zittern, hoher Blutdruck, niedriger Blutdruck, Erweiterung der Blutadriampulve, Brustschmerzen (gekennzeichnet durch), Herzrhythmusstörungen und niedriger Kaliumspiegel im Blut. Bei einer Überdosierung von Ipratropiumbromid kann es zu Mundtrockenheit, Sehstörungen und einem Anstieg der Herzfrequenz kommen.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein, um dies zu vermeiden. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

European Medicines Agency (EMA). Arovent® 250 µg/2 mL ready-to-use inhalation solution for a nebulizer: summary of product characteristics. Ingelheim am Rhein, Germany. EMA; 2020.

Symbicort Turbohaler®

Dokument zur Unterstützung von Inhalatoren Symbicort Turbohaler®

Scannen Sie den QR-Code, um ein Video mit einer Anleitung zur Anwendung dieses Inhalators abzurufen



Der Symbicort Turbohaler® ist ein weißes Gerät mit einem integrierten Schüttensystem und einem rot Dreifach-Symbicort Turbohaler® enthält einen Inhalator mit entweder 60 Dosen.



KiLiU
Wir leben Medizin.

Anweisungen für den täglichen Gebrauch

1. Schrauben Sie die weiße Abdeckung ab und heben Sie sie ab.
 2. Halten Sie den Turbohaler aufrecht, so dass die rot Basis nach unten zeigt.
 3. Halten Sie den Turbohaler mit einer Dosis zu füllen, drücken Sie den roten Schalter bis zum Anschlag und dann so weit wie möglich in die andere Richtung. Sie sollten ein Klickgeräusch hören, was bedeutet, dass das Gerät jetzt aufgedreht und einsatzbereit ist.
 4. Halten Sie den Turbohaler von Ihrem Mund weg und atmen Sie sanft aus.
 5. Legen Sie das Mundstück vorsichtig zwischen Ihre Zähne und schließen Sie Ihre Lippen.
 6. Atmen Sie so tief und so kräftig wie möglich durch den Mund.
 7. Nehmen Sie den Turbohaler aus dem Mund. Atmen Sie dann vorsichtig aus.
 8. Wenn Sie eine zweite Inhalation vornehmen müssen, wiederholen Sie die Schritte 2 bis 6.
 9. Schrauben Sie den Deckel nach dem Gebrauch wieder fest zu.
 10. Spülen Sie den Mund mit Wasser aus, nachdem Sie die vorverordnete Dosis inhaliert haben.
- Achtung:** Bevor Sie Ihren Inhalator zum ersten Mal benutzen, müssen Sie ihn vorbereiten, damit Sie die richtige Menge an Medikamenten erhalten. Wenn Sie ihn benutzen, reinigen Sie Ihren Inhalator einmal pro Woche, um zu verhindern, dass sich Medikamentenreste ansammeln, die das Mundstück verstopfen und den Sprühstoß beeinträchtigen könnten. Befolgen Sie die in der Gebrauchsanweisung beschriebenen Punkte „Wie bereite ich einen neuen Turbohaler für den Gebrauch vor“ und „Reinigung Ihres Turbohalers“ für diese Verfahren.

Dokument zur Unterstützung von Inhalatoren Symbicort Turbohaler®

KiLiU
Wir leben Medizin.

Einzel-dosis: 160 microgram Budesonid

- Wirkstoffklasse: Inhalative Glucocorticoide (ICS)

4,5 microgram Formoterol

- Wirkstoffklasse: Langwirkende Beta-2-Sympathomimetika (LABA)

Darreichungsform: Weißes Pulver für Inhalation



Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen

Sie haben vergessen, Symbicort Turbohaler® zu nehmen? Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte diese so bald wie möglich nachgeholt werden und die nächste Dosis sollte zur üblichen Zeit angewendet werden. Die Dosis darf nicht verdoppelt werden, um die verordnete Dosis auszugleichen.

Haben Sie die Einnahme von Symbicort Turbohaler® abgebrochen oder die Tagesdosis überschritten?

- Wenn Sie die Einnahme des Arzneimittels abbrechen, kann sich Ihr Zustand verschlimmern. Wenn Sie die Behandlung abbrechen wollen, sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt.
- Wenn Sie mehr einnehmen, als Sie sollten, können Nebenwirkungen wie Zittern, Kopfschmerzen oder ein schneller Herzschlag auftreten.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein, um dies zu vermeiden. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

European Medicines Agency (EMA). Symbicort Turbohaler 160/4,5 micrograms powder for inhalation: summary of product characteristics. Hamburg, Germany. EMA; 2022.

Atrovent® 250 µg/2 ml

Dokument zur Unterstützung von Inhalatoren Atrovent® 500 µg/2 ml

Scannen Sie den QR-Code, um ein Video
mit den Anweisungen zur Anwendung
dieser Inhalationsformate anzusehen.



Die angegebene Dosierung ist abhängig vom Alter und Gewicht
des Säuglings, daher sollte sie immer daran **ANGEPASST** werden.

Atrovent® 500 µg/2 ml Verneblösung ist in Streifen von 10
Anpallen verpackt, die in einem undurchsichtigen
Aluminiumschutzbeutel verpackt sind. Jede Packung enthält 50
Anpallen.



Anweisungen für den täglichen Gebrauch

1. Öffnen Sie den Schutzbeutel. Halten Sie den Anpallenstreifen in einer Hand und die letzte Anpalle in der Reihe in der anderen Hand.
2. Drehen Sie die Anpalle nach unten und von sich weg.
3. Stecken Sie die restlichen Anpallen zurück in den Schutzbeutel.
4. Halten Sie die Anpalle, die Sie gerade entnommen haben, oben. Öffnen Sie die Anpalle.
5. Legen Sie das offene Ende der Anpalle in die Zerstäuberschale und drücken Sie sie langsam zusammen. Achten Sie darauf, dass der gesamte Inhalt in den Zerstäuber entleert wird.
6. Setzen Sie den Vernebler zusammen und verwenden Sie ihn wie vorgeschrieben. Bringen Sie die Schutzkappe nach dem Gebrauch wieder an.



Achtung: In der Gebrauchsinformation finden Sie zusätzliche Informationen über Vorsichtsmaßnahmen bei der Verwendung dieser Anpallen und deren richtige Pflege.



Dokument zur Unterstützung von Inhalatoren Atrovent® 500 µg/2 ml

Einzelndosis: 500 µg/2 ml Ipratropium

• Wirkstoffklasse: Kurzwirkende
Anticholinergika (SAMA)

Darreichungsform: Lösung für einen Vernebler

Anwendungsgebiete: Atrovent® 500 µg/2 ml ist angezeigt zur
Vorbeugung und Behandlung von Kurzatmigkeit bei **chronisch
obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)**, leichtem bis mittelschwerem
Asthma bronchiale bei Erwachsenen und Kindern



Ipratropium hat anticholinerge Eigenschaften, die auf die
Atemwege wirken, indem sie eine Bronchodilatation
bewirken, d. h. eine Erweiterung der Wände der
Bronchien, wodurch sich deren Innendurchmesser
vergrößert und somit ein größerer Luftstrom ermöglicht



Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen

Sie haben vergessen, Atrovent® 500 µg/2 ml zu nehmen? Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte diese so bald wie möglich
nachgeholt werden und die nächste Dosis sollte zur üblichen Zeit angewendet werden. Die Dosis darf nicht verdoppelt werden,
um die vergessene Dosis auszugleichen.

Haben Sie die Einnahme von Atrovent® 500 µg/2 ml abgebrochen oder die Tagesdosis überschritten?

- Wenn Sie die Einnahme abbrechen, können sich Ihre Symptome verschlimmern. Wenn Sie die Behandlung abbrechen
wollen, sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt.
- Wenn Sie mehr einnehmen, als Sie sollten, können einige Nebenwirkungen auftreten. Sie könnten ein höheres Risiko
haben, Nebenwirkungen wie trockener Mund, Einstellstörungen des Auges auf unterschiedliche Schwellen und
Anstieg der Herzfrequenz zu erleiden.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein, um dies zu vermeiden. Fragen Sie bei
Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

European Medicines Agency (EMA). Berodual Respinat 20/50 micrograms solution for inhalation: summary of product
characteristics. Ingelheim am Rhein, Germany, EMA, 2020.



Appendix 6: HIV Post-Exposure Prophylaxis (PEP) kit protocol for pregnant women

 Wir leben Medizin.	Apotheke Klinikum der Stadt Ludwigshafen	HIV – PEP – Set 5 Tage für Schwangere
	Vereinfachte Dokumentation Rezepturazneimittel (Auseinzeln von FAM) § 7 ApBetrO	FB 4.1.1_1.0.3

Bezeichnung des Fertigazneimittels: **Isentress 400 mg und Truvada 200 mg/245 mg**

Charge KliLu: _____

Chargengröße: _____

Datum: _____

Fertigazneimittel (FAM)	Charge FAM	Verfall FAM	Anzahl (Tabl., Amp., etc.) pro Verpackung	Namenszeichen
Isentress 400 mg Tbl.			10 Tbl./Kruke	
Truvada 200 mg/245 mg Tbl.			5 Tbl./Kruke	

Herstellung:

- Für jede Teilmenge wird die Packungsbeilage kopiert.
- Die jeweilige Anzahl der Tabletten wird in separate Kruke gefüllt (Handschuhe!).
- Die Kruken werden mit den Lennartz – Etiketten etikettiert und zusammen mit den Beipackzetteln in einen schwarzen Folienbeutel eingeschweißt.
- Der schwarze Folienbeutel wird mit den Lennartz – Etiketten „Isentress“ und „Truvada“, sowie dem Zusatzetikett „HIV-PEP-SET 5 Tage für Schwangere“ versehen.
- **Aufbewahrung:** Notfallautomat (wg. Feuchtigkeitsschutz eingeschweißt)
- **Lagerung:** Raumtemperatur
- **Haltbarkeit:** Herstellerangabe auf Originalpackung

Etikett (und eventuell Zusatzetiketten)

Hergestellt am / von: _____

Prüfung des Endprodukts:

Da die Qualität des Endprodukts durch das Herstellungsverfahren gesichert ist, wird lediglich eine vereinfachte Endproduktprüfung durchgeführt.

- Die auf dem KliLu – Herstellungsetikett angegebenen Chargen, die FAM – Namen und der Verfall der FAM stimmen mit den verwendeten FAM – Packung überein.
- Der auf dem Herstellungsetikett deklarierte Packungsinhalt entspricht der Vorgabe.
- Jeder neuen Teilmenge wurde Beipackzettel (in Kopie) beigelegt.
- Alle Lennartz – und Zusatz – Etiketten wurden angebracht.
- Die neuen Teilmengen sind in einwandfreiem Zustand.

Die Prüfung und Freigabe des Rezepturazneimittels erfolgt durch einen Apotheker.

Letzte Bearbeitung: 21.02.2025 A.Glaser	
--	--

C:\Program Files (x86)\PDF Tools AG\3-Heights(TM) Document Converter
 Service\Temp\7880b4701d853720c63bb092ae6815a321a3add7397f89ef19f3315af3ae14.cb.doc

Anexo 7: Folheto Informativo de Sensibilização: Liga-te à Diabetes

Não deixe para amanhã as medidas que pode tomar hoje!

- Manter uma alimentação equilibrada
- Reduzir a quantidade de açúcar e gorduras saturadas na alimentação
- Praticar exercício físico regularmente
- Evitar o tabaco e o consumo excessivo de álcool
- Controlar o peso e a tensão arterial

Para apoio e acompanhamento na gestão da diabetes, conte com o seu farmacêutico/a na Farmácia Paula Files

Porque é importante rastrear?

- ✓ Detetar precocemente
- ✓ Reduzir complicações (como problemas cardíacos, renais, visuais)
- ✓ Melhorar a qualidade de vida com mudanças simples de hábitos

Sintomas de alerta

- Urinar com frequência;
- Sede excessiva;
- Fome intensa;
- Cansaço extremo;
- Visão turva;
- Cicatrização lenta de cortes ou hematomas;
- Perda de peso (mais comum no tipo 1);
- Formiguelo, dor ou dormência nas mãos e pés (mais frequente no tipo 2).

U.PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

liga-te à diabetes
by 2020, 1 em cada 10 portugueses tem diabetes

O 1º PROGRAMA NACIONAL DA DIABETES EM FARMÁCIAS
15 de junho

CAMINHADA E RASTREIO

Paula Files Farmácia

O que é a Diabetes?

A diabetes mellitus é uma **doença crónica** caracterizada por **níveis elevados de glicose (açúcar)** no sangue.

Isto acontece porque o **corpo não produz insulina suficiente ou não a utiliza corretamente**, uma hormona produzida pelas células β do pâncreas, cuja principal função é manter a homeostasia da glicose.

SABIA QUE...

- * Mais de **900 000 pessoas** em Portugal vivem com diabetes.
- * Apenas em 2023, foram registados **75.661 novos casos** de DiabetesSs.
- * A Diabetes tem sido responsável, em média, por **3 887 mortes** por ano, correspondendo a **3,0% das mortes** em Portugal.



Tipos de Diabetes

01 Diabetes Tipo 1

Corresponde a uma **doença autoimune**, na qual o sistema imunitário ataca e destrói as células β do pâncreas, responsáveis pela produção de insulina.

02 Diabetes Tipo 2

É a forma **mais prevalente de diabetes**, caracterizando-se por uma resistência à ação da insulina. Está frequentemente associada a hábitos de vida pouco saudáveis, como sedentarismo e alimentação desequilibrada.

03 Diabetes Gestacional

Manifesta-se **durante a gravidez** e, na maioria dos casos, desaparece após o parto. No entanto, está associada a um **aumento do risco de desenvolver diabetes tipo 2** mais tarde na vida.

Fatores de Risco

São características, condições ou comportamentos que aumenta a probabilidade de contrair a doença.

- Mais de 45 anos de idade
- Obesidade ou excesso de peso
- Hipertensão arterial
- Pré-existência de doença cardiovascular
- História de diabetes na família
- História de diabetes gestacional ou parto de recém-nascido com >4 kg

Prevenir a diabetes é um ato de amor próprio.

Mantém um estilo de vida saudável e faz exames regularmente.

O teu corpo agradecerá!



Portugal. Ministério da Saúde. Programa nacional para a diabetes desafios e estratégias 2024. Direção-Geral da Saúde, editor. 2024 Nov. Disponível em: <https://www.dgs.pt/em-destaque/7561-novos-casos-de-diabetes-em-2023.aspx>
American Diabetes Association. Warning Signs and Symptoms | ADA. diabetes.org. 2024. Disponível em: <https://diabetes.org/about-diabetes/warning-signs-symptoms>
Sistema Nacional de Saúde 24. Diabetes 2016. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/pt/tema/doencas/doencas-chronicas/diabetes>

Anexo 8: Apresentação elaborada no âmbito da formação “Fisiopatologia, Tratamento e Novas Terapias na Hipertensão Arterial”



Alexandra Esteves Moraes

Fisiopatologia, Tratamento e Novas Terapias na Hipertensão Arterial

1



01 Introdução à Hipertensão

02 Objetivos Terapêuticos

03 Abordagem Não Farmacológica

04 Abordagem Farmacológica

05 Novas Terapias

Índice

2

01 Introdução à Hipertensão^{1,2,3}

→ O que é ?

A hipertensão arterial é uma doença crônica, que se caracteriza por níveis de pressão arterial permanentemente elevados, o que pode causar, a longo prazo, danos irreversíveis nos vasos sanguíneos, obrigando o coração a um maior esforço para conseguir que o sangue circule por todo o corpo.

O diagnóstico define-se após várias medições e ocasiões, onde a Pressão arterial sistólica (PAS) é igual ou superior a 140 mmHg e/ou da Pressão Arterial Diastólica (PAD) igual ou superior a 90 mmHg.

Etiologia

Hipertensão Primária

Hipertensão Secundária (10%)

3

01 Introdução à Hipertensão^{1,2}

→ O que é ?



2018

10 milhões de pessoas morrem anualmente por Hipertensão Arterial.

Principal fator de risco para a principal causa de morte em Portugal: Doenças Cardio-cerebrovasculares (DCCV)

Esta doença afeta 36% dos portugueses com idade entre os 25-74 anos

Prevalência no sexo masculino

Prevalência (71%) entre os 65-74 anos

4

01 Introdução à Hipertensão⁴

→ Classificação da Pressão Arterial

Categoria	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)
Pressão Arterial Ótima	<120	e <80
Pressão Arterial Normal	120-129	e 80-84
Pressão Arterial Normal-Alta	130-139	e/ou 85-89
Hipertensão Grau 1	140-159	e/ou 90-99
Hipertensão Grau 2	160-179	e/ou 100-109
Hipertensão Grau 3	≥180	e/ou ≥110
Hipertensão Sistólica Isolada	≥140	e <90
Hipertensão Diastólica Isolada	<140	e ≥90

Tabela 1: Classificação da pressão arterial no consultório e definições dos graus de hipertensão segundo a European Society of Hypertension (ESH)

5

01 Introdução à Hipertensão^{5,6}

→ Como se regula a pressão arterial: mecanismos de compensação

1. Reflexos mediados por barorreceptores

2. Substâncias vasoativas produzidas pelo endotélio

3. Sistema renina-angiotensina-aldosterona

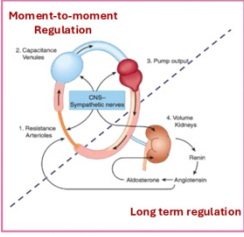
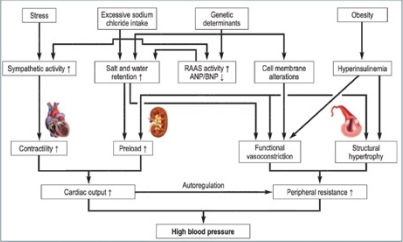


Imagem 1: Locais anatómicos dos mecanismos de compensação

6

01 Introdução à Hipertensão^{5,7}

→ Fisiopatologia essencial da Hipertensão Arterial



PA = DC X RVP

PA = FC X VS X RVP

PA = Pressão Arterial

DC = Débito Cardíaco

FC = Frequência Cardíaca

VS = Volume Sistólico

RVP = Resistência Vascular Periférica

Imagem 2: Hipótese da fisiopatologia essencial da hipertensão arterial

7

01 Introdução à Hipertensão⁸

→ História Natural da Doença

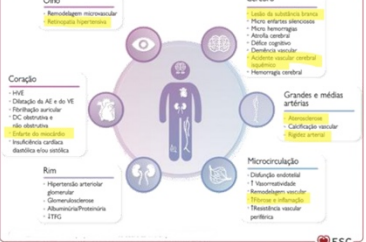


Imagem 3: Dano de Órgão Mediado pela Hipertensão

8

02 Objetivos Terapêuticos⁴

Idade		PAS	PAD
18 - 79 anos		120-129 mmHg	< 80 mmHg
≥ 80 anos	saudável	130-139 mmHg	80-89 mmHg
	frágil, mas autônomo	130-139 mmHg	80-89 mmHg
	frágil e dependente	140-150 mmHg	80-89 mmHg

Tabela 2: Objetivos terapêuticos segundo a European Society of Hypertension (ESH)

9

03 Abordagem Não Farmacológica⁴

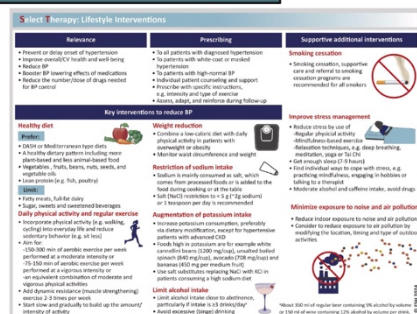


Imagem 4: Abordagem não farmacológica com foco nas intervenções de estilo de vida de acordo com a European Society of Hypertension (ESH)

10

04 Abordagens Farmacológicas^{2,4}

GUIDELINES

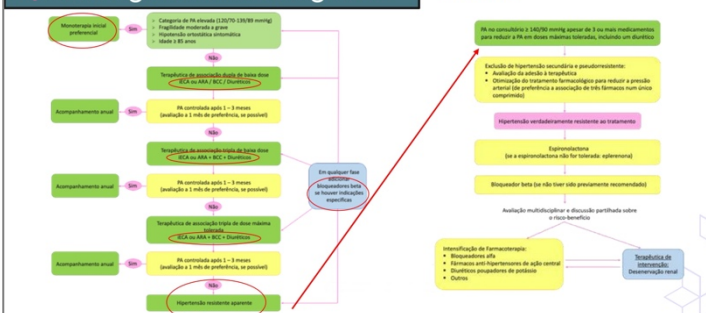


Imagem 5 e 6: Algoritmo prático para redução farmacológica da Pressão Arterial essencial e Pressão arterial resistente adaptado de acordo com a ESC (European Heart Journal)

04 Abordagens Farmacológicas^{6,9,10}

→ Diuréticos: Tiazidas e análogos

Mecanismo de ação: Inibem o transportador NCC no Túbulo Contornado Distal e aumentam o fluxo urinário

→ Maior excreção de Na⁺
→ Maior reabsorção de Ca²⁺
→ Maior excreção de Mg²⁺
→ Maior excreção de K⁺ e H⁺ (prótons)

Efeito diurético (4-6 semanas)
Efeito Vascular (long-term)

Tiazidas
Hidroclorotiazida
Clorotiazida
Bendroflumetiazida
Hidroflumetiazida
Meticlorotiazida
Polítiazida
Triclorometiazida

Análogos
Clorotalidona
Indapamida*
Metolazona
Quinetzona

Efeitos Adversos eletrolíticos e metabólicos (+ comum para doses elevadas e longa duração):

- Hipercalcemia (Ca²⁺) → Preservação da massa óssea (BOM)
- Hipocalcemia (K⁺) → Maior resistência glicose; menor uptake → **Hiperglicemia**
- Hipomagnesemia (Mg²⁺)
- Hiperuricemia → pode induzir **crises de gota** (usam transportador OAT1)
- Aumento do **colesterol total, LDL e TG**
- Alcalose Metabólica → Aumento da excreção de prótons (aumento pH)
- Hipocalcemia e **Hipotensão postural** (+ em idosos)
- Sensibilidade cruzada** com sulfonamidas
- Fotossensibilidade (rara)

* Risco inferior da Indapamida a efeitos adversos

12

04 Abordagens Farmacológicas^{6,9,10}

→ Diuréticos: Diuréticos da ansa

Mecanismo de ação: Inibem o transportador NKCC2 no ramo ascendente da ansa de Henle e causa natriurese

→ Maior excreção de Na⁺
→ Maior excreção de Mg²⁺
→ Maior excreção de K⁺ e H⁺ (prótons)

Efeito diurético MAIS POTENTE
Efeito Vascular pela produção de PGEs que aumenta a capacitância venosa (usado para IC e Edema Pulmonar)

Diuréticos da Ansa
Furosemida*
Torasemida*
Bumetanida*
Ácido Etacrínico

*Sulfonamidas

Efeitos Adversos eletrolíticos e metabólicos (+ comum para doses elevadas e longa duração):

- Hipocalcemia (K⁺) → Maior resistência glicose; menor uptake → **Hiperglicemia**
- Hipomagnesemia (Mg²⁺)
- Hiperuricemia → pode induzir **crises de gota** (usam transportador OAT1)
- Alcalose Metabólica → Aumento da excreção de prótons (aumento pH)
- Hipotensão postural** (+ em idosos)
- Sensibilidade cruzada** com sulfonamidas (exceto ácido Etacrínico)
- Ototoxicidade** → causa zumbido, vertigens pela inibição do transportador NKCC2, também existe no ouvido

13

04 Abordagens Farmacológicas^{6,9,10}

→ Diuréticos: Diuréticos Pouparadores de K⁺

Mecanismo de ação: Atuam no Túbulo Contornado Distal e no Túbulo Coletor → Inibindo transportador ENaC (Inibidores de canais de Na⁺) → Antagonizando os receptores de aldosterona

→ Maior excreção de Na⁺
→ Menor excreção de K⁺
→ Menor excreção de H⁺ (prótons)

Inibidores de canais de Na⁺
Amilorida
Triamtereno

Antagonistas dos receptores Aldosterona*
Espironolactona
Eplerenona
Canreninato de Potássio

Efeitos Adversos eletrolíticos e metabólicos:

- Hipercalcemia (K⁺)
- Acidose Metabólica
- Hiperuricemia → pode induzir **crises de gota** (usam transportador OAT1)
- Cálculos renais** (Triamtereno precipita, é pouco solúvel na urina)
- Antagoniza ácido fólico (amilorida)
- Ginecomastia
- Alterações menstruais

14

04 Abordagens Farmacológicas^{5,6,10}

→ Diuréticos: **INTERAÇÕES**

Tiazidas e análogos
Diuréticos da ansa

Diuréticos Pouparadores de K⁺

→ **AINES** (antagonizam efeito anti-hipertensor, porque competem com transportador OAT1 e bloqueiam prostaglandinas (PGE2), importantes no efeito diurético)

→ **IECAs e ARAs** (risco aumentado de **hipotensão**)

→ **Digitálicos e Antiarrítmicos** (aumentam risco de **hipocalcemia** e prolongam **Intervalo QT**)

→ **Bloqueadores B** (aumentam risco de **hiperglicemia**)

→ **AINES** (antagonizam efeito anti-hipertensor, porque competem com transportador OAT1 e bloqueiam prostaglandinas (PGE2), importantes no efeito diurético)

→ **Antagonistas B, IECAs, ARAs** (aumentam o risco de **hipercalcemia**)

15

04 Abordagens Farmacológicas^{5,6,9}

→ Modificadores Renina-angiotensina: **IECAs**

Mecanismo de ação: Inibem a enzima de conversão da angiotensina (ECA) enzima que sintetiza a Angiotensina I em Angiotensina II, bloqueando o seu efeito nos receptores AT1

→ Inibe agente vasopressor (AngII)
→ Aumenta agente vasodilatador (Bradicinina)
→ Inibe vasoconstricção, promove vasodilatação → + RVP
→ Bloqueio da aldosterona → efeito diurético

IECAs

Captopril
Lisinopril
Enalapril
Ramipril
Benazepril
Perindopril

Efeitos Adversos:

- Hipotensão arterial**
- Tosse e Angioedema** (provocada pela produção de PGEs estimulada pela bradicinina)
- Insuficiência Renal Aguda** (menor filtração glomerular pela dilatação da artéria eferente)
- Hipercalcemia**
- Teratogênicos** (NÃO USAR EM GRÁVIDAS)

Interações:

→ **AINES** (Interferem no efeito vasodilatador pela bradicinina)

→ **Diuréticos pouparadores de K⁺** (risco aumentado de **hipercalcemia**)

16

04 Abordagens Farmacológicas^{5,6,9}

→ Modificadores Renina-angiotensina: **ARAs**

Mecanismo de ação: Antagonizam os receptores AT1

- Inibe vasoconstrição, promove vasodilatação → + RVP
- Bloqueio da aldosterona → efeito diurético

ARAs	Efeitos Adversos:	Interações:
Losartan Valsartan Olmesartan Irbesartan Telmisartan Azilsartan	Hipotensão arterial Insuficiência Renal Aguda (menor filtração glomerular pela dilatação da artéria eferente) Hipercalemia Teratogênicos (NÃO USAR EM GRÁVIDAS)	→ AINEs (bloqueiam prostaglandinas, importantes na vasodilatação arterial) → Diuréticos poupadores de K ⁺ (risco aumentado de hipercalemia)

17

04 Abordagens Farmacológicas^{5,6,9}

→ Modificadores Renina-angiotensina: **IDRs**

Mecanismo de ação: Impedem a conversão de Angiotensinogênio em AgI por inibição direta da renina

- Inibe agente vasopressor (AgI)
- Aumenta agente vasodilatador (Brdicína)
- Inibe vasoconstrição, promove vasodilatação → + RVP
- Bloqueio da aldosterona → efeito diurético

IDRs	Efeitos Adversos:	Interações:
Alisacereno	Hipotensão arterial Diarreia Hipercalemia Astrálgia	→ AINEs (bloqueiam prostaglandinas, importantes na vasodilatação arterial) → Diuréticos poupadores de K ⁺ (risco aumentado de hipercalemia)

Notas sobre Modificadores do sistema Renina-Angiotensina:

Não perturbam parâmetros metabólicos (glicose, lipídios, ácido úrico)
Atuam nos locais onde haveria mecanismos compensatórios e assim não há essa necessidade (menor hipertrofia, menos rigidez da aorta)

18

04 Abordagens Farmacológicas^{5,6,9}

→ Bloqueadores da entrada de cálcio

Mecanismo de ação: Inibem canais de Ca²⁺ tipo L no músculo liso arteriolar e no miocárdio

- No músculo liso inibe complexo Ca²⁺-Calmodulina → Menor contração do músculo ligado à interação miosina actina → + RVP
- No músculo cardíaco tem efeito inotrópico negativo → + Contratilidade → + FC e stress da despolarição

Dihidropiridinas	Não-Dihidropiridinas	Efeitos Adversos:
Nifedipina Almodipina Felodipina Lercapipina	Verapamil Diltiazem	Risco de eventos cardíacos adversos (bradicardia, bloqueio aurículoventricular, paragem cardíaca e insuficiência cardíaca) Rubor facial Tonturas Náuseas Obstipação (reduz contratilidade intestinal) Edema periférico

19

04 Abordagens Farmacológicas^{5,6,9}

→ Depressores da atividade adrenérgica: **Bloqueadores α**

	α	β
Sistema nervoso	↓ estimulação simpática Inibição da produção de catecolaminas (α ₁)	↑ estimulação simpática Libertação de catecolaminas (β ₂)
Coração	-	Efeito Inotrópico + Efeito Cronotrópico + Efeito Lusitotrópico + Efeito Dromotrópico +
Rim	-	Libertação de renina nas células justaglomerulares (β ₂) ↑ SRA
Vasos Sanguíneos	α ₁ > α ₂ Vasoconstrição	β ₁ > β ₂ Vasodilatação

α não seletivos: Fentolamina, Fenoxibenzamina

Seletivos α₁: Prazosina, Terazosina, Doxazosina

Desvantagem: Bloqueio dos receptores alfa-2 pré-sinápticos pode causar um aumento compensatório da liberação de noradrenalina, levando a taquicardia reflexa

20

04 Abordagens Farmacológicas^{5,6,9}

→ Depressores da atividade adrenérgica: **Bloqueadores β***

	α	β
Sistema nervoso	-	↑ estimulação simpática Libertação de catecolaminas (β ₂)
Coração	-	Efeito Inotrópico + Efeito Cronotrópico + Efeito Lusitotrópico + Efeito Dromotrópico +
Rim	-	Libertação de renina nas células justaglomerulares (β ₂) ↑ SRA
Vasos Sanguíneos	α ₁ > α ₂ Vasoconstrição	β ₁ > β ₂ Vasodilatação

Não seletivos β (1ª ger): Propranolol, Pindolol (ag. parox.), Nadolol, Timolol

Seletivos cardíacos β₁ (2ª ger): Acebutolol (ag. parox.), Atenolol, Betaxolol, Bisoprolol, Nebivolol

Não seletivos β e α (3ª ger): Carvedilol, Labetolol (ag. parox.)

+ Sensibilidade insulina + HDL, + LDL

Devido à falta de seletividade, o antagonismo β₂ (vascular) pode provocar:

- Broncoespasmo (ter cuidado em pacientes com asma)
- Insuficiência Vascular Periférica
- Dificuldade de reverter situação de hipoglicemia em Diabético

Efeitos Adversos por extensão de efeito terapêutico:

- Bradicardia
- Bloqueio cardíaco
- Fadiga

Contraindicações em: Asma; Bloqueio AV, Bradicardia grave; IC; Arritmias

* Provocam síndrome de abstinência (↑ expressão receptores), abandono terapêutico deve ser de forma gradual!

21

04 Abordagens Farmacológicas^{5,6,9}

→ Depressores da atividade adrenérgica: **Agonistas α₂ centrais* e Agonistas Imidazolinínicos (I1)**

Interessante na grávida, apenas interfere na RVP e não no DC (garante perfusão adequada aos órgãos)

	α
Sistema nervoso	↓ estimulação simpática Inibição da produção de catecolaminas (α ₁)

Agonistas α₂ centrais: Metildopa

Agonistas α₂ centrais e Imidazolinínicos: Clonidina

Agonistas Imidazolinínicos: Moxonidina, Rilmenidina

Efeito sedativo, hipnótico, analgésico e anestésico

Efeitos Adversos por extensão de efeito terapêutico:

- Bradicardia
- Depressão, tonturas, insônia
- Boca seca
- Bloqueio AV
- Hipotensão ortostática
- Xerostomia

* Provocam síndrome de abstinência (↑ expressão receptores), abandono terapêutico deve ser de forma gradual!

22

05 Novas Terapias^{11,12,13,14}

ALDOSTERONE-TARGETED THERAPIES

Non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists (NMRA)s + seletividade

Menor risco de efeitos adversos hormonais e hipercalemia

Esaxerenone (5 mg/dia) APROVADO NO JAPÃO PARA HAT Resistente

- T1/2 longo = 20-30 h
- Redução da albuminúria, proteinúria, hipertrofia renal, hipertrofia ventricular esquerda e peptídeo natriurético cerebral.
- Estudos clínicos: ESAX-HTN (Phase III, 2020)

Finenenone (10-20 mg/dia) já aprovado para DRC e Diabetes (anti-inflamatória e anti-fibrótica)

- T1/2 curta ~2.5 h
- Baixas propriedades lipofílicas (a regulação central da pressão arterial é limitada)
- Estudos clínicos: ARTS-DN, FIDELIO-DKD, and FIGARO-DKD

Ocedurenone

- T1/2 longo ~60 h
- Estudos clínicos: BLOCK-CKD, CLARION-CKD (discrepâncias entre os dois estudos na diminuição da pressão arterial)

Aldosterone-targeted therapies: early implementation in resistant hypertension and chronic kidney disease

Aldosterone and aldosterone synthase inhibitors in cardiovascular disease

Imagem 7: Representação esquemática da via de produção e papel da aldosterona na patogênese da hipertensão arterial e locais de interação terapêutica

23

05 Novas Terapias^{11,12,13,14}

ALDOSTERONE-TARGETED THERAPIES

Aldosterone synthase inhibition (ASI)

+ seletividade

Pode limitar os efeitos adversos relacionados com a aldosterona ao suprimir a síntese da hormona, em vez de bloquear o receptor de mineralocorticóides.

Baxdrostat (0.5 mg; 1 mg; 2 mg)

- Diminuição dos níveis de aldosterona sérica e urinária sem alterar cortisol sérico
- Estudos clínicos: BrightEN (casos de hipercalemia), HALO trial (discrepâncias entre os dois estudos na diminuição da pressão arterial)

Lorundrostat (2.5 mg/dia até 100 mg/dia)

- Efeito terapêutico apenas nas doses mais altas, o que pode limitar a margem de segurança e variação nas respostas consoante a dose levanta dúvidas sobre qual a dose ideal.
- Estudos clínicos: Target-HTN trial (casos de hipercalemia severa)

Osilodrostat (0.25 mg/dia; 0.5 mg 1/2x dia; 1 mg/dia)

- Estudos clínicos: Estudos de fase II

JX09.... → NOVO FARMACO SELETIVO CYP11B1 (sem ensaios clínicos ainda)

Imagem 7: Representação esquemática da via de produção e papel da aldosterona na patogênese da hipertensão arterial e locais de interação terapêutica

24

05 Novas Terapias^{11,15}

ANGIOTENSINOGEN-TARGETED THERAPIES

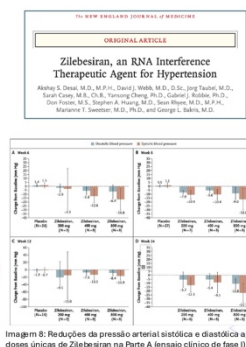
RNA de interferência (RNAi) consegue inibir a síntese hepática da angiotensinogênese (AGT), o precursor da angiotensina II, uma molécula-chave no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que regula a pressão arterial.

Zilebesiran

Transformação do paradigma do comprimido → **Injetável subcutâneo** com diminuição da pressão arterial sustentada durante 6 meses

→ Estudos clínicos: KARDIA-3 (em execução, fase II)

Não foi observada hipotensão, hipercalemia ou agravamento da função renal que resultasse em intervenção.



25

05 Novas Terapias^{11,16}

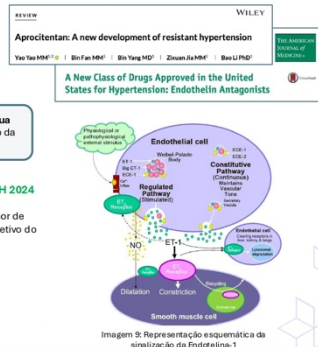
Endothelin A/Endothelin B Receptor Antagonists (ETRA)

Bloqueiam a ação da endotelina-1, um potente vasoconstritor, impedindo a sua ligação aos receptores ETA e/ou ETB, o que resulta em vasodilatação, redução da resistência vascular

Aprocitentan (12,5-25 mg/dia)

APROVADO NOS USA MARCH 2024

- T1/2 longo = 44 horas
- Bloqueio duplo dos receptores ETA/ETB pareceu apresentar um risco menor de retenção de líquidos e extravasamento vascular do que o bloqueio seletivo do receptor ETA
- Efeitos adversos - Cefaleias, rubor, edema e anemia
- Estudos clínicos: PRECISION trial (fase III)



26

04 Referências

- Santos TASLP, Ferreira AC, Santiago LM. HIPERTENSÃO ARTERIAL EM PORTUGAL - O CUSTO DO CONTROLO. Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular. 2022;9(2):20-8. Available from: <https://revistahipertensao.pt/index.php/rt/article/view/51/63>
- Boletim do CIM (ABR/JUN' 2025). Ordem dos Farmacêuticos. 2025. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/boletim-do-cim/boletim-do-cim-abr-jun-2025/>
- Medicamentos para o tratamento da hipertensão arterial. Ordem dos Farmacêuticos. 2024. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/detalhes.php?id=3440>
- Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Mulesan ML, et al. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. European Journal of Internal Medicine. 2024 Jun 24;126. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620524002383?seo=0007>
- Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic & Clinical Pharmacology. 12th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2012.
- Louis Sanford Goodman, Alfred Zack Gilman, Brunton LL. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York, N.Y.: McGraw-Hill; 2005.
- Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterial Hypertension. Deutsches Ärzteblatt International. 2018 Aug 1;115(33-34):557-68. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6156553/>
- John William McEvoy, McCarthy CP, Rosa Maria Bruno, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. European Heart Journal. 2024 Aug 30;45(38). Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/45/38/3912/7741010?login=false>

27

04 Referências

- Informed. Prontuário Terapêutico online. Informed.pt. 2019. Available from: <https://app10.informed.pt/prontuario/index.php>
- Ellison DH. Clinical Pharmacology in Diuretic Use. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2019 Apr 1;14(8):1248-57.
- Laffin LJ. Future of Antihypertensive Therapies. Circulation. 2024 Dec 16;150(25):1987-9.
- Nardoian G, Pala B, Scoccia A, Volpe M, Barbato E, Tocci G. Systematic Review Article: New Drug Strategies for Treating Resistant Hypertension—the Importance of a Mechanistic, Personalized Approach. High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention. 2024 Apr 14;31(2):99-112.
- Kobayashi M, Pitt B, Ferreira JP, Rossignol P, Girard N, Zannad F. Aldosterone-targeted therapies: early implementation in resistant hypertension and chronic kidney disease. European Heart Journal. 2025 Apr 11;46(27):2618-42.
- Verma S, Pandey A, Pandey AK, Butler J, Lee JS, Teoh H, et al. Aldosterone and aldosterone synthase inhibitors in cardiovascular disease. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2024 Mar 1;326(3):H670-88.
- Desai AS, Webb DJ, Taubel J, Casey S, Cheng Y, Robbie GJ, et al. Zilebesiran, an RNA Interference Therapeutic Agent for Hypertension. New England Journal of Medicine. 2023 Jul 20;389(3):228-38.
- Ram CVS. A New Class of Drugs Approved in the United States for Hypertension: Endothelin Antagonists. The American Journal of Medicine. 2024 Sep;137(9):795-8.

28



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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