



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Ana Sofia Coelho Pacheco

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Ana Sofia Coelho Pacheco

Hospital Universitari i Politècnic La Fe

27 de janeiro a 25 de abril

Farmácia Serpa Pinto

19 de maio a 22 de agosto

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

Orientador: Professora Doutora Lúcia Saraiva

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr. Eduardo López Briz

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Joana Quevedo

Setembro de 2025

Declaração de Integridade

Declaro que o presente relatório é de minha autoria, não foi total nem parcialmente utilizado previamente noutro curso ou unidade curricular, desta ou de outra instituição, e que a informação nele contida é da minha inteira responsabilidade. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição, e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de referenciação. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 26 de setembro de 2025

Ana Sofia Coelho Pacheco

Resumo

O meu percurso no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto culminou com a realização do estágio curricular, etapa que me permitiu integrar, consolidar e aplicar na prática os conhecimentos adquiridos ao longo da minha formação académica.

Este estágio, com duração total de 6 meses, dividiu-se em dois períodos distintos: os primeiros 3 meses decorreram no *Hospital Universitari i Politècnic La Fe*, no âmbito do programa *Erasmus+*, em Valência, e os 3 meses seguintes na farmácia Serpa Pinto, no Porto.

Na Parte 1 do presente relatório, a Secção A inicia com uma breve contextualização do meu estágio curricular hospitalar, um cronograma relativo aos diferentes departamentos que pude frequentar, e, ainda, a descrição de 3 atividades desenvolvidas que destacam as áreas em que tive maior contacto, sendo estas: “Gestão do balanço nitrogenado em recém-nascidos criticamente doentes sob nutrição parentérica”, “Avaliação das potenciais interações farmacológicas em contexto de infeção pelo vírus da imunodeficiência humana e leucemia mieloide crónica” e “Uso *off-label* de idebenona no tratamento de síndrome de *Wolfram*”. A Secção B, referente ao estágio em farmácia comunitária, inclui igualmente uma contextualização, um cronograma com as funções realizadas e a apresentação de 3 atividades desenvolvidas. Nesta etapa do estágio, baseei-me em dúvidas que surgiram no contexto do aconselhamento farmacêutico para realizar duas das atividades. Estas são: “Lágrimas artificiais para o tratamento do olho seco: implicações da presença de conservantes” e “Suplementos alimentares à base de gengibre (*Zingiber officinale*) para a saúde gastrointestinal”. Já a atividade “Preparação de um creme com ação despigmentante”, reflete o meu período do estágio dedicado à preparação de medicamentos manipulados.

Na Parte 2 deste relatório constam dois temas de desenvolvimento mais extenso e aprofundado. O primeiro aborda a “Uso *off-label* de rituximab na esclerose múltipla e desafios na prática clínica” e surgiu com base num estudo realizado no próprio hospital. O segundo, “Letrozol como tratamento de primeira linha para infertilidade relacionado com síndrome do ovário poliquístico e abordagens farmacológicas alternativas” surgiu a partir de um atendimento em farmácia comunitária e do interesse em aprofundar o conteúdo relativo a este tema.

Deste modo, este relatório reflete as diversas experiências vivenciadas em contextos distintos, bem como as diferentes competências, tanto técnicas como científicas, que contribuíram para a minha formação enquanto futura profissional de saúde.

Agradecimentos

Durante os últimos 5 anos, imaginei muitas vezes o dia em que iria escrever estas palavras e questioneei-me como me sentiria ao chegar aqui. Hoje, posso afirmar que esta foi a etapa mais desafiante da minha vida e não poderia estar mais feliz ao olhar para trás e ver o caminho que percorri.

Assim, começo por agradecer àquela que se tornou a minha segunda casa, à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, que foi abrigo de muitos risos, conversas, estudo, lágrimas, festa e muito mais. Levo daqui memórias muito especiais, que seguramente nunca irei esquecer.

Um agradecimento também à minha orientadora de estágio, Prof.^a Doutora Lúcia Saraiva, por todo o apoio nesta etapa final.

Ao *Hospital Universitari i Politècnic La Fe*, em particular ao Dr. Eduardo López Briz, pela oportunidade de vivenciar uma experiência além-fronteiras, que tanto me enriqueceu a nível pessoal e curricular.

À Dra. Ana e Dra. Joana Quevedo, agradeço a generosidade com que me acolheram na farmácia Serpa Pinto. A todos os elementos da equipa, não podia deixar de expressar o meu agradecimento, não apenas por tudo o que me ensinaram, mas também pela confiança, pelo incentivo, pela amizade construída e por todos os bons momentos que tornaram este estágio, sem dúvida, marcante.

À associação Cura+, que foi muito mais do que uma associação, que me mostrou a importância do compromisso com o outro e que me ensinou que um simples gesto pode fazer a diferença na vida de alguém.

Aos meus amigos- à Elis, à Pitinho, à Duda, à Ninês, à Tânia, ao Diogo e a todos os outros que tornaram estes anos inesquecíveis. Obrigada por todas as conversas, pelas gargalhadas, pela companhia, por tudo o que partilhámos e por estarem sempre “lá”. Todo este caminho fez muito mais sentido com vocês ao meu lado.

Por fim, um agradecimento à minha família, em especial aos meus pais, que serão sempre o meu porto seguro e o meu maior apoio. Um simples “obrigada” nunca será suficiente para vos retribuir tudo o que fazem por mim.

Termino esta etapa com um profundo sentimento de felicidade e gratidão por tudo o que vivi até aqui e por todos os que tornaram este percurso ainda melhor. Agora, é tempo de “abrir asas e voar”.

Índice geral

Resumo	IV
Agradecimentos	V
Índice de Figuras	VIII
Índice de Tabelas	VIII
Índice de Gráficos	VIII
Índice de Anexos	VIII
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	IX
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar	1
1-Contextualização do estágio curricular	1
2-Cronograma e sua explicação	2
3-Exemplo de atividades desenvolvidas	4
Atividade 1: Gestão do balanço nitrogenado em recém-nascidos criticamente doentes sob nutrição parentérica	4
Atividade 2: Avaliação das potenciais interações farmacológicas em contexto de infeção pelo vírus da imunodeficiência humana e leucemia mieloide crónica	6
Atividade 3: Uso <i>off-label</i> de idebenona no tratamento de síndrome de <i>Wolfram</i>	8
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária	11
1-Contextualização do estágio curricular	11
2-Cronograma e sua explicação	12
3-Exemplo de atividades desenvolvidas	14
Atividade 1: Lágrimas artificiais para o tratamento do olho seco: implicações da presença de conservantes	14
Atividade 2 – Preparação de um creme com ação despigmentante	16
Atividade 3: Suplementos alimentares à base de gengibre (<i>Zingiber officinale</i>) para a saúde gastrointestinal	18
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento	21
Tema 1 – Uso <i>off-label</i> de rituximab na esclerose múltipla e desafios na prática clínica	21
1.1. Introdução	21

1.2.	Epidemiologia da esclerose múltipla	21
1.3.	Fisiopatologia da esclerose múltipla.....	21
1.4.	Tratamento da esclerose múltipla	25
1.3.1.	Rituximab	26
1.3.3.1.	Mecanismo de ação	26
1.3.3.2.	Evidência científica do uso <i>off-label</i> de rituximab na esclerose múltipla ...	27
1.3.3.3.	Perfil de segurança	29
1.5.	Desafios na prática clínica.....	30
1.6.	Estudo realizado no <i>Hospital Universitari i Politècnic La Fe</i> : “Seguimento a longo prazo do uso <i>off-label</i> de rituximab num contexto de prática clínica real”	30
1.7.	Conclusão.....	32
Tema 2 – Letrozol como tratamento de primeira linha para infertilidade relacionado com síndrome do ovário poliquístico e abordagens terapêuticas alternativas.....		33
2.1.	Introdução	33
2.2.	Dados epidemiológicos	33
2.3.	Principais causas de infertilidade	34
2.4.	Fases do ciclo menstrual	34
2.5.	Fisiopatologia da síndrome do ovário poliquístico	36
2.6.	Diagnóstico da síndrome do ovário policístico	38
2.7.	Tratamento da infertilidade associada à síndrome do ovário policístico	38
2.7.1.	Letrozol como tratamento de primeira linha.....	38
2.7.2.	Outras opções de tratamento	40
2.8.	Conclusão	41
Conclusão global		42
Bibliografia.....		43
Anexos		55

Índice de Figuras

Figura 1. Papel das células T na fisiopatologia da esclerose múltipla. Adaptado de ¹²⁷	23
Figura 2. Papel das células B na fisiopatologia da esclerose múltipla. Adaptado de ¹²⁷	24
Figura 3. Mecanismo de ação do rituximab. Adaptado de ¹⁵¹	27
Figura 4. Mecanismo de <i>feedback</i> do eixo hipotálamo-hipófise-ovário.....	35
Figura 5. Ciclo menstrual. Adaptado de ¹⁹²	36

Índice de Tabelas

Tabela 1. Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar	2
Tabela 2. Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária.....	12

Índice de Gráficos

Gráfico 1. Distribuição dos doentes que interromperam tratamento com RTX por questões de segurança	31
---	----

Índice de Anexos

Anexo 1. Resumo - Comunicação científica (<i>e-Poster</i>) “ <i>Seguimiento a largo plazo de rituximab off-label en un entorno de práctica clínica real</i> ”	55
Anexo 2. Cartaz informativo de autoria própria – “Olho Seco e Lágrimas artificiais: implicações da presença de conservantes”	57

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

ADN- ácido desoxirribonucleico

APCs- células apresentadoras de antígenos (do inglês *antigen-presenting cells*)

ATP- adenosina trifosfato

BHE- barreira hematoencefálica

CGR- células ganglionares da retina

EM- esclerose múltipla

EMPP- esclerose múltipla primária progressiva

EMSP- esclerose múltipla secundária progressiva

EMSR- esclerose múltipla surto-remissão

FSH - hormona estimuladora de folículos (do inglês *follicle-stimulating hormone*)

GnRH - hormona libertadora de gonadotrofinas (do inglês *gonadotropin-releasing hormone*)

IFN γ - interferão gama

IL- interleucina

LH- hormona luteinizante (do inglês *luteinizing hormone*)

LMC - leucemia mieloide crónica

MSRM- medicamentos sujeitos a receita médica

NK- *natural killer*

ROS - espécies reativas de oxigénio (do inglês *reactive oxygen species*)

RTX – rituximab

SNC- sistema nervoso central

SOP- síndrome do ovário poliquístico

Th1 – T auxiliares 1 (do inglês *T helper 1*)

Th17 – T auxiliares 17 (do inglês *T helper 17*)

TNF α - fator de necrose tumoral alfa (do inglês *tumor necrosis factor alfa*)

Tregs- T reguladoras

UPR- *unfolded protein response*

UV- ultravioleta

VIH - vírus da imunodeficiência humana

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1-Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular teve início no *Hospital Universitari i Politècnic La Fe*, entre 27 de janeiro e 26 de abril, no âmbito do programa *Erasmus+*.

O *Hospital Universitari i Politècnic La Fe* é um hospital público de referência, criado em 1968, em Espanha. Este está localizado na *Avinguda Fernando Abril Martorell*, nº 106, em Valência, e encontra-se integrado no *Departamento de Salud Valencia La Fe*, do qual também fazem parte o Centro de Especialidades *Ricardo Trénor Palavicino*, o Complexo Sanitário *Campanar* e 20 centros de Atenção Primária. No total, neste departamento trabalham mais de 7000 pessoas, que prestam auxílio, aproximadamente, a 300 000 habitantes, para além de outros pacientes que o procuram pelo seu reconhecimento e especialização.¹

Desta forma, o *Hospital Universitari i Politècnic La Fe* disponibiliza um extenso número de serviços tanto em regime ambulatorio, domiciliário, de urgência como de hospitalização, com diversas especialidades médicas.

Em específico, o serviço de farmácia do *Hospital Universitari i Politècnic La Fe*, funciona 24h por dia e encontra-se dividido em unidades de gestão funcional, cujas funções vão desde a assistência a pacientes até à investigação e ensino. Estas incluem a unidade de ensaios clínicos, farmacoterapia, farmacotecnia, logística e gestão do conhecimento, nutrição parentérica, farmácia onco-hematológica, unidade de atenção farmacêutica a pacientes externos, unidade de farmacocinética clínica e unidade de farmacogenética. No seu conjunto, a área de farmácia do *Hospital Universitari i Politècnic La Fe* caracteriza-se por uma missão, visão e valores bem definidos, que garantem ao doente uma assistência de qualidade e um cuidado farmacoterapêutico personalizado e equitativo.

2-Cronograma e sua explicação

Tabela 1. Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar

Atividade	Jan	Fev	Mar	Abr
Formação “Salas Estéreis”	X			
Nutrição parentérica e fármacos intravenosos estéreis	X		X	X
“IV Curso Internacional <i>Onco&Fir</i> ”		X		
Unidade de atenção farmacêutica a pacientes externos			X	X
Farmácia onco-hematológica			X	X
Farmacotecnia				X

No cronograma acima demonstrado (tabela 1) constam as principais atividades realizadas durante o meu período de estágio hospitalar.

No primeiro dia, tive a oportunidade de assistir a uma formação sobre as salas estéreis do *Hospital Universitari i Politècnic La Fe*, que abordou a sua organização e funcionamento.

Ainda no mesmo dia, fui integrada na unidade de nutrição parentérica, onde pude observar o papel dos farmacêuticos na validação da nutrição e quais os critérios aplicados relativamente à estabilidade entre os componentes, ao aporte de macro e micronutrientes, ao volume de fluídos e à osmolaridade compatível com a via de administração (periférica ou central). Ainda neste departamento, tive a oportunidade de auxiliar na análise diária dos parâmetros laboratoriais bioquímicos dos doentes internados para que, posteriormente, o farmacêutico responsável procedesse à validação final da nutrição. Participei, também, na preparação de nutrição parentérica pediátrica e adulta, bem como na manipulação estéril de alguns fármacos. Elaborei, ainda, uma tabela com soluções restauradoras de equilíbrio eletrolítico disponíveis em Espanha, verificando aquelas que a unidade de nutrição parentérica não tinha até então utilizado ou nunca tinha adquirido, de forma a assegurar que estas soluções estivessem disponíveis no hospital caso fossem necessárias. Para além disso, como neste departamento se valida quimioterapia não oncológica, cujo processo também pude acompanhar, foi-me solicitado que realizasse uma pesquisa sobre o uso *off-label* do rituximab (RTX) no *Hospital Universitari i Politècnic La Fe*. O objetivo foi estudar o seus efeitos a longo prazo nas áreas de neurologia, nefrologia, reumatologia e doenças autoimunes sem um diagnóstico preciso, analisando a sua tolerância e os principais problemas de segurança observados. Este trabalho culminou na elaboração de um *e-poster* para o 70º *Congreso Nacional*

de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, a realizar-se entre os dias 15 e 17 de outubro (anexo I).

Nos dias 25 e 26 de fevereiro assisti ao “IV Curso Internacional *Onco&Fir*” no Colégio Oficial de Médicos de Valência. Este curso incluiu debates sobre a gestão da comunicação de dados no âmbito da farmácia hospitalar na comunidade valenciana, a transformação digital como apoio à farmácia hospitalar, novas terapêuticas oncológicas, entre outros aspetos.

No departamento de farmácia onco-hematológica, observei o processo de validação da quimioterapia intravenosa preparada nas salas estéreis do *Hospital Universitari i Politècnic La Fe*. Aqui, pude perceber que o farmacêutico é responsável por verificar se o regime terapêutico está correto, analisar exames laboratoriais, certificando-se que o doente está apto a receber um novo ciclo de quimioterapia, identificar reações adversas que possam justificar o adiamento do ciclo ou o ajuste de doses, verificar a necessidade de prolongar o tratamento e confirmar a estabilidade das preparações, determinando quando podem ser elaboradas.

Já na unidade de atenção farmacêutica a pacientes externos, pude auxiliar no processo de dispensa de medicamentos de uso hospitalar a pacientes externos, como o caso de doentes oncológicos, com doenças raras, entre outros, que requerem um seguimento próximo. Assisti também a consultas de atenção farmacêutica, realizadas no início do tratamento, que consistem no aconselhamento relativo ao modo de administração, efeitos adversos mais relevantes que possam surgir, cuidados a ter com possíveis interações, assim como orientações sobre mudanças no estilo de vida que visem auxiliar no alcance do objetivo terapêutico. Posteriormente, foi-me explicado que se realizam, igualmente, consultas de seguimento, de forma a avaliar a resposta à terapêutica, gerindo possíveis efeitos adversos e esclarecendo potenciais dúvidas.

Por último, na unidade de farmacotecnia, participei na preparação de diferentes medicamentos manipulados, tais como cápsulas, soluções e suspensões orais destinados tanto a doentes hospitalizados como externos, sendo estes últimos dispensados na unidade de atenção farmacêutica a pacientes externos.

A passagem por todos estes departamentos permitiu-me obter uma visão geral das diversas funções da responsabilidade do farmacêutico hospitalar, compreendendo o relevante papel que este ocupa numa equipa multidisciplinar de profissionais de saúde.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Gestão do balanço nitrogenado em recém-nascidos criticamente doentes sob nutrição parentérica

Contextualização:

Entre os casos observados na unidade de nutrição parentérica, percebi que é comum a validação de nutrição parentérica para recém-nascidos criticamente doentes, que apresentam diversas comorbidades a nível do sistema digestivo ou passaram por cirurgias intestinais, que podem culminar num quadro clínico de desnutrição. Neste contexto, é avaliada a possibilidade do aumento do aporte proteico e energético, por via parentérica, pelo farmacêutico responsável. Desta forma, tive a oportunidade de analisar as diretrizes clínicas aplicadas nestes casos.

Desenvolvimento:

Um neonato criticamente doente apresenta, em regra, um quadro clínico grave, associado a risco de vida e à necessidade de cuidados intensivos, como é o caso de grandes cirurgias.² Nestas circunstâncias, desencadeia-se uma resposta metabólica ao stress fisiológico gerado, cuja primeira fase (fase aguda inicial) inclui uma resposta neuroendócrina com ativação da cascata inflamatória. Desencadeiam-se mecanismos de autofagia e um período de catabolismo (fase aguda tardia), durante o qual a glicogenólise, proteólise e lipólise estão aumentadas, com o objetivo de garantir os nutrientes suficientes para as funções vitais, suprir as necessidades energéticas basais aumentadas e reparar o dano tecidular. Posteriormente, na fase de recuperação, ocorre uma diminuição da inflamação e uma transição para processos anabólicos, com um retorno da síntese proteica muscular e restabelecimento da homeostasia, promovendo novamente o crescimento, até então suprimido.²⁻⁴

Estas alterações metabólicas, associadas à reduzida reserva de nutrientes, aumentam o risco de défices nutricionais cumulativos que, por sua vez, comprometem o desenvolvimento neurológico e motor do neonato, além de contribuírem para o aumento da morbidade e mortalidade infantil. Neste contexto, a implementação de um suporte nutricional adequado às exigências metabólicas torna-se crucial, dado o papel determinante da nutrição, tanto num recém-nascido a termo como prematuro, seja este saudável ou com alguma patologia associada.⁵⁻⁸ O suporte nutricional pode ser feito por via enteral, que apresenta benefícios para o desenvolvimento do sistema gastrointestinal, mas, caso esta não seja possível, pode recorrer-se à via parentérica, apesar do maior risco associado de translocação bacteriana.^{3, 9, 10}

A composição da nutrição parentérica fornecida deve estar adaptada às diferentes fases da resposta à doença crítica. Acresce que, iniciar o suporte nutricional precocemente pode levar a complicações como hiperglicemia, interrupção da autofagia, aumento do stress oxidativo e

consequente disfunção mitocondrial, o que impactaria negativamente a reparação tecidual.^{4, 11, 12} Por este motivo, não é recomendado iniciar a nutrição parentérica nas primeiras 24h da doença crítica, podendo ser considerada a suspensão do fornecimento de macronutrientes até uma semana. Assim sendo, durante a fase aguda da doença, é considerada a subalimentação permissiva, caracterizando-se pela ingestão de proteína suficiente para satisfazer os processos metabólicos, mas com limitação do aporte de energia, evitando a sobrecarga energética durante a fase catabólica.^{2, 3} Perante a estabilização do recém-nascido, o aporte energético deve ser aumentado gradualmente, de forma a assegurar o anabolismo na fase de recuperação.^{2, 3, 13}

O aporte energético, durante a fase aguda, de um paciente pediátrico criticamente doente, nascido a termo, deve situar-se entre 15 a 40 kcal/kg/dia, aumentando na fase estável para 45 a 70 kcal/kg/dia e para 75 a 85 kcal/kg/dia durante a fase de recuperação.² A proporção de energia não nitrogenada deve corresponder a 60%-75% de hidratos de carbono, enquanto os lípidos devem perfazer 25% a 40% da composição energética. Esta distribuição visa evitar que os aminoácidos resultantes da degradação proteica sejam utilizados como substratos para a gluconeogénese, assegurando a sua função na resposta inflamatória e cicatrização tecidual.^{14, 15}

Assim, a relação entre energia não nitrogenada e a quantidade de aminoácidos fornecidos é um aspeto fundamental na gestão do suporte nutricional, uma vez que um balanço nitrogenado negativo contribui para a perda de massa magra, défice de crescimento e promoção da desnutrição.^{8, 16} Deve fornecer-se 30 a 40kcal de energia por 1g de aminoácidos de modo a obter um balanço nitrogenado positivo, permitindo que as proteínas sejam utilizadas para colmatar a miopatia resultante do aumento do *turnover* proteico a nível do musculo esquelético durante o estado inflamatório da doença grave.^{16, 17}

Recomenda-se, ainda, que o aporte proteico seja superior a 1,5 g/kg/dia, não excedendo os 3 g/kg/dia.^{2, 17} Apesar de um aumento até 5 g/kg/dia favorecer um balanço nitrogenado mais positivo, beneficiando casos de desnutrição, também acarreta problemas, como azotemia, que indica um desequilíbrio entre a síntese e a degradação proteica. Isto resulta em redução da musculatura esquelética e da proteína visceral e circulante, comprometendo a função imunológica. Além disso, pode ocorrer desidratação hipertónica e acidose metabólica devido à oxidação dos aminoácidos remanescentes.^{13, 16, 18} Paralelamente, num recém-nascido crítico a capacidade de oxidação da glicose está diminuída, pelo que um aporte excessivo é facilmente atingido, não podendo ser aumentado indefinidamente de forma a acompanhar o incremento de proteína. Este pode resultar em hiperglicemia, lipogénese e, consequentemente, esteatose hepática. Essas alterações aumentam o gasto energético em repouso e a produção de CO₂, sem melhorar o balanço nitrogenado e favorecem a disfunção metabólica.^{13, 15, 19}

Conclusão:

A gestão do suporte nutricional em recém-nascidos criticamente doentes continua a ser um tema desafiante e controverso, sendo imprescindível a avaliação rigorosa das necessidades e ajustes nutricionais, de forma a garantir estabilidade da formulação e a segurança do seu uso. Desta forma, mesmo em casos de desnutrição, apesar do aumento do aporte proteico e energético parecer benéfico, é essencial garantir que este não é excessivo, uma vez que pode originar graves complicações metabólicas, particularmente associadas ao balanço nitrogenado desproporcional.

Atividade 2: Avaliação das potenciais interações farmacológicas em contexto de infeção pelo vírus da imunodeficiência humana e leucemia mieloide crónica

Contextualização:

Durante o meu estágio no departamento de oncologia, o serviço de farmácia foi consultado de forma a avaliar as potenciais interações farmacológicas entre a terapêutica antirretroviral darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida e o agente antineoplásico asciminib, no contexto de infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) concomitante com leucemia mieloide crónica (LMC), pelo que me foi pedido colaborar na pesquisa desta informação.

Desenvolvimento:

Embora a associação entre a infeção pelo VIH e a LMC seja rara e maioritariamente interpretada como uma coincidência, sem uma ligação fisiopatologia bem estabelecida, a sua coexistência requer atenção clínica.^{20, 21}

Atualmente, a infeção por VIH é considerada uma condição crónica controlável, devido ao sucesso da terapêutica antirretroviral. Esta permite suprimir eficazmente a replicação viral, impedindo a progressão para síndrome de imunodeficiência adquirida e diminuindo a ocorrência de infeções oportunistas.^{22, 23} No entanto, a imunossupressão causada pelo tropismo do VIH para os linfócitos T CD4+ e, possivelmente, o aumento da longevidade proporcionado pela terapêutica antirretroviral, têm contribuído para uma maior incidência de neoplasias, nomeadamente das não definidoras de síndrome de imunodeficiência adquirida.²³⁻²⁵ Dentro dessas, surge a LMC, uma neoplasia mieloproliferativa que está associada à presença do cromossoma Filadélfia. Este resulta de uma translocação cromossómica recíproca entre os cromossomas 9 e 22, que leva à formação de uma tirosina quinase constitutivamente ativa, a proteína de fusão BCR-ABL1 e que está envolvida em processos de sinalização celular que promovem proliferação celular desregulada e supressão da apoptose.^{26, 27}

O tratamento da LMC baseia-se predominantemente no uso de inibidores da tirosina quinase, que atuam no mesmo local de ligação da adenosina trifosfato (ATP). No entanto, em casos de intolerância ou resistência, em doentes já previamente tratados com pelos menos dois

inibidores da tirosina quinase, o asciminib surge como uma alternativa terapêutica. Este inibe alostericamente a atividade da BCR-ABL1, através de uma ligação específica à bolsa miristoil da região ABL, estabilizando esta proteína na sua conformação inativa.^{28, 29} O asciminib é metabolizado principalmente por oxidação, através da enzima CYP3A4, e também por glucuronidação, através das enzimas UGT2B7 e UGT2B17, sendo substrato dos transportadores BCRP e glicoproteína P. Para além disso, é por si só um inibidor enzimático das isoformas CYP3A4/5 e CYP2C9 do citocromo P450 e da UGT1A1.^{29, 30}

Um dos esquemas terapêuticos utilizados para o tratamento de HIV consiste na associação de darunavir, cobicistat, emtricitabina e tenofovir alafenamida.³¹ A emtricitabina e o tenofovir alafenamida são ambos inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa, que sendo pró-fármacos são metabolizados em compostos farmacologicamente ativos, que, por sua vez, se integram na cadeia de ácido desoxirribonucleico (ADN) viral, impedindo a sua progressão. A emtricitabina é metabolizada por oxidação e glucuronidação, tendo um reduzido perfil de interações. O tenofovir alafenamida é hidrolisado intracelularmente pela catepsina A e carboxilesterase-1, sendo substrato dos transportadores BCRP, OATP1B1, OATP1B3 e glicoproteína P. Nenhum destes fármacos mostrou ter efeito na inibição do citocromo P450.^{29, 32, 33} Já o darunavir é um inibidor seletivo da protease do VIH-1, que impede a sua atividade catalítica e, consequentemente, evita a clivagem de poliproteínas cujas subunidades seriam essenciais para a maturação das partículas víricas, interrompendo a replicação viral.^{34, 35} Este fármaco tem alguma atividade como inibidor da enzima CYP3A4, exercendo um efeito mais fraco na isoforma citocromo CYP2D6 e na glicoproteína P. O cobicistat, por outro lado, é um forte inibidor da citocromo CYP3A, sendo utilizado como potenciador farmacocinético do darunavir, que é principalmente metabolizado por esta. Para além disso, o cobicistat sofre oxidação pela CYP3A e pela CYP2D6 em menor extensão. É, adicionalmente, um inibidor fraco da CYP2D6 e de alguns transportadores como glicoproteína P, MATE1, BCRP, OATP1B3 e OATP1B1.^{33, 36}

Considerando o perfil farmacocinético de todos estes fármacos, torna-se pertinente a avaliação de potenciais interações que alterassem as suas características de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade. Contudo, a evidência disponível sobre interações específicas entre estas moléculas é limitada. Ainda assim, foi identificada uma potencial interação, já que o cobicistat, ao atuar como um potente inibidor da CYP3A4, poderá aumentar a exposição sistémica ao asciminib.^{35, 37, 38} Porém, os dados mais recentes indicam que a exposição ao asciminib se for coadministrado com inibidores potentes do CYP3A ou da glicoproteína P, é apenas ligeiramente superior, mesmo quando este é administrado em doses de 200 mg, duas vezes ao dia. Assim, para as doses autorizadas, 40 a 80 mg diárias, estes efeitos são considerados clinicamente irrelevantes e não se prevê necessidade de ajuste posológico, sendo a única recomendação, para estes casos, a

monitorização estreita do aparecimento de reações adversas a medicamentos.^{39, 40}

Conclusão:

Desta forma, conclui-se que o tratamento da LMC com asciminib em doentes com VIH tratados com darunavir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida pode manter-se eficaz e seguro, desde que acompanhados de forma adequada. Ainda assim, a escassez de estudos clínicos nesta população, que muitas vezes é excluída destes, justifica uma abordagem cautelosa, bem como uma avaliação e monitorização contínuas dos riscos de toxicidade do uso concomitante das duas terapêuticas.

Atividade 3: Uso *off-label* de idebenona no tratamento de síndrome de *Wolfram*

Contextualização:

Na unidade de atenção farmacêutica a pacientes externos, tive contacto com diferentes casos de doenças raras, entre as quais a síndrome de *Wolfram*. A atrofia ótica associada à progressão desta doença levou à utilização de idebenona para o seu tratamento, embora este fármaco não esteja indicado para este fim terapêutico. Assim, realizei uma pesquisa sobre a evidência científica disponível que justificou este uso *off-label*. Posteriormente, na unidade de farmácia, tive a oportunidade de elaborar magistralmente a suspensão oral de idebenona.

Desenvolvimento:

A síndrome de *Wolfram* tipo 1 é uma doença neurodegenerativa, autossómica recessiva, caracterizada por uma mutação no gene WFS1 localizado no cromossoma 4p16. Clinicamente, tem maioritariamente implicações a nível do sistema endócrino e do sistema nervoso, tais como a presença de diabetes insípida, diabetes *mellitus*, atrofia ótica e perda auditiva. Outras manifestações comuns incluem distúrbios psiquiátricos, problemas neurológicos como ataxia e disfagia e disfunções no trato urinário.^{41, 42} Atualmente, não existe qualquer tratamento aprovado para retardar ou curar esta síndrome, sendo a esperança média de vida dos doentes geralmente reduzida e relacionada com o desenvolvimento de complicações respiratórias associadas à degeneração neurológica do tronco encefálico.^{43, 44}

O gene WFS1 codifica a *wolframina*, uma glicoproteína transmembranar do retículo endoplasmático, envolvida na homeostase celular e expressa, principalmente, a nível cerebral, cardíaco, pulmonar e nas células β pancreáticas e da placenta.⁴⁵ Quando a *wolframina* não é produzida ou não está funcional, ocorre acumulação de proteínas aberrantes, desencadeando a *unfolded protein response* (UPR), com o objetivo de restaurar a homeostase do RE. No entanto, observa-se uma sinalização deficiente do stress no RE, não ocorre *feedback* negativo e há uma hiperativação da UPR, que desencadeia ativação de vias pró-apoptóticas nas células β e neurónios.^{42, 43, 46}

Paralelamente, em células com mutação no gene WFS1, há um desequilíbrio da homeostase do Ca^{2+} , comprometendo as vias de sinalização dos níveis de glicose sanguínea. Adicionalmente, o stress constante no RE, leva à redução da acidificação dos grânulos secretores de insulina, interferindo na sua produção e libertação, o que contribui para o desenvolvimento de diabetes, sem uma causa autoimune associada.⁴⁷⁻⁵⁰

Por outro lado, o stress no retículo endoplasmático compromete a transferência de Ca^{2+} para a mitocôndria, resultando na diminuição da expressão das subunidades da cadeia respiratória, particularmente dos complexos I e III. Há redução da produção de ATP e aumento do stress oxidativo devido à maior produção de espécies reativas de oxigénio (ROS). Esta desregulação mitocondrial altera a sua funcionalidade e morfologia e induz a ativação da mitofagia, acentuando o défice energético responsável pela perda de neurónios.⁵¹⁻⁵³

Assim, as limitações a nível ocular têm sido atribuídas à elevada expressão da *wolframina* em células ganglionares da retina (CGR). A degeneração destas células e dos respetivos axónios ganglionares provoca atrofia do nervo ótico, levando gradualmente a falha na perceção das cores, diminuição da visão periférica e perda da acuidade visual.⁵⁴⁻⁵⁶

A abordagem terapêutica atual na síndrome de *Wolfram* visa a gestão das comorbilidades como a diabetes, enquanto as abordagens em estudo se focam na regulação da homeostase do cálcio, na comunicação entre o retículo endoplasmático e a mitocôndria e nas terapias genéticas e de regeneração tecidual.^{45, 54}

Neste contexto, surge o uso *off-label* de idebenona, que sendo o único tratamento aprovado para a neuropatia ótica hereditária de *Leber*, pode, de igual forma, ser eficaz na síndrome de *Wolfram*.⁵⁷ Isto porque, ambas as patologias apresentam deterioração do nervo ótico devido à perda de CGR, sendo que, também em ambas, a perda da homeostase do cálcio e da função mitocondrial desempenham um papel central na progressão da doença.^{54, 58} Para além disso, o uso experimental de idebenona para o tratamento da atrofia ótica dominante, outra patologia marcada por degeneração do nervo ótico, também indica o seu potencial na estabilização da progressão deste tipo de comprometimento visual.⁵⁹

A idebenona é um fármaco com ação antioxidante e com capacidade para atravessar a barreira hematoencefálica (BHE). Esta atua na cadeia respiratória, colmatando a disfunção mitocondrial verificada no complexo I, ao transferir eletrões diretamente para o complexo III, prevenindo assim a diminuição da produção de ATP. Desta forma, há redução da depleção energética, diminuição da produção de ROS e inibição dos mecanismos de apoptose. Assim, é possível que ocorra remielinização de axónios, melhorando a condução do potencial de ação e permitindo que as CGR recuperem a sua função. Apesar da reversibilidade da deficiência visual depender do tempo decorrido desde o início dos sintomas e do número de CGR ainda viáveis, há já

casos relatados que sugerem melhoria progressiva da acuidade visual após 6 meses de tratamento.^{54, 56, 58, 60}

Uma vez que idebenona 150mg é um medicamento órfão devido à raridade da neuropatia ótica hereditária de *Leber*, para a qual o seu uso está indicado, este não se encontra comercialmente disponível em Espanha, sendo necessário importá-lo.⁶¹ Esta situação dificulta a sua obtenção, sobretudo para uso *off-label*, devido a questões relativas à sua eficácia, risco e custo. Assim, é necessário preparar magistralmente a suspensão oral de idebenona, considerada preferível às cápsulas devido à facilidade de dispersão do pó, sendo estável até 90 dias após a preparação.⁶²

Conclusão:

A síndrome de *Wolfram* é uma doença rara, com fisiopatologia complexa e sem um tratamento específico aprovado. Neste contexto, o uso *off-label* de fármacos autorizados para outras patologias representa uma forma de acelerar o acesso dos doentes a potenciais terapias, sendo, no entanto, necessários mais estudos para comprovar a eficácia da idebenona no tratamento desta síndrome. Paralelamente, esta atividade ressalta a atuação multidisciplinar do farmacêutico, pela necessidade de elaborar magistralmente o medicamento em questão.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

No dia 19 de maio iniciei o meu estágio em farmácia comunitária, que decorreu até ao dia 22 de agosto, na farmácia Serpa Pinto. Esta situa-se na Rua de Serpa Pinto, nº 649, no Porto, encontrando-se em funcionamento há mais de 50 anos. Está aberta todos os dias do ano, entre as 09:00h e as 00:00h, e conta com uma equipa constituída por 8 farmacêuticos e 2 técnicos de farmácia.

Esta farmácia insere-se numa área geografia predominantemente residencial, mas também com alguns serviços e comércio, pelo que o perfil de utentes é bastante diversificado. Ainda assim, a maioria dos utentes habituais corresponde a idosos, em grande parte polimedicados, sendo também comum a passagem de utentes ocasionais, bem como de alguns turistas.

Para além do aconselhamento farmacêutico, dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e não sujeitos a receita médica, a farmácia Serpa Pinto oferece diversos serviços, tais como a determinação de parâmetros antropométricos e bioquímicos, a medição da pressão arterial, a administração de injetáveis, a realização de consultas de podologia, assim como a preparação de medicamentos manipulados. Esta disponibiliza, também, uma vasta gama de produtos, tais como suplementos alimentares, dispositivos médicos, produtos de uso veterinário e de dermocosmética, entre outros.

A farmácia Serpa Pinto, com o lema “Promovemos Saúde!”, caracteriza-se pelo atendimento personalizado e pelo compromisso em prestar um apoio competente e adequado a cada utente.

2-Cronograma e sua explicação

Tabela 2. Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária

Atividade	Maio	Jun	Jul	Ago
Armazenamento e organização de produtos	X	X	X	X
Receção e conferência de encomendas	X	X	X	X
Gestão de devoluções	X	X	X	
Verificação de receituário	X			
Atendimento com supervisão		X	X	X
Atendimento autónomo e aconselhamento farmacêutico		X	X	X
Determinação de parâmetros bioquímicos e medição da pressão arterial		X	X	X
Participação em formações		X	X	
Preparação de medicamentos manipulados	X		X	X

O início do meu estágio em farmácia comunitária foi marcado, maioritariamente, por atividades de *backoffice*, que incluíram o armazenamento e organização de medicamentos e outros produtos, a receção e conferência de encomendas, a gestão de devoluções de produtos, quando necessário, bem como a verificação de receituário. Estas funções foram desempenhadas ao longo de todo o período de estágio e proporcionaram-me um contacto direto com as marcas comerciais dos MSRM e diversos produtos de venda livre, para além de permitirem compreender a logística inerente ao funcionamento de uma farmácia comunitária.

Posteriormente, iniciei o atendimento ao balcão, inicialmente sob supervisão próxima dos elementos da equipa, de modo a adaptar-me ao módulo de atendimento do Sifarma® e a perceber a forma como o farmacêutico comunitário lida com diferentes perfis de utente e com a diversidade de situações que surgem numa farmácia comunitária. Do ponto de vista legislativo, esta fase possibilitou-me, a aquisição de conhecimentos relacionados com a comparticipação de medicamentos, planos de saúde, dispensa de medicamentos psicotrópicos, entre outros.

Numa fase seguinte, passei a realizar o atendimento de forma autónoma, contando com o apoio atento da equipa sempre que necessário. Esta etapa, que compreendeu grande parte do meu período de estágio, permitiu-me desenvolver competências no que toca ao aconselhamento farmacêutico, à dispensa de MSRM e não sujeitos a receita médica, entre outros produtos. Desta

forma, esclareci dúvidas dos utentes e alertei para o uso correto do medicamento, o que me permitiu colocar em prática muitos dos conhecimentos adquiridos ao longo de toda a minha formação académica. Neste contexto, pude também, sempre que solicitado pelos utentes, determinar parâmetros bioquímicos, como a glicemia, e medir a pressão arterial, fornecendo recomendações perante os valores obtidos.

Tive, ainda, a oportunidade de auxiliar e, mais tarde, elaborar de forma autónoma vários medicamentos manipulados tais como cápsulas, soluções e suspensões orais, pomadas, loções tópicas, entre outros. Esta atividade possibilitou-me praticar e consolidar técnicas para a preparação de medicamentos manipulados, considerando as boas práticas de fabrico, bem como aprofundar conhecimentos relativos à sua legislação.

Durante o meu período de estágio tive também a oportunidade de participar em várias formações promovidas por diferentes laboratórios e marcas comerciais.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Lágrimas artificiais para o tratamento do olho seco: implicações da presença de conservantes

Contextualização:

Durante o meu estágio em farmácia comunitária, surgiu, frequentemente, o aconselhamento de lágrimas artificiais para doentes com queixas relativas a síndrome do olho seco. Perante o grande número de produtos de venda livre disponíveis, tornou-se relevante a procura de informação acerca da formulação mais segura e apropriada, o que levou à realização de um cartaz informativo, para exposição, destinado aos profissionais de saúde da farmácia Serpa Pinto (Anexo II).

Desenvolvimento:

A síndrome do olho seco é a condição mais comum da superfície ocular a nível global. Tem origem multifatorial e tende a aparecer em idades mais avançadas, apresentando maior prevalência em mulheres.^{63, 64} Os sintomas incluem sensação da presença de corpo estranho no olho, ardência, irritação, prurido leve, hiperemia conjuntival, aumento do lacrimejo reflexo e visão turva.^{63, 65} De forma a auxiliar na diferenciação de outras patologias, devem ser colocadas algumas questões ao utente, incluindo aspetos como a bilateralidade dos sintomas, a sua duração, se há melhora da acuidade visual ao piscar o olho e quais os fatores desencadeadores destes sintomas. Já a presença de dor, xerostomia, hiperemia associada ao uso de lentes de contacto, perda de visão, fotofobia e início súbito das queixas constituem sintomas alarmantes e devem ser alvo de uma avaliação especializada.⁶⁶

Esta síndrome caracteriza-se pela perturbação da homeostase do filme lacrimal, que atua como barreira protetora da superfície ocular.⁶⁷ Esta desregulação gera um ambiente de stress oxidativo que predispõe a formação de lesões, criando-se uma resposta inflamatória sustentada, resultando em apoptose das células caliciformes, da conjuntiva e da córnea e consequente desconforto ocular.^{68, 69}

O tratamento sintomático da síndrome do olho seco baseia-se, maioritariamente, na utilização de lágrimas artificiais, que visam reduzir o incómodo sentido, mimetizando a função da lágrima natural ao humidificar a superfície ocular. Paralelamente, deve minimizar-se a exposição a fatores precipitantes, sendo aconselhado fazer pausas durante a exposição prolongada a ecrãs digitais, proteger do vento e luz solar e evitar ambientes secos, com correntes de ar ou fumo.⁷⁰

Apesar da ampla variedade de lágrimas artificiais disponíveis, não existem recomendações harmonizadas que indiquem uma formulação específica como a mais indicada em detrimento de outra.^{71, 72} O facto da síndrome do olho seco ser, geralmente, considerado uma doença crónica leva

à utilização prolongada destes colírios, tornando essencial que a formulação selecionada apresente o menor risco possível de efeitos adversos.^{69, 73} Além disso, podem existir lesões subtis na superfície ocular que não são detetáveis em contexto de farmácia comunitária, pelo que a presença de compostos com potencial efeito citotóxico pode afetar a integridade ocular já comprometida.⁷⁴

O uso de conservantes, em particular, implica cuidados acrescidos no aconselhamento de lágrimas artificiais. Estes são incluídos de forma a evitar a contaminação microbiológica e manter a esterilidade dos frascos multidoses durante o período de vida útil do produto. Contudo, com o tratamento continuado, a exposição a determinados conservantes pode resultar em efeitos tóxicos cumulativos, exacerbando o ambiente inflamatório já instalado.^{71, 75, 76}

O cloreto de benzalcónio, um composto de amónio quaternário, é um dos conservantes mais amplamente utilizados e preocupantes. Possui ação antimicrobiana devido às suas propriedades surfactantes, provocando a destruição da membrana celular bacteriana e fúngica ao interagir com a sua fração lipídica. No entanto, este também provoca danos nas células epiteliais da conjuntiva e córnea humanas. É, ainda, responsável pela destruição de células caliciformes, com consequente diminuição da secreção de mucinas e aumento da instabilidade do filme lacrimal.^{69, 77-79} A cetrimida, estruturalmente semelhante ao cloreto de benzalcónio, apresenta efeitos adversos comparáveis.^{65, 80} Já o poliquatérnio-1, pertencente à mesma classe de composto, tem peso molecular superior, o que afeta a sua penetração nas células da superfície ocular, minimizando os seus efeitos citotóxicos.^{75, 79}

O perborato de sódio é um conservante com ação oxidativa, que reage com a água formando peróxido de hidrogénio, capaz de provocar alterações no ADN e interferir na homeostase das funções celulares de bactérias e do fungo *Aspergillus niger*. É degradado facilmente em oxigénio e água por enzimas antioxidantes, como oxidases e catalases, presentes em células eucarióticas, que conferem, assim, alguma proteção contra o stress oxidativo.^{64, 81} No entanto, não é inócuo e mostrou induzir aumento da produção de ROS, causar efeitos genotóxicos em células conjuntivais e provocar alterações leves no epitélio da córnea, embora sem sinais de comprometimento da funcionalidade celular.^{77, 81}

Outros conservantes também com ação antioxidante são os complexos estabilizados de oxicloro, que têm a capacidade de formar radicais livres de dióxido de cloro, tendo efeito contra o fungo *Aspergillus niger*, bactérias e vírus. Com a incidência de luz, decompõem-se em iões de sódio e cloro, moléculas de oxigénio e água. Também estes causam lesões ao nível da córnea, provavelmente devido ao stress oxidativo gerado e esgotamento de antioxidantes endógenos.^{79, 82,}

83

Para além destes, excipientes como tampões de fosfato foram associados a calcificações nas células da córnea, principalmente na presença de lesões pré-existentes.^{69, 84}

Desta forma, é recomendado o uso de lágrimas artificiais sem conservantes, em frascos unidose ou, em alternativa, em frascos multidose, com sistema que previna a contaminação microbiológica, como filtros, ou que impeça o contacto do conservante com o olho.^{84, 85}

Conclusão:

O aconselhamento farmacêutico de lágrimas artificiais para o tratamento da síndrome do olho seco exige uma avaliação cuidada das formulações disponíveis, principalmente quanto há presença de conservantes, reforçando a promoção da saúde ocular ao garantir a segurança e a adequação do produto aconselhado às necessidades do doente.

Atividade 2 – Preparação de um creme com ação despigmentante

Contextualização:

No laboratório da farmácia Serpa Pinto tive a oportunidade de elaborar diversas preparações tópicas. Assim, surgiu a presente atividade, na qual pude preparar magistralmente um creme para o tratamento da hiperpigmentação, o que me permitiu adquirir conhecimentos acerca da ação dos seus constituintes, bem como dos aspetos relacionados com a sua manipulação.

Desenvolvimento:

A uniformidade do tom de pele constitui uma característica estética bastante valorizada nos dias de hoje, o que leva muitas pessoas a recorrer a tratamentos tópicos despigmentantes de forma a corrigir casos de hiperpigmentação cutânea. Esta corresponde a uma alteração da coloração da pele normalmente associada à exposição à radiação ultravioleta (UV), a desregulação hormonal, a efeitos adversos de certos fármacos, a processos inflamatórios como a acne ou a outras condições, como o melasma.⁸⁶⁻⁸⁸

No ciclo da melanogénese, a tirosinase, expressa nos melanócitos, converte a L-tirosina em L-DOPA e, posteriormente, em dopaquinona. Isto culmina na formação de melanina, que é encapsulada em melanossomas e transportada até aos queratinócitos, depositando-se.⁸⁸ Desta forma, o aumento da atividade da tirosinase, o maior número de melanócitos ou o transporte de melanossomas desordenado, leva à maior produção de melanina, originando regiões mais escuras na pele.^{87, 89}

O elevado número de agentes clareadores disponíveis possibilita a sua combinação, potenciando um tratamento mais eficaz devido aos efeitos aditivos ou sinérgicos e, ao mesmo tempo, seguro.⁹⁰ Paralelamente, a possibilidade de manipular este tipo de formas farmacêuticas permite o acesso a formulações mais específicas e personalizadas que não estão disponíveis na indústria para comercialização.^{91, 92}

Um medicamento manipulado pode ser considerado um preparado oficial caso seja elaborado consoante a formulação descrita numa farmacopeia ou formulário e dispensado

conforme o critério do farmacêutico. Por outro lado, quando envolve uma prescrição médica para um doente em específico, como no caso descrito, é classificado como uma fórmula magistral. O farmacêutico responsável pela sua elaboração deve garantir a conformidade do produto acabado, da embalagem e dos processos de controlo de qualidade, conforme os princípios de Boas Práticas do Fabrico de Manipulados, atualizados pela Portaria n.º 594/2004 e que são essenciais para assegurar os padrões de qualidade, segurança e eficácia.^{91, 92}

Neste caso, a prescrição médica indicava a formulação de um creme despigmentante com a seguinte composição: ácido tranexâmico (5%), hidroquinona (4%), ácido kójico (3%), hidrocortisona (1%), tretinoína (0,02%) e creme Nourivan™ (q.b.p 30 gr).

A hidroquinona é utilizada como tratamento padrão da hiperpigmentação, particularmente no melasma.^{93, 94} Esta tem a capacidade de inibir a produção de melanina, pois liga-se aos iões de cobre presentes no local ativo da tirosinase, bloqueando a conversão da L-tirosina em L-DOPA. Além disso, exerce efeitos citotóxicos em melanossomas e melanócitos, reduzindo a deposição de melanina.^{90, 94}

O ácido kójico é um composto de origem natural produzido por fungos. É também um inibidor da tirosinase com capacidade de quelatar os iões de cobre presentes no seu local ativo. Este apresenta, ainda, atividade anti-inflamatória, antimicrobiana e antiproliferativa, além de ter efeito protetor contra a radiação ultravioleta. Em conjunto, estas propriedades contribuem para minimizar o stress oxidativo e, conseqüentemente, para a redução da hiperpigmentação.^{87, 95}

A tretinoína ou ácido retinoico tem múltiplos mecanismos de ação, sendo capaz de modular negativamente a expressão da tirosinase, interferir na transferência dos melanossomas para os queratinócitos, aumentar o *turnover* celular e favorecer a distribuição da melanina, resultando num efeito despigmentante. Quando utilizada em associação com a hidroquinona, observa-se um efeito sinérgico, sem aumento dos potenciais efeitos adversos associados.^{96, 97}

O ácido tranexâmico tem capacidade de bloquear a conversão de plasminogénio em plasmina, processo que é ativado nos queratinócitos pela exposição à radiação UV. Este bloqueio leva à diminuição da produção de mediadores inflamatórios, como prostaglandinas e leucotrienos, e outros fatores estimuladores da melanogénese. Além disso, diminui a densidade de vasos sanguíneos e de mastócitos, que se encontram aumentados em condições como o melasma, contribuindo para o seu efeito clareador.^{96, 98}

A hidrocortisona é um corticosteroide que exerce a sua ação anti-inflamatória ao inibir prostaglandinas e citocinas pró-inflamatórias, que, por sua vez, estimulam a síntese de melanina. Geralmente, é utilizado em combinação com outros compostos, já que, quando usado em monoterapia, está associado a diversos efeitos adversos a nível cutâneo, além de apresentar ação limitada na resolução da hiperpigmentação.⁹⁰

Por último, o creme Nourivan™ Antiox é um creme hidratante, adequado para todos os tipos de pele, que funciona como veículo, prevenindo a oxidação dos ingredientes ativos da fórmula magistral, pois contém vitamina E e C, ambas com ação antioxidante.⁹⁹

No caso em questão, a técnica de preparação padrão deste creme passa pela pulverização dos pós até obtenção de uma tenuousade correspondente a pó fino, seguida da mistura dos mesmos. Posteriormente, estes são incorporados no veículo, com o auxílio de um Unguator2000, obtendo-se um creme com aspeto homogéneo, cor branca e inodoro.

Conclusão:

A aplicação de produtos tópicos despigmentantes, contendo diferentes compostos com mecanismos de ação complementares, permite um tratamento com eficácia terapêutica melhorada. Para além disso, a elaboração de um medicamento manipulado, onde o farmacêutico assume um papel imprescindível, possibilita uma abordagem terapêutica que atenda às características e necessidades específicas de cada pessoa, tendo também em conta a variabilidade interindividual na resposta ao tratamento.

Atividade 3: Suplementos alimentares à base de gengibre (*Zingiber officinale*) para a saúde gastrointestinal

Contextualização:

Durante o período de atendimento em farmácia comunitária, foi frequente o pedido de produtos para o alívio do desconforto gástrico. Entre os diversos suplementos alimentares disponíveis para este fim, constatei que o gengibre era um elemento comum a muitos deles, sendo tanto utilizado de forma isolada, como em associação com outros compostos. Desta forma, tive interesse em compreender o seu potencial terapêutico no contexto do bem-estar digestivo.

Desenvolvimento:

O rizoma da planta *Zingiber officinale*, mais comumente conhecida como gengibre, tem sido alvo de investigação frequente em fitoterapia. Dada a sua potencial ação sobre a saúde e o bem-estar gastrointestinal, é recorrente a sua utilização em suplementos alimentares para este efeito.^{100,}

¹⁰¹

Estes, segundo o Decreto-Lei nº118/2015, são considerados produtos alimentares concebidos para reforçar uma dieta equilibrada, nutricionalmente ricos e cuja dose diária deve ser moderada e não ultrapassada.¹⁰² Embora não possam alegar propriedades de prevenção ou tratamento de doenças, desempenham um importante papel no suporte à homeostase do organismo do indivíduo, promovendo o seu bem-estar. A entidade responsável pela sua regulamentação é a Direção Geral de Alimentação e Veterinária, sendo que, especificamente

quando se trata de produtos que contêm extratos vegetais ou partes de plantas, é fundamental verificar o seu histórico de consumo ao longo do tempo. Os suplementos alimentares são, portanto, amplamente comercializados em farmácias comunitárias, pelo que cabe ao farmacêutico o seu aconselhamento responsável perante as evidências científicas e os benefícios demonstrados.^{102, 103}

As propriedades do gengibre estão fortemente relacionadas à sua composição fitoquímica. Os compostos fenólicos são os que têm sido associados a maior bioatividade, principalmente os gingeróis e shogaóis, mas também paradol e zingerona.^{104, 105} Estes demonstraram ter efeitos anti-inflamatórios, interferindo em vias de sinalização celular relacionadas com a resposta inflamatória.^{104, 106} Apresentam, também, capacidade antioxidante ao eliminar radicais livres, o que contribui para a redução do stress oxidativo, que é imprescindível para a manutenção da integridade da mucosa gástrica.^{104, 107} Outro efeito determinante para a ação do gengibre é a interação destes fitoquímicos com os recetores serotoninérgicos 5-HT₃ e muscarínicos M₃, contribuindo para melhorar a motilidade do trato gastrointestinal, principalmente a nível gástrico.^{105, 108, 109}

Desta forma, os suplementos à base de gengibre têm mostrado resultados no alívio dos sintomas da dispepsia funcional, caracterizada por sensação de saciedade precoce, sensação de plenitude prolongada após uma refeição, desconforto epigástrico, inchaço abdominal e náuseas. Existem terapêuticas farmacológicas para este distúrbio, no entanto há dúvidas quanta à sua eficácia e risco, pelo que as alternativas mais naturais têm vindo a ganhar interesse.¹⁰⁹⁻¹¹¹ O gengibre apresenta, então, capacidade de estimular os movimentos peristálticos na região inferior do estômago (antro), contribuindo para o esvaziamento gástrico, processo que, muitas vezes, é retardado em condições como esta.¹⁰⁰

Este efeito na contratilidade do estômago associado ao controlo de disritmias gástricas, ambas relacionadas aos mecanismos que despoletam as náuseas, conferem ao gengibre propriedades antieméticas, auxiliando no controlo da émise em vários contextos, como na gravidez, após procedimentos cirúrgicos ou tratamentos de quimioterapia e, ainda, em enjoo do movimento.^{100, 108, 112, 113}

Outro dos efeitos documentados, diz respeito à ação protetora da mucosa gástrica, devido à promoção da secreção de muco gástrico e aos efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, que se mostram relevantes na contribuição da erradicação da *Helicobacter pylori* e prevenção de lesões, como úlceras gástricas.^{107, 114, 115}

Além disso, tem-se vindo a sugerir os seus efeitos como modulador da microbiota intestinal, que aliado às suas propriedades anti-inflamatórias, pode melhorar sintomas como cólicas, inchaço e flatulência em condições como a síndrome do intestino irritável e doença inflamatória intestinal.^{107, 116}

Quanto à segurança, a suplementação com gengibre é, normalmente, bem tolerada desde que não seja ultrapassada a toma diária recomendada. No entanto, estes produtos não são inócuos, podendo verificar-se interações medicamentosas. O gengibre pode elevar o risco de hemorragias em doentes em tratamento com fármacos anticoagulantes ou antiplaquetários, bem como potencializar os efeitos hipoglicemiantes em doentes que utilizam antidiabéticos.¹⁰⁴

Conclusão:

Apesar de algumas inconsistências e limitações em estudos publicados, as evidências científicas e investigação crescente, aliadas à ampla utilização do rizoma de gengibre ao longo de anos, sustentam a sua utilização em suplementos alimentares, refletindo um efeito benéfico na saúde gastrointestinal. Assim, apesar de não substituírem um tratamento farmacológico quando é necessário, o uso destes suplementos pode auxiliar no alívio do desconforto a nível gástrico, complementando uma dieta equilibrada e um estilo de vida saudável.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Uso *off-label* de rituximab na esclerose múltipla e desafios na prática clínica

Contextualização:

Enquanto estive no departamento responsável pela validação de quimioterapia não oncológica do *Hospital Universitari i Politècnic La Fe*, foi-me solicitado que realizasse uma pesquisa detalhada sobre o uso *off-label* do RTX nos doentes do referido hospital, com o objetivo de obter uma visão, em contexto clínico real, dos seus efeitos a longo prazo, sobretudo a nível do seu perfil de segurança. Desta forma, perante os dados obtidos, surgiu este tema, focado especificamente na sua utilização no tratamento da esclerose múltipla (EM).

1.1. Introdução

A EM é classificada como uma doença crónica autoimune, caracterizada pela ativação de um processo inflamatório intenso que compromete o sistema nervoso central (SNC). Trata-se de uma doença com diferentes padrões de evolução clínica, podendo apresentar-se como uma síndrome clinicamente isolada, na forma surto-remissão (EMSR) que pode evoluir para secundária progressiva (EMSP) ou, ainda, manifestar-se como primária progressiva (EMPP).¹¹⁷

Esta doença permanece sem cura, contudo as suas estratégias de tratamento têm vindo a evoluir ao longo dos anos com a introdução de fármacos modificadores da doença, como o caso dos anticorpos monoclonais anti-CD20 que têm vindo a ganhar relevância. Entre estes encontra-se o RTX, que não está aprovado para o tratamento desta patologia e, por isso, tem sido utilizado de forma *off-label*.¹¹⁸⁻¹²⁰

1.2. Epidemiologia da esclerose múltipla

A EM representa uma das principais causas de incapacidade neurológica, não traumática, no jovem adulto, sendo mais comum no sexo feminino. Estima-se que, em 2020, 2,8 milhões de pessoas em todo o mundo viviam com EM, o que corresponde a 35,9 casos por 100 000 habitantes.¹²¹

Apesar da prevalência global da EM ter vindo a aumentar nos últimos 30 anos, a taxa de mortalidade tem permanecido estável, o que, provavelmente, está relacionado com o diagnóstico precoce, bem como com os avanços terapêuticos que possibilitam retardar a progressão da doença.¹²²

1.3. Fisiopatologia da esclerose múltipla

A EMSR caracteriza-se, inicialmente, por surtos de défices neurológicos, geralmente reversíveis, parcial ou totalmente, que se tendem a tornar irreversíveis com o progredir dos problemas cognitivos e danos neurológicos cumulativos. Tanto este fenótipo como a síndrome clinicamente isolada, apresentam tipicamente lesões ativas, com intensa infiltração celular e

inflamação. Quando a doença evolui para EMSP, as lesões tendem a permanecer inativas, como uma menor atividade inflamatória, embora estejam associadas a um grau mais avançado de neurodegeneração. Já na EMPP há sinais de progressão linear do comprometimento neurológico desde o início da doença, sem qualquer período de remissão.^{123, 124}

A ocorrência de respostas autoimunes leva ao desenvolvimento de lesões no tecido nervoso, com infiltração de células imunes, resultando em inflamação, desmielinização e dano axonal, traduzindo-se em posterior degeneração neurológica. Nos primeiros estágios da doença, a integridade dos axónios é preservada, no entanto a sua lesão progressiva, associada à falha dos processos de remielinização, leva a danos neuronais irreversíveis. Estes prejudicam a condução do impulso nervoso, gerando distúrbios funcionais e défices cognitivos como perda de memória, menor capacidade de raciocínio e atenção, bem como dificuldades motoras relacionadas com fraqueza muscular, fadiga e tonturas. Estas manifestações afetam a qualidade de vida do doente, prejudicando as suas funções diárias.^{118, 125, 126}

A patogénese da EM ainda não é totalmente compreendida, tendo origem numa componente genética e outra ambiental, que estando intimamente relacionadas a tornam numa doença heterogénea e multifatorial.¹²⁷ Fatores como a reduzida exposição à radiação UV e à vitamina D, a obesidade, a desregulação do microbioma intestinal, o tabagismo e a infeção pelo vírus *Epstein–Barr* aumentam o risco de desenvolvimento da doença num indivíduo geneticamente suscetível.¹²⁸⁻¹³¹ A maioria dos genes predisponentes a esta condição estão associados ao sistema imunológico, que, sendo assim, assume um papel central no desenvolvimento e curso da EM.^{123, 127, 130} Especificamente, a presença do alelo HLA-DRB1*1501 potencializa a apresentação dos antígenos de proteínas da mielina aos linfócitos T CD4+, constituindo o principal determinante genético de risco para esta doença.¹³²

Desta forma, diversas células do sistema imune, tanto periféricas como do SNC, contribuem para a patogénese da EM, incluindo linfócitos T CD4+ e CD8+, linfócitos B, células dendríticas, células *natural killer* (NK), assim como as células da glia (astrócitos, microglia e oligodendrócitos). Quando as células T autorreativas, passam a BHE, são reativadas ao nível do SNC por células apresentadoras de antígenos (APCs), desencadeando uma cascata inflamatória responsável pela lesão neuronal e que resulta em recrutamento e infiltração de mais células T, macrófagos, neutrófilos, entre outras.^{123, 133} As células T auxiliares 1 (Th1) libertam interferão gama (IFN γ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF α), que amplificam a inflamação ao estimular macrófagos, astrócitos e microglia. Já as células T auxiliares 17 (Th17) produzem principalmente interleucina (IL) 17, mas também IL-21, IL-22 e IFN γ que contribuem para o dano da BHE, por produção de radicais livres e recrutamento de mais células do sistema imune. Os linfócitos T CD8+ reconhecem antígenos apresentados pelas células que expressão o complexo principal de histocompatibilidade I,

produzem IFN γ e IL-17 e ainda são capazes de induzir citotoxicidade direta nos axónios. Para além disso, células com papel regulador como linfócitos T reguladores (Tregs) do tipo 1, Tregs que expressão o fator FoxP3+ e alguns subtipos de células NK estão diminuídas ou apresentam função reduzida, contribuindo para desregulação da resposta imune e neuroinflamação. O papel das células T na fisiopatologia da EM encontra-se representado na figura 1.^{127, 128, 134, 135}

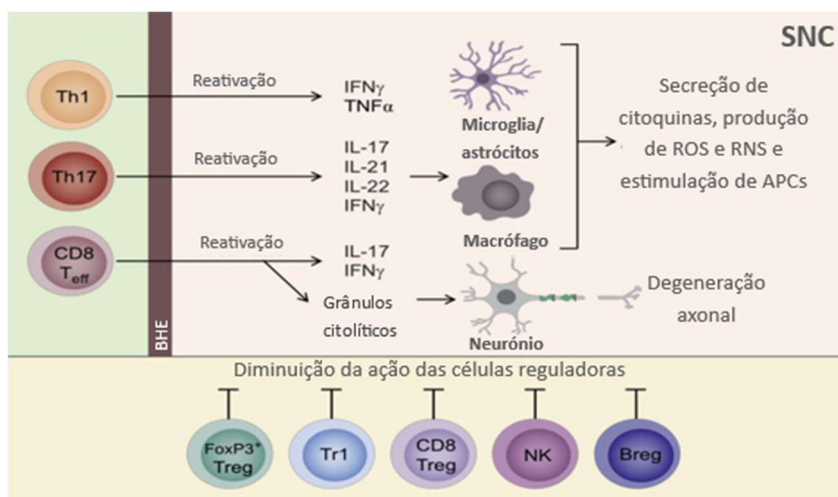


Figura 1. Papel das células T na fisiopatologia da esclerose múltipla. Adaptado de ¹²⁷.

Para além das células T, outras células do sistema imunitário periférico também participam na manutenção do microambiente inflamatório no SNC. Os macrófagos são responsáveis pela libertação de mediadores inflamatórios como IL-6, IL-12 e ROS. Já os neutrófilos também interferem na produção de radicais livres, libertam proteases, formam armadilhas extracelulares de neutrófilos e ainda são responsáveis pelo aumento da permeabilidade da BHE. Por sua vez, as células dendríticas, ao funcionarem como APCs, promovem a libertação de IL-23 e prejudicam a ação das Tregs. Da mesma forma, as células da glia, desempenham funções complementares no desenvolvimento da doença, particularmente nas formas progressivas. A microglia promove a libertação de citocinas e ROS, enquanto os astrócitos, que adquirem fenótipo neurotóxico, libertam óxido nítrico e TNF α . Em conjunto, estas células amplificam as respostas inflamatórias, contribuindo para a lesão tecidual e sustentando a neuroinflamação que favorece a progressão da EM.^{123, 128, 135}

Desta forma, o stress oxidativo contínuo induz disfunção mitocondrial, o que intensifica a produção de radicais livres e cria um défice energético, criando um ciclo vicioso que agrava a lesão axonal. A apoptose de oligodendrócitos gera libertação de ferro divalente, acumulado intracelularmente, o que intensifica a produção de radicais livres. Observa-se, ainda, excitotoxicidade dos recetores de glutamato, como resultado do aumento de IFN γ e da atividade dos astrócitos, resultando em desequilíbrio iónico. A consequente sobrecarga de cálcio intracelular é igualmente prejudicada pela distribuição anómala de canais iónicos ao longo dos axónios desmielinizados,

promovendo desorganização do citoesqueleto e morte celular.^{127, 136, 137} Para além disso, foi demonstrado que estes doentes apresentam níveis mais baixos de glutathiona na forma reduzida, que tem função antioxidante.¹³⁸ Assim, promove-se um contínuo dano no tecido já sensibilizado, mesmo que a inflamação não esteja tão exacerbada, contribuindo para a atrofia cerebral progressiva.^{124, 137}

Nestas lesões são, ainda, encontradas células B, que se têm vindo a mostrar relevantes na patogénese da EM, como demonstrado na figura 2. Estas estão envolvidas na secreção de mediadores pró-inflamatórios, como TNF α , IL-6, fatores de crescimento e linfotóxina- α , e apresentam antígenos através do complexo principal de histocompatibilidade de classe II aos linfócitos Th1 e Th17, funcionando como APCs. Além disso, algumas formam folículos linfóides ectópicos no SNC, normalmente próximos de lesões corticais, onde há diferenciação em plasmócitos, responsáveis pela produção de autoanticorpos localmente. Estes têm especificidade para antígenos da mielina, tal como os autoanticorpos produzidos periféricamente, resultando num dano neuronal contínuo e lento que está, muitas vezes, associada à forma progressiva da doença. Também as células B reguladoras estão disfuncionais, contribuindo para a diminuição da tolerância imunológica e desregulação da resposta imune mediada pelas células T efectoras.^{123, 127, 128, 139, 140} As células B são ainda reservatórios do vírus *Epstein-Barr*, cuja infeção latente se tem vindo a relacionar com o desenvolvimento desta doença.¹²⁰

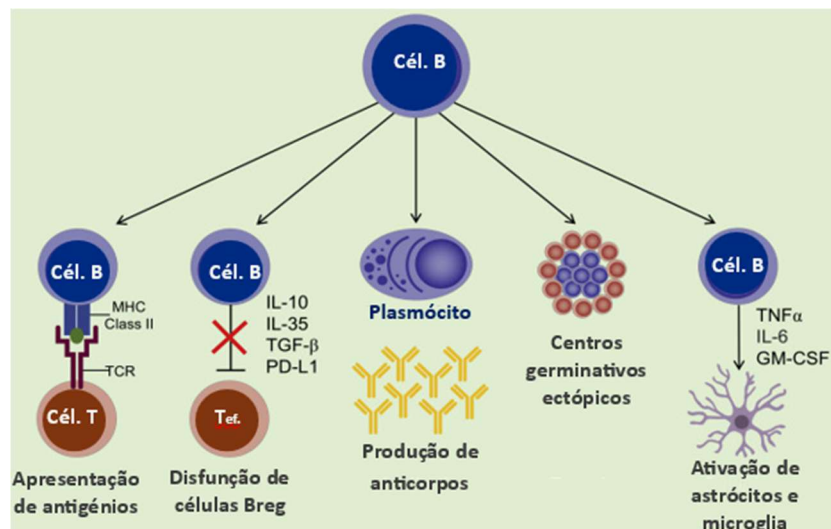


Figura 2. Papel das células B na fisiopatologia da esclerose múltipla. Adaptado de ¹²⁷.

Com isto, percebemos que cada subtipo de EM esta associada a um nível de neuroinflamação diferente. Isto é, no caso da EMSR predominam episódios marcados por intensa inflamação com atividade das células Th1, Th17 e B, enquanto nas fases de remissão se assiste a um predomínio das células Tregs, que restringem a resposta inflamatória. Já na EMSP o microambiente inflamatório é reduzido, no entanto, há também uma diminuição acentuada da

neuroproteção devido à queda das células Tregs. Por último, na EMPP observa-se uma contínua ativação das células que promovem a cascata inflamatória, sem intervenção das células Tregs na minimização do dano.^{128, 141, 142}

1.4. Tratamento da esclerose múltipla

Neste momento, o objetivo terapêutico para a EM passa por alcançar a ausência de atividade da doença, impedindo o desenvolvimento de novos danos no tecido nervoso, com interrupção da progressão da incapacidade física e neurológica.¹⁴²

Atualmente, não existe um tratamento curativo, sendo utilizada terapêutica sintomática para atenuar as manifestações crônicas, como dor e fadiga, e corticosteroídes, com atividade imunossupressora, no caso de episódios de recidivas agudos. Já a terapêutica modificadora da doença visa o controlo da atividade inflamatória e diminuição do número de recidivas, de forma a evitar a neurodegeneração consequente. Considerando a heterogeneidade característica da EM, a disponibilidade de fármacos modificadores da doença com mecanismos de ação, esquemas posológicos e vias de administração distintos, constitui uma grande vantagem destas opções terapêuticas. Para a EMSR já existem vários fármacos imunomoduladores aprovados, como as formulações de IFNs β , teriflunomida, acetato de glatirâmero, diferentes anticorpos monoclonais, como o ocrelizumab, entre outros. No entanto, as opções são mais escassas para as formas progressivas.^{142, 143}

Usualmente, a estratégia mais utilizada para o controlo da EM era o escalonamento de fármacos, ou seja, utilizar moléculas menos potentes como primeira linha de tratamento e só avançar para outras com maior eficácia caso estes falhassem, privilegiando, assim, a maior segurança que os primeiros ofereciam por exercerem uma menor depressão no sistema imunitário.^{118, 120, 144, 145} Esta estratégia levava ao acumular de lesões nos estados iniciais da doença, que passavam a ser irreversíveis com o decorrer do tempo. Por isso, um fármaco que fosse mais potente logo no início do tratamento iria prevenir as recidivas e diminuir a atividade inflamatória, atrasando a progressão da incapacidade característica da doença e preservando a qualidade de vida do doente.¹¹⁸⁻¹²⁰

Desta forma, a escolha da terapêutica adequado para a EM depende da situação clínica e fase da doença, do perfil de eficácia e segurança da molécula, da facilidade de adesão por parte do doente e, por fim, da avaliação custo-efetividade. A eficácia do fármaco utilizado deve ser monitorizada pelo menos durante os primeiros cinco anos após o diagnóstico e, dependendo da resposta ao tratamento, deve-se avaliar a manutenção ou ajuste da terapêutica, assegurando o equilíbrio entre o benefício e o risco.¹⁴³

1.3.1. Rituximab

1.3.3.1. Mecanismo de ação

O RTX foi desenvolvido devido à descoberta do antígeno CD20, que é expresso nos linfócitos B normais e malignos desde o estágio pré-B até ao momento em que se diferenciarem em plasmócitos.¹⁴⁶ Para além disso, também é expresso em algumas subpopulações de linfócitos T, particularmente em indivíduos com EM. Este é um anticorpo monoclonal quimérico, cujo domínio constante é derivado de imunoglobulina G1 de origem humana e a região variável de ratinho.^{147, 148}

Trata-se de um agente antineoplásico, indicado para o tratamento de linfoma não-*Hodgkin* e leucemia linfocítica crónica e, para o tratamento de doenças autoimunes, como artrite reumatoide, granulomatose com poliangéite, poliangéite microscópica e pênfigo vulgar. O RTX tem a capacidade de reconhecer e se ligar especificamente ao seu alvo, a proteína transmembranar CD20, pelo domínio Fab.¹⁴⁹ O antígeno CD20 não é internalizado nem circula livre em solução, o que impede que outros anticorpos se liguem ao mesmo local de ligação deste fármaco. Para além disso, permite que o domínio Fc do RTX possa interagir com componentes da resposta imune, por ligações inespecíficas, desencadeando diversos mecanismos imunomediados que levam à lise destas células.^{150, 151}

A ativação do complemento é um dos mecanismos resultantes da ação do RTX, pois este é capaz de interagir com o complexo proteico C1q desencadeando uma cascata enzimática que culmina na formação do complexo de ataque à membrana. Este insere-se na membrana plasmática da célula B, formando poros que levam à sua lise osmótica. Ocorre ainda libertação dos fragmentos C3a, C4a e C5a que são quimioatraentes e recrutam neutrófilos e macrófagos, ao mesmo tempo que induzem a desgranulação celular. Já o fragmento C3b atua como uma opsonina, promovendo a fagocitose.^{150, 151}

A citotoxicidade celular dependente de anticorpos é induzida por células efectoras do sistema imune, como células NK, que, através do seu recetor Fcγ, reconhecem a porção Fc do RTX e libertam citotoxinas que induzem a morte celular programada. Da mesma forma, neutrófilos e macrófagos, interagem com o fármaco, identificam as células B opsonizadas e procedem à sua fagocitose.¹⁵¹⁻¹⁵³

A própria ligação específica da região variável do RTX à célula B, induz diretamente a sua apoptose, devido à ativação de vias de sinalização responsáveis por alterações na dinâmica celular.^{151, 154} Para além disso, também é capaz de induzir a agregação destas células (adesão homotípica).¹⁵⁵

O conjunto destes mecanismos, representados na figura 3, leva à diminuição da população de linfócitos B no sangue periférico para valores inferiores aos considerados normais, apenas com

1 toma.^{149, 151}

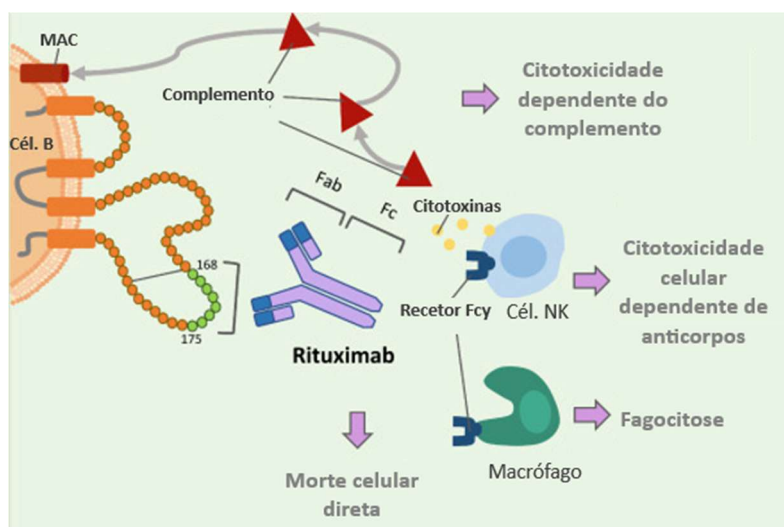


Figura 3. Mecanismo de ação do rituximab. Adaptado de ¹⁵¹

Normalmente, a administração de RTX é realizada por via intravenosa, em doses entre os 500mg e os 2000mg a cada 6 meses, promovendo uma rápida e intensa depleção de células B ao fim uma semana e mantendo os níveis séricos diminuídos durante 6 a 12 meses. A partir deste período, começam a surgir células B imaturas, enquanto a recuperação da população de células B de memória pode demorar cerca dois anos.^{120, 156}

1.3.3.2. Evidência científica do uso *off-label* de rituximab na esclerose múltipla

O uso *off-label* consiste na utilização de um medicamento com indicações terapêuticas, doses recomendadas, vias de administração ou populações-alvo, diferentes daquelas para as quais foi inicialmente aprovado. Neste caso, a sua utilização baseia-se nas evidências científicas da ação desse fármaco, seguindo-se um racional lógico para a sua aplicação.¹⁵⁷ Este uso, embora legal, exige cuidados acrescidos no que toca à relação benefício/risco e acarreta uma grande responsabilidade por parte do profissional de saúde que o prescreve.^{158, 159} Para além de que, o seu uso inadequado, pode conduzir à escassez do fármaco, prejudicando o acesso dos doentes que o utilizam de acordo com a sua indicação terapêutica.¹⁵⁹ É mais comumente aplicado em grupos populacionais maioritariamente excluídos de ensaios clínicos de grande escala, como grávidas, crianças e doentes com patologias raras.¹⁵⁷

Desta forma, assiste-se a um reaproveitamento de fármacos que traz grandes benefícios do ponto de vista económico, para além de permitir um acesso mais rápido do doente à terapia e reduzir os ensaios necessários caso seja, posteriormente, aprovado. Este reposicionamento é particularmente relevante no contexto de medicamentos biológicos cujo processo de desenvolvimento é mais moroso e dispendioso. O RTX, como fármaco biológico, tem sido uma das moléculas mais utilizadas neste contexto.¹⁵⁶

Como já referido, as células B CD20+ assumem um papel relevante na patogénese de diversas doenças imunomediadas, embora os mecanismos subjacentes ao desenvolvimento dessas patologias possam diferir e alguns ainda não sejam totalmente compreendidos. O RTX, ao atuar especificamente sobre os linfócitos B CD20+, leva à sua depleção, contribuindo para o aumento da tolerância imunológica do indivíduo. Ou seja, ocorre uma restauração da função do sistema imunológico para uma resposta normal, sem que as próprias proteínas do organismo sejam reconhecidas como antígenos estranhos.^{156, 160}

Especialmente em casos de doenças autoimunes sistémicas raras ou em casos de resistência à terapêutica padrão, a reutilização de RTX de forma *off-label* tem mostrado efeitos benéficos.¹⁶¹ Um artigo de revisão de *Mostkowska et al.*, mostrou que em 54% das 213 doenças analisadas, o uso do RTX revelou-se vantajoso.¹⁵⁶

Desta forma, a EM tem vindo a beneficiar do uso destes anticorpos monoclonais anti-CD20 como terapêutica modificadora da doença. Estes mostraram ter ação na redução de linfócitos B, com diminuição da produção de mensageiros pró-inflamatórios e anticorpos, ao mesmo tempo, permitir a expansão de linfócitos B reguladoras, bem como de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10, de modo a restaurar o equilíbrio na resposta imunológica.^{127, 128}

O RTX mostrou reduzir o aparecimento de novas lesões e diminuir sinais da atividade da doença. Com isto, permitiu retardar a progressão da incapacidade característica da EM e diminuir a necessidade de trocas de terapia, em comparação com as terapias padrão aprovadas.^{118, 119, 142, 144} Especificamente, *Nabizadeh et al.*, comprovaram a ação deste fármaco na diminuição da incapacidade, mas não apresentaram resultados significativos para a redução de recidivas.¹⁶² Já, *Tian et al.*, demonstraram que o uso de RTX na EMSR resultou num menor número de recidivas, bem como num menor grau de incapacidade, refletido pela Escala Expandida do Estado de Incapacidade de *Kurtzke*.¹⁶³ Resultados similares foram descritos por *Ghajarzadeh et al.*, numa revisão sistemática e meta-análise, tal como os anteriores.¹⁶⁴

Por este motivo, o RTX, embora não aprovado oficialmente para EM, é amplamente utilizado na EMSR, tendo como base evidências científicas da sua eficácia e segurança. Além disso, tem a vantagem de ser mais acessível relativamente a outros anticorpos anti-CD20 aprovados para EM, como o ocrelizumab.^{118, 119, 142}

Porém, o RTX demonstrou resultados menos promissores nas formas progressivas da EM.^{120, 125, 165} Numa revisão sistemática conduzida por *Filippini et al.*, a utilização deste fármaco não mostrou melhorias evidentes em retardar a progressão da incapacidade.¹⁶⁶ De igual forma, *Wu et al.*, concluíram que, apesar do RTX estar associado a um melhor prognóstico da doença, demonstrou ter menos atividade no controlo da sua progressão.¹⁶⁷ A menor eficácia neste curso da doença pode atribuir-se à depleção incompleta das células B, resultante tanto da

compartimentalização das lesões nesta fase, como da penetração limitada destes anticorpos monoclonais através da BHE. Além disso, há evidências de alguma persistência de células B nos gânglios linfáticos, o que também pode estar associado à presença de uma certa atividade inflamatória residual a nível do sistema imune periférico.^{120, 125, 165}

1.3.3.3. Perfil de segurança

A extensa utilização do RTX em diversas condições autoimunes ao longo de anos, sugere que este é bem tolerado pela maior parte dos doentes, sendo que grande parte das reações adversas a medicamentos encontradas não apresenta gravidade significativa.^{119, 142, 165}

O facto das células tronco hematopoiéticas e células pró-B não expressarem a proteína CD20 faz com que a sua reposição continue a ser possível mesmo na presença de anticorpos monoclonais anti-CD20. De igual forma, os plasmoblastos e plasmócitos também não apresentam este antígeno, o que lhes permite manter a produção basal de anticorpos. Assim, a preservação da hematopoiese de células B e da imunidade humoral confere um bom perfil de segurança a esta terapia, mesmo com a administração continuada.^{120, 125, 165}

A maior parte dos problemas de segurança relacionados com o uso *off-label* de RTX, em contexto de doenças neurológicas autoimunes, diz respeito a reações associadas à infusão, que tendem a ser mais moderadas nas administrações subsequentes ou com a diminuição da taxa de infusão.¹⁶⁸

No entanto, também o desenvolvimento de infeções representa um risco significativo, que aumenta com o prolongamento do tratamento. Este é o efeito adverso grave mais frequente, podendo levar a internamento hospitalar e até mesmo evoluir para um quadro de sépsis. Os pacientes geriátricos e imunodeprimidos são os que correm maior risco, principalmente os que apresentam hipogamaglobulinemia, devido há depleção das células B responsáveis pela produção de imunoglobulinas G, assim como os que têm um défice severo do número de linfócitos e neutrófilos.¹⁶⁹⁻¹⁷¹

Por vezes, também se observa o desenvolvimento de neoplasias, o que exige uma monitorização estreita destes pacientes.¹⁷¹

Já a ocorrência de neutropenia geralmente resulta de mecanismos indiretos relacionados à depleção de linfócitos B. Frequentemente, decorre da presença de infeções, cuja resposta imunológica implica o gasto de neutrófilos responsáveis, por mecanismos como netose e fagocitose. Para além disso, também a resposta imune alterada pode desencadear vias de sinalização pró-apoptóticas nestas células. Outro fator relevante é a redução da expressão de fatores de crescimento hematopoiéticos, que são libertados por linfócitos B. Adicionalmente, na medula óssea há, tendencialmente, aumento da produção de células B para colmatar a sua depleção, em detrimento da granulopoiese. Estes mecanismos explicam, então, porque a

ocorrência de neutropenia é possível, apesar de pouco comum.¹⁶⁹ Muitas vezes esta apresenta um início tardio, podendo passar despercebida devido à monitorização dos efeitos secundários a nível hematológico ser insuficiente. No entanto, tratando-se de um efeito adverso bastante relevante pelo facto de aumentar o risco de infeções graves, torna-se imprescindível a monitorização mais estreita do doente em todas as fases do tratamento. Por este motivo, é também essencial o desenvolvimento de mais estudos sobre como minimizar o risco de desenvolver uma infeção, como por exemplo, pelo ajuste do regime posológico.¹⁷²

1.5. Desafios na prática clínica

No que diz respeito às terapias anti-CD20, os principais desafios da prática clínica continuam relacionados com a incerteza de qual o momento ideal para iniciar o tratamento e o regime posológico mais adequado para o controlo da EM, havendo dificuldades em estabelecer uma dose mínima eficaz. Estes aspetos são ainda mais pertinentes no contexto do uso *off-label* de RTX. Isto leva a que procura por biomarcadores que possam orientar estas decisões seja cada vez mais relevante.^{139, 143}

Por outro lado, apesar das evidências robustas do uso de RTX noutras patologias e da sua tolerabilidade ser muito similar à de outras terapias anti-CD20 aprovadas, são necessários mais estudos relativos ao seu perfil de segurança, dado o relevante papel das células B na homeostase do sistema imunológico do indivíduo.^{139, 172} Em particular, uma revisão sistemática de *Siddiqui et al.*, embora tenha corroborado a eficácia normalmente favorável do RTX na EM, relatou evidências limitadas devido à qualidade dos estudos publicados. São, portanto, necessários ensaios clínicos randomizados mais robustos para garantir a sua eficácia e mais estudos a longo prazo de forma a compreender melhor o risco de efeitos adversos com a sua administração prolongada.¹⁷³

1.6. Estudo realizado no Hospital Universitari i Politècnic La Fe: “Seguimento a longo prazo do uso *off-label* de rituximab num contexto de prática clínica real”

Durante o meu estágio hospitalar, foi possível desenvolver um estudo acerca da segurança a longo prazo do uso *off-label* do RTX em doenças imunomediadas, com o objetivo de obter uma perspetiva em contexto clínico real (Anexo I). Embora este estudo tenha incluído várias patologias de diferentes áreas clínicas, verificou-se que a maioria dos casos estavam relacionados com o tratamento da EM. Por se tratar do grupo com maior dimensão amostral, foi aquele que permitiu retirar conclusões mais robustas, tendo-me, desta forma, focado na análise destas.

A pesquisa realizada consistiu num estudo observacional, descritivo e retrospectivo e incluiu pacientes acompanhados nas áreas clínicas de neurologia, medicina interna e reumatologia, tratados com RTX, de forma *off-label*, entre junho de 2006 e dezembro de 2024. Foram recolhidas informações como sexo, idade, diagnóstico, duração do tratamento, dose acumulada e motivos de interrupção caso se aplicasse.

A partir dos 669 doentes inicialmente analisados, foram selecionados para o estudo os 155 que mantiveram o tratamento durante pelo menos 5 anos. Destes, 72,9% correspondiam a pessoas do sexo feminino, com idade média de 44 anos. Como já referido, a EM foi o diagnóstico mais frequente, representando 68,4% (n=106) dos casos, com duração média de acompanhamento sob tratamento com RTX de 8 anos. A interrupção do regime terapêutico ocorreu em 36,8% dos doentes (n=39), pelos seguintes motivos: questões de segurança (15,1%; n=16), falta de eficácia terapêutica (7,6%; n=8), perda de seguimento (5,7%; n=6), controlo clínico/desescalamento (4,7%; n=5), entrada em ensaio clínico (1,9%; n=2) e óbito (1,9%; n=2).

Com isto, percebemos que a principal razão para suspensão do uso de RTX na EM se deve a preocupações relacionados com a segurança, afetando 15,1% dos doentes em tratamento. A imunossupressão destacou-se como o problema mais frequente (6,6%; n=7), seguida da ocorrência de neoplasia (3,8%; n=4), comorbilidades associadas (2,83%; n=3) e, em menor proporção, gravidez (0,9%; n=1) e distúrbios de coagulação (0,9%; n=1), como demonstrado no gráfico 1.

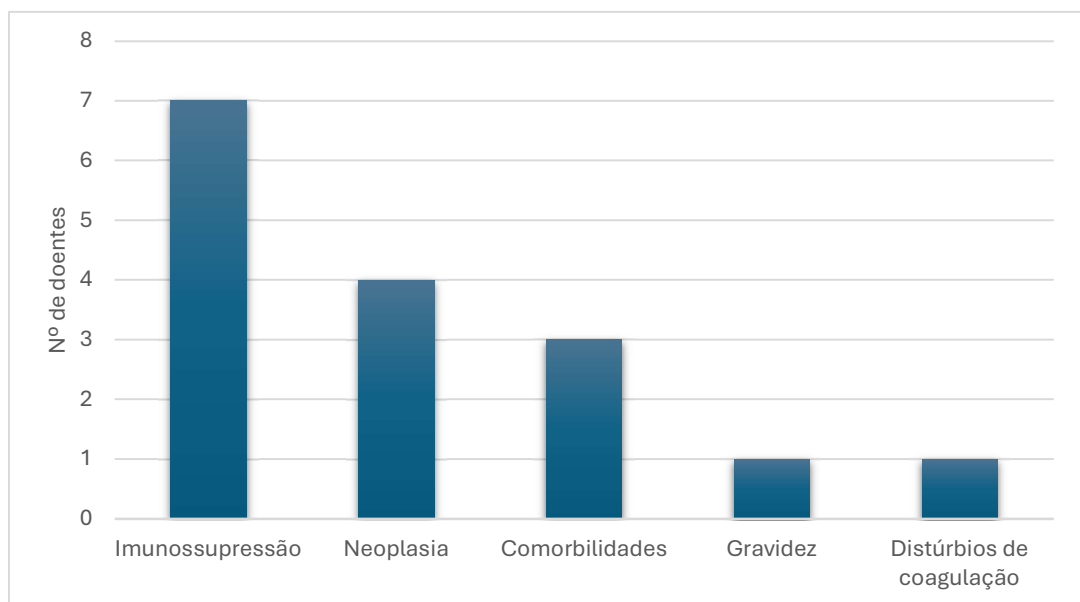


Gráfico 1. Distribuição dos doentes que interromperam tratamento com RTX por questões de segurança

Este estudo demonstra que o uso *off-label* de RTX é amplamente empregue na prática clínica para a EM, com uma longa duração de tratamento. A maior parte dos doentes, 63,2% (n=67), manteve o tratamento de forma contínua ao fim de 5 anos, sem necessidade de interrupção nem por falta de eficácia nem por reações adversas graves, o que reforça as evidências sobre o uso vantajoso deste fármaco. No entanto, 16 doentes, de um total de 106 viram, o seu tratamento interrompido por questões de segurança, principalmente por imunossupressão, que aumenta o risco de infeções e constitui, como já referido, um dos efeitos adversos mais preocupantes.

Estes resultados sublinham a necessidade de uma monitorização estreita e de uma abordagem terapêutica individualizada, corroborando os dados da evidência atual.

1.7. Conclusão

O uso *off-label* de RTX na EM é amplamente praticado a nível global, baseado em evidências científicas da sua eficácia e do seu perfil de segurança favorável, traduzindo-se numa boa relação benefício/risco e custo/efetividade.

Considerando que mais de 95% dos doentes são tratados fora de ensaios clínicos¹¹⁹, os estudos na prática clínica real, com amostras geralmente heterogéneas, são fundamentais para ampliar a generalização dos resultados descritos na literatura e fortalecer a compreensão acerca da segurança a longo prazo, que ainda não está completamente esclarecida.

De qualquer forma, permanece a necessidade de ensaios clínicos randomizados de grande escala e de diretrizes formais e harmonizadas que consolidem a posição do RTX na terapêutica da EM. Estas permitiriam a toma de decisões clínicas baseadas em evidências mais robustas, colmatando os desafios da prática clínica, tais como: os critérios de seleção dos doentes para este tratamento, o regime terapêutico adequado, e ainda a implementação de estratégias de monitorização de forma a minimizar o risco de infeções e outros efeitos adversos.

Tema 2 – Letrozol como tratamento de primeira linha para infertilidade relacionado com síndrome do ovário poliquístico e abordagens terapêuticas alternativas

Contextualização:

Este tema surgiu durante o meu período de estágio na farmácia Serpa Pinto, perante a dispensação de uma preparação injetável de gonadotropinas (folitropina alfa e lutropina alfa). Neste atendimento, percebi que o referido medicamento seria utilizado para indução da ovulação num caso de infertilidade relacionada a síndrome do ovário poliquístico (SOP), pelo que tive interesse em procurar informação acerca dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nesta condição, assim como qual o tratamento farmacológico de primeira linha e as abordagens terapêuticas alternativas disponíveis.

2.1. Introdução

A SOP representa a condição ginecológica responsável pela maioria dos casos de infertilidade por ausência de ovulação.¹⁷⁴ Segundo a Organização Mundial de Saúde, a infertilidade é considerada uma “doença do sistema reprodutor masculino ou feminino, definida pela incapacidade de engravidar após 12 meses ou mais de relações sexuais regulares e desprotegidas”.¹⁷⁵

Diversas abordagens terapêuticas já foram discutidas para a infertilidade, com anovulação, associada à SOP, sendo que a investigação e pesquisa nesta área da saúde continua em crescente expansão. Na prática clínica atual, as *guidelines* da *European Society of Human Reproduction and Embryology* para avaliação e tratamento da SOP, destacam o uso de letrozol para indução da ovulação, em contexto *off-label*, como tratamento farmacológico de primeira linha desta condição.¹⁷⁶

2.2. Dados epidemiológicos

A SOP é o distúrbio metabólico que mais comumente afeta mulheres em idade fértil, com uma prevalência global de 9,2%, embora este valor possa variar consoante os critérios utilizados para o seu diagnóstico.¹⁷⁷ Estima-se que 11 a 13% da população mundial feminina seja afetada por esta patologia, além de que a anovulação associada à SOP corresponde a, aproximadamente, 70% a 80% dos distúrbios ovulatórios na origem da infertilidade e cuja prevalência global duplicou nos últimos 30 anos.^{174, 178}

A infertilidade é uma condição com um significativo impacto na saúde a nível mundial, afetando 48 milhões de casais, sendo que o número de casos tem vindo a aumentar nos últimos anos. Os dados mais recentes publicados pela Organização Mundial de Saúde, indicam que cerca de um sexto da população mundial enfrenta algum problema de fertilidade durante a sua vida reprodutiva, o equivalente a uma prevalência global de aproximadamente 17,5%.^{175, 179}

2.3. Principais causas de infertilidade

Esta doença tem origem multifatorial, com causas que se interrelacionam e envolvem condições genéticas, hormonais, anatómicas, entre outras.^{180, 181} Tanto fatores femininos como masculinos podem estar implicados na dificuldade em engravidar, existindo ainda uma proporção de casos, cerca de 30%, atribuídos a causas desconhecidas. Aspectos como um estilo de vida sedentário e uma dieta inadequada, assim como a qualidade do ambiente envolvente, também devem ser considerados na análise das causas de infertilidade.¹⁸¹

Estima-se que as causas de origem feminina sejam responsáveis por 35 a 50% dos casos de infertilidade, enquanto as masculinas contribuem para 40 a 50% dos casos, assumindo responsabilidade única em 20 a 30%, principalmente devido a parâmetros seminais abaixo do limiar previsto.^{181, 182} Já no sexo feminino, a infertilidade pode estar relacionada com distúrbios tubários, como bloqueio das trompas de Falópio, alterações a nível do útero, como miomas ou malformações congénitas, condições como endometriose, diminuição da reserva ovárica, prematuramente ou associada à idade, e, ainda, distúrbios ovulatórios.¹⁸²⁻¹⁸⁴ Estes últimos representam 25% dos casos e ocupam o maior destaque entre as causas de infertilidade feminina. Estão principalmente relacionados com a SOP, mas também com alterações no eixo hipotálamo-hipófise-ovário, devido à presença de tumores hipofisários ou distúrbios endócrinos, como o caso da doença da tiroíde, o hipopituitarismo e a hiperprolactemia. Outros fatores causais incluem a obesidade, condições de saúde mental e o tratamento com determinados fármacos.^{183, 185}

2.4. Fases do ciclo menstrual

A partir da puberdade e durante o período de vida fértil, a mulher apresenta, normalmente, um ciclo menstrual regular, com duração entre 28 e 35 dias, que deve manter uma periodicidade e intensidade de fluxo uniformes.

Ao longo deste processo há um conjunto de interações entre o eixo hipotálamo-hipófise-ovário, que controlam as alterações da camada interna do útero, o endométrio, tornando possível a sincronização de eventos fisiológicos indispensáveis para a fecundação, implantação e subsequente gestação bem-sucedida.¹⁸⁶

Ao nível do ovário distinguem-se a fase folicular, que marca o início do ciclo, e a fase lútea, intercaladas pela ovulação. Já as alterações no endométrio compreendem as fases menstrual, proliferativa e secretora, sendo as duas primeiras coincidentes com a fase folicular e a última sobreponível com a fase lútea.¹⁸⁷

O hipotálamo é responsável pela secreção pulsátil da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH), o que estimula a glândula pituitária anterior a produzir as gonadotrofinas: a hormona estimuladora de folículos (FSH) e a hormona luteinizante (LH). Se não ocorrer fecundação no ciclo anterior, os níveis de estrogénios e progesterona vão encontrar-se baixos, pelo

que ocorre um mecanismo de *feedback* negativo, estimulando a hipófise a aumentar a produção de FSH e LH. Por sua vez, em especial a FSH, atua sobre os ovários e estimula a foliculogênese, que leva à secreção de hormonas sexuais.^{187, 188} Assim, a concentração sérica de estradiol, o principal estrogénio envolvido no ciclo menstrual, começa a aumentar acentuadamente, resultando numa ligeira diminuição da FSH, o que tem um importante papel na seleção do folículo dominante e degeneração dos restantes.^{189, 190}

A nível celular, nas células da teca ocorre conversão de colesterol a androstenediona e em menor extensão a testosterona devido, à influência da LH. Estas hormonas são transportadas para as células da granulosa, onde se encontra a aromatase, que induzida pela FSH, as converte, maioritariamente, em estradiol. No entanto, nos folículos em desenvolvimento a testosterona pode ser convertida pela 5 α -redutase a di-hidrotestosterona, que já não pode ser utilizada como precursora de estradiol. Assim, nestes folículos irá predominar um ambiente androgénico que não permite que ocorra a sua maturação, ao contrário do que acontece no folículo dominante. Este acaba por expressar mais recetores de LH ao nível das células da granulosa e o seu desenvolvimento passa a depender maioritariamente da concentração desta hormona.^{189, 190}

O folículo dominante torna-se, desta forma, o grande responsável pela produção de estradiol, que atinge o seu pico de concentração e, nesse momento, passa a exercer *feedback* positivo sobre a glândula pituitária anterior. Ocorre, consequentemente, um pico de concentração de LH que desencadeia a rutura do folículo dominante e libertação do oócito.^{188, 191}

Após a ovulação desenvolve-se a fase lútea, onde o corpo amarelo, formado a partir do folículo dominante, passa a ser responsável pela secreção de estradiol e progesterona, sendo esta última predominante nesta fase. A libertação de FSH e LH volta a ser regulada pelo mecanismo de *feedback* negativo e a concentração de ambas diminui. Caso não ocorra fecundação, o corpo lúteo irá degenerar e consequentemente a excreção de progesterona e estradiol também diminui, de modo a desencadear o início de um novo ciclo.^{188, 191} O mecanismo de *feedback* que as hormonas sexuais exercem sobre o eixo hipotálamo-hipófise-ovário é ilustrado na figura 4.

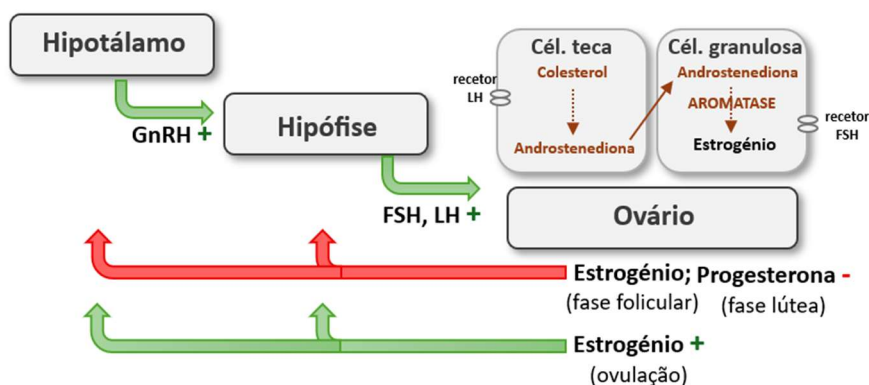


Figura 4. Mecanismo de *feedback* do eixo hipotálamo-hipófise-ovário.

Paralelamente a este ciclo ovariano, durante a fase proliferativa, a predominância estrogénica promove o espessamento da camada interna do útero e ainda modula a viscosidade e propriedades elásticas do muco cervical que facilitam a fecundação. Posteriormente, na fase secretora, a progesterona estimula a atividade das glândulas secretoras do endométrio e promove a angiogénese, o que favorece a implantação do embrião. Nesta etapa, observa-se também um ligeiro incremento da temperatura basal corporal. A fase menstrual é desencadeada no caso de não ocorrer fecundação, consistindo na descamação do revestimento uterino em resposta à diminuição dos níveis de progesterona e estrogénio. Todas as etapas e alterações do ciclo menstrual encontram-se representadas na figura 5.^{187, 189}

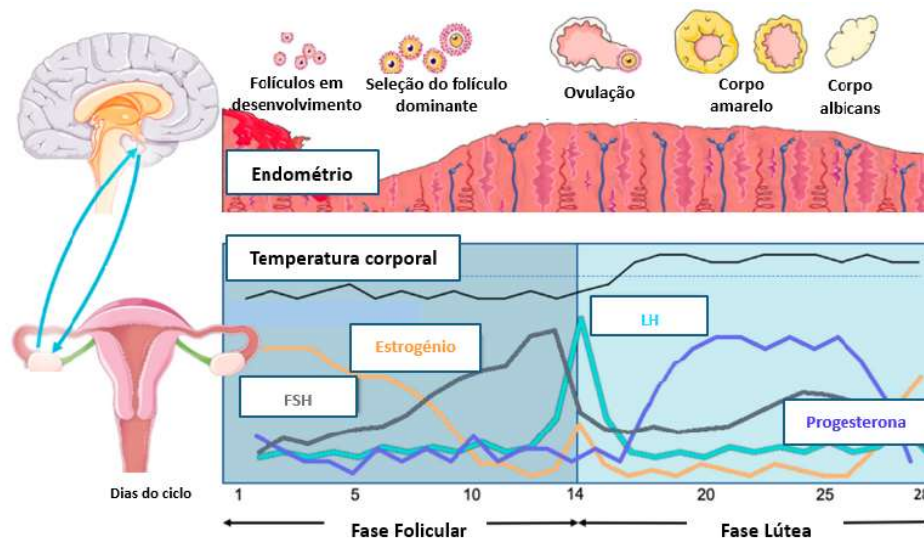


Figura 5. Ciclo menstrual. Adaptado de ¹⁹².

2.5. Fisiopatologia da síndrome do ovário poliquístico

A SOP constitui a endocrinopatia ginecológica mais frequentemente encontrada em mulheres durante o seu período de vida fértil. Apresenta um mecanismo fisiopatológico complexo, que envolve diversos fatores, e, por isso, está isolada numa categoria própria no sistema de classificação dos distúrbios ovulatórios da *International Federation of Gynecology and Obstetrics*.^{174, 185}

Apesar da etiologia ainda não totalmente compreendida, reconhece-se que a SOP resulta de uma conjugação de fatores ambientais e predisposições genéticas, que estão na base de disfunções metabólicas e de um certo nível de inflamação persistente, afetando a homeostase do eixo hipotálamo-hipófise-ovário.^{190, 193, 194}

Assim, geralmente, verificam-se níveis aumentados de marcadores inflamatórios como a proteína C reativa, TNF- α , IL-6 e IL-18, o que demonstra o estado inflamatório, embora de baixo grau, presente nesta síndrome. Este ambiente agrava a disfunção dos processos metabólicos característicos da SOP, assim como intervém na perda de funcionalidade do ovário.^{194, 195}

Esta condição é, por isso, agravada pela desregulação da libertação de GnRH e consequentemente de gonadotrofinas. Desta forma, observa-se uma alteração da proporção FSH:LH, normalmente devido aos níveis aumentados de LH, que modificam o padrão do ciclo menstrual.^{190, 193}

Por sua vez, a hormona anti-*Mülleriana* é capaz de influenciar a produção e libertação da GnRH, aumentar a resistência das células da granulosa à FSH, assim como suprimir a expressão da aromatase. Assim, a sua concentração sanguínea encontra-se caracteristicamente elevada na SOP, contribuindo para a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-ovário.¹⁹⁴

Nesta patologia, é também comum observar-se resistência à insulina e subsequente hiperinsulinémia. Este fator possui um papel relevante no aumento da sensibilidade das células foliculares à LH que contribui para o desequilíbrio hormonal. Ocorre também diminuição da concentração do fator de crescimento semelhante à insulina tipo do 1, que prejudica a interação da FSH com as células da granulosa, interferindo na produção de estradiol e desenvolvimento folicular. Adicionalmente, os níveis aumentados de insulina levam à diminuição da produção da globulina de ligação às hormonas sexuais e à inibição da atividade da aromatase. Todos estes efeitos culminam na promoção da síntese de androgénios, resultando num ambiente hiperandrogénico, que agrava o aumento da concentração de LH, enquanto prejudica a atividade da FSH.^{193, 194, 196}

A obesidade é um fator causal bastante relevante para a fisiopatologia da SOP, sendo que a proliferação de adipócitos influencia positivamente a produção de androgénios, assim como estas hormonas promovem o aumento da gordura da cavidade abdominal, o que exacerba o risco de distúrbios metabólicos associados a esta doença.¹⁹⁶

Além disso, a acumulação exagerada de androgénios desencadeia stress ao nível do retículo endoplasmático das células da granulosa que pode levar à sua apoptose, o que também impacta negativamente a foliculogénese.¹⁹⁷

Consequentemente, o conjunto destes fatores, culmina no recrutamento excessivo de folículos imaturos, na falha do seu desenvolvimento e maturação e, muitas vezes, no bloqueio da seleção de um folículo dominante, o que resulta em anovulação.^{190, 193} Nestes casos, a ausência do corpo lúteo impede a secreção acentuada de progesterona, não desencadeando a fase menstrual. Pelo contrário, o estrogénio, sintetizado periféricamente, continua a estimular o espessamento do endométrio e, quando este se torna instável, pode acabar por descamar e causar hemorragias irregulares, confundidas com o período menstrual.¹⁸⁷

Assim, esta desregulação hormonal leva a múltiplas comorbilidades, tais como o aumento do índice de massa corporal, diabetes *mellitus* do tipo 2, dislipidemia, complicações cardiovasculares, hiperandrogenismo manifestando-se, por exemplo, como hirsutismo ou acne, além das já referidas disfunções no ciclo menstrual e infertilidade. Esta síndrome encontra-se,

ainda, frequentemente associada a fatores psicológicos como ansiedade e depressão, correlacionando-se com perda de qualidade de vida da doente.^{193, 196, 198}

2.6. Diagnóstico da síndrome do ovário policístico

O diagnóstico da SOP está definido quando pelo menos dois dos seguintes fatores, conhecidos como critérios de *Rotterdam*, são encontrados: hiperandrogenismo (clínico ou bioquímico), disfunção ovulatória, normalmente concomitante com irregularidades do ciclo menstrual, e morfologia de ovários policísticos (confirmada por ultrassonografia). Este último critério pode ser substituído pela medição dos níveis séricos de hormona anti-Mülleriana.¹⁷⁶ A infertilidade também é avaliada, sendo necessário excluir outros fatores tanto masculinos como femininos e até iatrogênicos.¹⁹⁹

2.7. Tratamento da infertilidade associada à síndrome do ovário policístico

2.7.1. Letrozol como tratamento de primeira linha

Para além de modificações do estilo de vida, como, por exemplo, a perda de peso em casos de obesidade, as terapias de indução de ovulação constituem a abordagem mais relevante no tratamento da infertilidade associada à SOP, sem outros fatores causais associados.¹⁹⁶

O citrato de clomifeno, um fármaco que atua seletivamente nos recetores de estrogénio, foi considerado durante vários anos o tratamento de primeira linha para indução de ovulação em casos de infertilidade relacionado à SOP. Contudo, apesar da sua comprovada eficácia, também está associado a casos de resistência e efeitos adversos devido à sua ação antiestrogénica.²⁰⁰⁻²⁰²

Assim, o tratamento com letrozol, um inibidor da aromatase, não esteroide, tem vindo a tomar posição ao longo dos anos. Atualmente, é recomendado na prática clínica, como tratamento de primeira linha pela diretriz internacional da *European Society of Human Reproduction and Embryology* de 2023, surgindo associado a uma “forte recomendação” com “alta qualidade de evidência”, ou seja, espera-se um efeito real próximo daquele estimado. Isto confere uma atualização relativamente às anteriores *guidelines*, de 2018, onde a mesma recomendação era acompanhada por “baixa qualidade de evidência”.^{176, 203} No entanto, continua comumente a ser utilizado de forma *off-label*, uma vez que ainda não foi aprovado para este fim terapêutico pelas agências reguladoras, como a Agência Europeia do Medicamento, principalmente por dúvidas relativas à segurança do seu uso.^{202, 204, 205}

O letrozol encontra-se, então, indicado para o tratamento de alguns tipos de cancro da mama, em mulheres pós-menopáusicas. Constitui um inibidor competitivo de terceira geração, com ligação mais seletiva ao alvo terapêutico, a aromatase, do que os de primeira e segunda geração.^{206, 207} Este liga-se ao grupo heme da enzima e desta forma bloqueia a biossíntese de estradiol ao impedir a conversão de androgénios em estrogénios. Assim, o *feedback* negativo exercido ao nível do eixo hipotálamo-hipófise-ovário é interrompido, o que leva ao aumento da

produção pulsátil de GnRH e, consequentemente, de gonadotrofinas. Isto conduz à maturação dos folículos antrais, seleção do folículo dominante e subsequentemente à ovulação.^{205, 208} Verifica-se, também, uma acumulação transitória de androgénios nas células foliculares, um aumento da concentração do fator de crescimento semelhante à insulina-1 e estimulação da expressão dos recetores de FSH, o que sensibiliza as células da granulosa a esta hormona, potencializando o desenvolvimento folicular.^{208, 209}

Este fármaco apresenta, assim, elevada eficácia relativamente à estimulação da ovulação monofolicular, ao número de gestações viáveis, assim como ao aumento da taxa de nascidos vivos. Adicionalmente, não desencadeia efeitos antiestrogénicos negativos sobre o espessamento do endométrio e muco cervical, pois não interage com os recetores de estrogénio, permitindo que o estradiol continue a atuar nos tecidos periféricos.^{205, 210} Um revisão e meta-análise a cargo de *Abu-Zaid et al.*, comprovou a sua ação benéfica na ovulação monofolicular e taxa de gravidez relativamente ao citrato de clomifeno, assim como no desenvolvimento do endométrio.²⁰² Também *Tsiami et al.*, evidenciaram melhores taxas de ovulação em pacientes tratados com letrozol, associado a uma maior número de gestações e nascidos vivos, em comparação à terapia com citrato de clomifeno.²¹¹

Outra vantagem do uso desta molécula diz respeito ao facto de apresentar um menor risco, relativamente outras estratégias terapêuticas, de síndrome hiperestimulação ovárica e de gravidez múltipla, que constituem as complicações mais comuns no tratamento da infertilidade relacionada à SOP.^{204, 205, 211} Em particular, a síndrome hiperestimulação ovárica representa uma condição grave, com risco de morte, embora mais rara. Esta resulta da estimulação exagerada do ovário, que leva à libertação de mediadores pró-inflamatórios e vasoativos. Estes fatores promovem o aumento da permeabilidade vascular e angiogénese, levando ao extravasamento de fluido para o espaço extravascular. Isto reflete-se no aumento do ovário e distensão abdominal, podendo levar a eventos tromboembólicos, choque hipovolémico, entre outras complicações.²¹²

O tratamento com letrozol deve ser iniciado na fase folicular, durante 5 dias, com doses de 2,5mg a 7,5mg. Entre o 7º e o 9º dia do ciclo, a sua toma deve ser suprimida para permitir o retorno do *feedback* negativo por parte dos estrogénios, de forma a que o ciclo prossiga normalmente, ocorrendo a ovulação, normalmente, 7 a 10 dias após a última dose.²⁰⁵

A controvérsia em torno da aprovação do letrozol como indutor de ovulação, está associado com as incertezas em relação à segurança da sua utilização, particularmente em relação ao seu potencial teratogénico. No entanto, vários estudos têm demonstrado que, considerando o tempo de semi-vida de cerca de 48h, o fármaco já terá sido completamente eliminado quando ocorrer a ovulação e, portanto, os seus efeitos serão praticamente nulos aquando da fecundação e implantação.^{204, 213, 214}

Até ao momento, não há evidências robustas de um aumento de malformações congénitas ou perda gestacional associadas ao uso de letrozol, em comparação com outras terapias, o que sustenta a sua contínua recomendação como tratamento de primeira linha, mesmo de forma *off-label*.^{176, 205} Novamente, a meta-análise de *Tsiami et al*, corroborou este dados, mas reforçou a importância de estudos a longo prazo sobre a segurança do letrozol.²¹¹ Do mesmo modo, *Etrusco et al.*, relataram não haver um risco superior destes efeitos com o uso de letrozol em comparação com o citrato de clomifeno, ou mesmo com a concepção natural. No entanto, destacaram que estas conclusões são apoiadas por um nível de evidência muito baixo, sublinhando a necessidade de mais estudos.²⁰⁴

2.7.2. Outras opções de tratamento

Em alternativa ao letrozol, o citrato de clomifeno continua a ser indicado como indutor de ovulação em mulheres com ciclos menstruais anovulatórios associados à SOP.¹⁷⁶ Como já referido, este atua competitivamente nos recetores de estrogénio, impedindo a ação dos estrogénios sobre o eixo hipotálamo-hipófise-ovário, o que aumenta a secreção de FSH e LH e conduz a um ciclo ovulatório normal.^{190, 215} No entanto, este também atua nos recetores a nível periférico, afetando diretamente o desenvolvimento ótimo do endométrio, o que prejudica a implantação. Para além disso, influencia negativamente as características adequadas do muco cervical, dificultando a fecundação. Estes efeitos antiestrogénicos reduzem a hipótese de ocorrer uma gravidez, apesar da indução da ovulação bem-sucedida, sendo, igualmente responsáveis por efeitos adversos típicos da perimenopausa, como ondas de calor.^{200-202, 215}

Nas *guidelines* internacionais é, ainda, recomendada como alternativa terapêutica para indução da ovulação a metformina, de forma *off-label*, preferencialmente em uso concomitante com o citrato de clomifeno, devido às baixas evidências da sua utilização isoladamente.¹⁷⁶ Sendo a resistência à insulina um dos problemas metabólicos relacionados à SOP, a metformina tem mostrado capacidade de melhorar as taxas de ovulação e de gravidez. Isto deve-se à sua ação na redução da hiperinsulinémia e regulação do metabolismo da glicose, assim como pela diminuição dos níveis de hormona anti-Mülleriana, que, em conjunto, contribuem para a resolução do hiperandrogenismo.^{190, 196, 216}

Pode, ainda, ser considerada, frequentemente como tratamento de segunda linha, a administração exógena de gonadotrofinas, caso as opções terapêuticas anteriores tenham falhado. Embora apresentem elevada eficácia, promovendo altas taxas de ovulação, estas acarretam custos superiores, a necessidade de administração de injeções diariamente e uma maior monitorização por ultrassonografia devido à maior probabilidade de complicações, como síndrome de hiperestimulação ovárica e gravidez múltipla.^{205, 217, 218} Deste modo, recomenda-se a administração

de baixas doses, de modo a minimizar a probabilidade de desenvolvimento multifolicular que ocorre comumente, pois o estímulo para libertação de gonadotrofinas e indução da ovulação não é endógeno.^{218, 219} Além disso, todas as formulações disponíveis para comercialização apresentam um perfil de eficácia e risco semelhante, sendo que, em casos com a SOP, pode ser somente necessária a utilização de formulações apenas com FSH, dado a razão LH:FSH estar frequentemente elevada.^{190, 218, 219}

Em alternativa, existe a opção de realizar uma cirurgia ovárica laparoscópica, que induz o desenvolvimento folicular e a subsequente ovulação ao provocar um estímulo de FSH.^{176, 190}

Por último, como terceira linha de tratamento, encontram-se disponíveis as técnicas de procriação medicamente assistida, sendo a fertilização *in vitro*, com diferentes protocolos de estimulação ovárica controlada possíveis, a abordagem primeiramente ponderada. Nesta situação, é recomendada a transferência de apenas um embrião, de modo a minimizar a possibilidade de ocorrer uma gestação múltipla. Pode, ainda, ser considerada a maturação *in vitro*, de forma a ultrapassar o risco de síndrome de hiperestimulação ovárica, já que não necessita embora esteja associada a taxas de nascidos vivos inferiores.^{176, 190}

2.8. Conclusão

O tratamento da infertilidade associada à SOP é complexo e desafiante, exigindo um exercício da prática clínica próximo e atento, com uma cuidada avaliação de qual a abordagem terapêutica mais adequada.

Neste contexto, compreende-se a justificação para o uso *off-label* do letrozol como tratamento de primeira linha, dado o seu perfil favorável de eficácia e segurança, embora necessite de uma monitorização próxima. Contudo, estudos adicionais acerca dos seus efeitos a longo prazo, em larga escala e com metodologia bem definida, são essenciais para auxiliar a definir o seu papel como indutor da ovulação junto das entidades reguladoras e para apoiar a tomada de decisões clínicas baseadas em evidências.

Por fim, nesta situação, o farmacêutico desempenha um papel fundamental no esclarecimento de dúvidas e no acompanhamento do doente, contribuindo para a promoção do uso correto do medicamento e, conseqüentemente, para a otimização dos resultados terapêuticos.

Conclusão global

O presente relatório, reflete todo o trabalho desenvolvido e as competências adquiridas ao longo do meu estágio curricular. A oportunidade de experienciar tanto a vertente hospitalar como comunitária permitiu-me contactar com realidades profissionais distintas, contribuindo para uma formação mais completa, que me auxiliará nos desafios inerentes ao exercício da profissão farmacêutica.

O estágio no *Hospital Universitari i Politècnic La Fe* possibilitou-me vivenciar a realidade hospitalar num contexto internacional e ao mesmo tempo adquirir competências transversais, fundamentais para qualquer farmacêutico hospitalar. Desde o cuidado e acompanhamento do doente até à cooperação com outros profissionais de saúde, foi-me demonstrado que o principal objetivo será sempre a promoção da saúde do doente.

Por outro lado, num contexto bastante distinto, o estágio na farmácia Serpa Pinto permitiu-me ter um contacto mais próximo com o doente, expondo-me a uma diversidade de situações do quotidiano que exigem, simultaneamente, uma grande base científica assim como sensibilidade pessoal. Em especial, o atendimento ao balcão revelou a importância de uma escuta ativa e comunicação adaptada indispensáveis para a prática do aconselhamento farmacêutico.

Em síntese, este relatório vai além de uma redação de atividades desenvolvidas e reflete a aquisição de uma visão mais ampla da importância do farmacêutico enquanto profissional de saúde, com a certeza de que a aprendizagem e conhecimento devem ser contínuos e dinâmicos, de modo a acompanhar a constante evolução do setor da saúde.

Bibliografia

1. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. El Departamento de Salud Valencia La Fe [Online]. Disponível em <http://www.lafe.san.gva.es/departamento-de-salud-valencia-la-fe> [acedido em 15 de fevereiro de 2025].
2. Moltu SJ, Bronsky J, Embleton N, et al. Nutritional Management of the Critically Ill Neonate. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;73(2):274-289. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003076>
3. Ardila Gómez IJ, González CB, Martínez Palacio PA, et al. Nutritional Support of the Critically Ill Pediatric Patient: Foundations and Controversies. *Clinical Medicine Insights: Trauma and Intensive Medicine.* 2017;8:1179560317701108. doi: 10.1177/1179560317701108
4. Guiducci S, Duci M, Moschino L, et al. Providing the Best Parenteral Nutrition before and after Surgery for NEC: Macro and Micronutrients Intakes. *Nutrients.* 2022;14(5). doi: 10.3390/nu14050919
5. Rizzo V, Capozza M, Panza R, et al. Macronutrients and Micronutrients in Parenteral Nutrition for Preterm Newborns: A Narrative Review. *Nutrients.* 2022;14(7). doi: 10.3390/nu14071530
6. Ribas SA, Cunha DB, Paravidino VB, et al. Protein and energy intake and nutritional evolution of preterm infants after hospital discharge: A longitudinal study. *Early Hum Dev.* 2020;149:105136. doi: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2020.105136>
7. Boscarino G, Di Chiara M, Cellitti R, et al. Effects of early energy intake on neonatal cerebral growth of preterm newborn: an observational study. *Sci Rep.* 2021;11(1):18457. doi: 10.1038/s41598-021-98088-4
8. Pierro A, Eaton S. Metabolism and nutrition in the surgical neonate. *Semin Pediatr Surg.* 2008;17(4):276-284. doi: <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2008.07.006>
9. Itriago E, Trahan KF, Massieu LA, et al. Current Practices, Challenges, and Recommendations in Enteral Nutrition After Necrotizing Enterocolitis. *Clin Perinatol.* 2023;50(3):683-698. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2023.04.009>
10. De Rose DU, Lapillonne A, Iacobelli S, et al. Nutritional Strategies for Preterm Neonates and Preterm Neonates Undergoing Surgery: New Insights for Practice and Wrong Beliefs to Uproot. *Nutrients.* 2024;16(11). doi: 10.3390/nu16111719
11. Moonen H, Van Zanten ARH. Mitochondrial dysfunction in critical illness during acute metabolic stress and convalescence: consequences for nutrition therapy. *Curr Opin Crit Care.* 2020;26(4):346-354. doi: 10.1097/mcc.0000000000000741
12. Patel JJ, Martindale RG, McClave SA. Controversies Surrounding Critical Care Nutrition: An Appraisal of Permissive Underfeeding, Protein, and Outcomes. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2018;42(3):508-515. doi: 10.1177/0148607117721908
13. Blasco Alonso J, Moreno Álvarez A. Nutrición en el paciente crítico. *Protocolos diagnóstico terapéuticos en pediatría.* 2023;1:579-594. doi:
14. National Institute for Health and Care Excellence. NICE guideline NG154: Neonatal parenteral nutrition, 2020 [Online]. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ng154/resources/neonatal-parenteral-nutrition-pdf-66141840283333> [acedido em 10 de março de 2025].
15. Mustapha M, Cahill K, Moffat J, et al. Nutrition of preterm and term infants in the neonatal unit. *Paediatrics and Child Health.* 2025;35(1):8-15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.paed.2024.10.002>
16. Coss-Bu JA, Hamilton-Reeves J, Patel JJ, et al. Protein Requirements of the Critically Ill Pediatric Patient. *Nutr Clin Pract.* 2017;32(1S):128S-141S. doi: <https://doi.org/10.1177/0884533617693592>
17. van Goudoever JB, Carnielli V, Darmaun D, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. *Clin Nutr.* 2018;37(6):2315-2323. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.945

18. Huston RK, Clark RH, Chace DH. Ratio of non-protein calories to grams of amino acids and amino acid blood levels in preterm infants receiving parenteral nutrition. *J Neonatal Perinatal Med.* 2025;18(2):126-136. doi: 10.1177/19345798251318605
19. Beardsall K. Hyperglycaemia in the Newborn Infant. *Physiology Verses Pathology.* *Front Pediatr.* 2021;9:641306. doi: 10.3389/fped.2021.641306
20. Tuljapurkar VB, Phatak UA. Human immunodeficiency virus Infection in a patient of chronic myelogenous leukemia. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2013;34(4):323-326. doi: 10.4103/0971-5851.125259
21. Patel M, Philip V, Fazel F, et al. Human immunodeficiency virus infection and chronic myeloid leukemia. *Leukemia Research.* 2012;36(11):1334-1338. doi: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2012.07.012>
22. Schlaberg R, Fisher JG, Flamm MJ, et al. Chronic myeloid leukemia and HIV-infection. *Leuk Lymphoma.* 2008;49(6):1155-1160. doi: 10.1080/10428190802074601
23. van Heuvel Y, Schatz S, Rosengarten JF, et al. Infectious RNA: Human Immunodeficiency Virus (HIV) Biology, Therapeutic Intervention, and the Quest for a Vaccine. *Toxins (Basel).* 2022;14(2). doi: 10.3390/toxins14020138
24. Webb MJ, Barrett CL, Pretorius C, et al. Chronic myeloid leukaemia and human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Int J Hematol.* 2012;95(5):556-563. doi: 10.1007/s12185-012-1073-2
25. Deeken JF, Pantanowitz L, Dezube BJ. Targeted therapies to treat non-AIDS-defining cancers in patients with HIV on HAART therapy: treatment considerations and research outlook. *Curr Opin Oncol.* 2009;21(5):445-454. doi: 10.1097/CCO.0b013e32832f3e04
26. Hoch M, Huth F, Manley PW, et al. Clinical Pharmacology of Asciminib: A Review. *Clin Pharmacokinet.* 2024;63(11):1513-1528. doi: 10.1007/s40262-024-01428-6
27. Fan Z, Xie J, Su P, et al. The efficacy and safety of asciminib treatment in patients with chronic myeloid leukemia as a second-line or beyond second-line treatment: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Hematol.* 2025;16:20406207251342203. doi: 10.1177/20406207251342203
28. Costa A, Scalzulli E, Bisegna ML, et al. Asciminib in the treatment of chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Future Oncology.* 2025;21(7):815-831. doi: 10.1080/14796694.2025.2464494
29. Agência Europeia do Medicamento. Resumo das características do medicamento- Asciminib, 2022 [Online] Disponível em https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220825156432/anx_156432_pt.pdf [acedido em 20 de março de 2025].
30. Asciminib for chronic myeloid leukaemia. *Aust Prescr.* 2022;45(6):211-212. doi: 10.18773/austprescr.2022.070
31. European AIDS Clinical Society (EACS), Guidelines version 12.0: October. 2023 [Online] Disponível em <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf> [acedido em 20 de março de 2025]
32. Deeks ED. Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide: A Review in HIV-1 Infection. *Drugs.* 2018;78(10):1013-1024. doi: 10.1007/s40265-018-0934-2
33. Squillace N, Bozzi G, Colella E, et al. Darunavir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir alafenamide: safety and efficacy of a protease inhibitor in the modern era. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:3635-3643. doi: 10.2147/dddt.S147493
34. Koh Y, Matsumi S, Das D, et al. Potent Inhibition of HIV-1 Replication by Novel Non-peptidyl Small Molecule Inhibitors of Protease Dimerization *. *Journal of Biological Chemistry.* 2007;282(39):28709-28720. doi: 10.1074/jbc.M703938200
35. Marin R-C, Behl T, Negrut N, et al. Management of Antiretroviral Therapy with Boosted Protease Inhibitors—Darunavir/Ritonavir or Darunavir/Cobicistat. *Biomedicines.* 2021;9(3):313. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9030313>

36. Agência Europeia do Medicamento. Resumo das características do medicamento- Symtuza, 2021 [Online] Disponível em https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210929153039/anx_153039_pt.pdf [acedido em 20 de março de 2025]
37. University of Liverpool. Raxone: Darunavir/cobicistat and Abacavir interaction, 2025 [Online] Disponível em <https://www.hiv-druginteractions.org/interactions/2724/all> [acedido em 19 de março de 2025]
38. Agência Europeia do Medicamento. Resumo das características do medicamento-Rezolsta, 2017 [Online] Disponível em https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170126136924/anx_136924_pt.pdf [acedido em 19 de março de 2025].
39. Hoch M, Huth F, Manley PW, et al. Clinical Pharmacology of Asciminib: A Review. *Clin Pharmacokinet.* 2024;63(11):1513-1528. doi: 10.1007/s40262-024-01428-6
40. Cheng F, Wang H, Li W, et al. Clinical pharmacokinetics and drug–drug interactions of tyrosine-kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: A clinical perspective. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2024;195:104258. doi: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2024.104258>
41. Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet.* 1995;346(8988):1458-1463. doi: 10.1016/s0140-6736(95)92473-6
42. Fonseca SG, Ishigaki S, Osowski CM, et al. Wolfram syndrome 1 gene negatively regulates ER stress signaling in rodent and human cells. *J Clin Invest.* 2010;120(3):744-755. doi: 10.1172/jci39678
43. Rigoli L, Caruso V, Salzano G, et al. Wolfram Syndrome 1: From Genetics to Therapy. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(6). doi: 10.3390/ijerph19063225
44. de Heredia ML, Clèries R, Nunes V. Genotypic classification of patients with Wolfram syndrome: insights into the natural history of the disease and correlation with phenotype. *Genet Med.* 2013;15(7):497-506. doi: 10.1038/gim.2012.180
45. Iafusco D, Zanfardino A, Piscopo A, et al. Metabolic Treatment of Wolfram Syndrome. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(5). doi: 10.3390/ijerph19052755
46. Delprat B, Maurice T, Delettre C. Wolfram syndrome: MAMs' connection? *Cell Death Dis.* 2018;9(3):364. doi: 10.1038/s41419-018-0406-3
47. Zatyka M, Da Silva Xavier G, Bellomo EA, et al. Sarco(endo)plasmic reticulum ATPase is a molecular partner of Wolfram syndrome 1 protein, which negatively regulates its expression. *Hum Mol Genet.* 2015;24(3):814-827. doi: 10.1093/hmg/ddu499
48. Yamada T, Ishihara H, Tamura A, et al. WFS1-deficiency increases endoplasmic reticulum stress, impairs cell cycle progression and triggers the apoptotic pathway specifically in pancreatic β -cells. *Hum Mol Genet.* 2006;15(10):1600-1609. doi: 10.1093/hmg/ddl081
49. Hatanaka M, Tanabe K, Yanai A, et al. Wolfram syndrome 1 gene (WFS1) product localizes to secretory granules and determines granule acidification in pancreatic β -cells. *Hum Mol Genet.* 2011;20(7):1274-1284. doi: 10.1093/hmg/ddq568
50. Urano F. Wolfram Syndrome: Diagnosis, Management, and Treatment. *Curr Diab Rep.* 2016;16(1):6. doi: 10.1007/s11892-015-0702-6
51. Liiv M, Vaarmann A, Safiulina D, et al. ER calcium depletion as a key driver for impaired ER-to-mitochondria calcium transfer and mitochondrial dysfunction in Wolfram syndrome. *Nat Commun.* 2024;15(1):6143. doi: 10.1038/s41467-024-50502-x
52. Zmyslowska A, Kuljanin M, Malachowska B, et al. Multiomic analysis on human cell model of wolfram syndrome reveals changes in mitochondrial morphology and function. *Cell Commun Signal.* 2021;19(1):116. doi: 10.1186/s12964-021-00791-2
53. Cagalinec M, Liiv M, Hodurova Z, et al. Role of Mitochondrial Dynamics in Neuronal Development: Mechanism for Wolfram Syndrome. *PLoS Biol.* 2016;14(7):e1002511. doi: 10.1371/journal.pbio.1002511
54. Rotsos T, Papakonstantinou E, Symeonidis C, et al. Wolfram Syndrome: A case report of two sisters Wolfram Syndrome: Case report of two sisters. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2022;26:101452. doi: 10.1016/j.ajoc.2022.101452

55. Schmidt-Kastner R, Kreczmanski P, Preising M, et al. Expression of the diabetes risk gene wolframin (WFS1) in the human retina. *Experimental Eye Research*. 2009;89(4):568-574. doi: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2009.05.007>
56. Jurca AD, Galea-Holhos LB, Jurca AA, et al. Wolfram Syndrome Type I Case Report and Review-Focus on Early Diagnosis and Genetic Variants. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(7). doi: 10.3390/medicina60071064
57. Carelli V, Carbonelli M, de Coo IF, et al. International Consensus Statement on the Clinical and Therapeutic Management of Leber Hereditary Optic Neuropathy. *J Neuroophthalmol*. 2017;37(4):371-381. doi: 10.1097/wno.0000000000000570
58. Mishra R, Chen BS, Richa P, et al. Wolfram syndrome: new pathophysiological insights and therapeutic strategies. *Ther Adv Rare Dis*. 2021;2:26330040211039518. doi: 10.1177/26330040211039518
59. Romagnoli M, La Morgia C, Carbonelli M, et al. Idebenone increases chance of stabilization/recovery of visual acuity in OPA1-dominant optic atrophy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(4):590-594. doi: 10.1002/acn3.51026
60. Bababeygy SR, Wang MY, Khaderi KR, et al. Visual Improvement With the Use of Idebenone in the Treatment of Wolfram Syndrome. *J Neuroophthalmol*. 2012;32(4):386-389. doi: 10.1097/WNO.0b013e318273c102
61. Agência Europeia do Medicamento. Raxone: Resumo do Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR), 2015 [Online] Disponível em https://www.ema.europa.eu/pt/documents/overview/raxone-epar-summary-public_pt.pdf [acedido em 30 de março de 2025]
62. Schlatter J, Bourguignon E, Majoul E, et al. Stability study of oral pediatric idebenone suspensions. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2017;22(2):296-299. doi: 10.1080/10837450.2016.1231811
63. Nasser L, Rozycka M, Gomez Rendon G, et al. Real-life results of switching from preserved to preservative-free artificial tears containing hyaluronate in patients with dry eye disease. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:1519-1525. doi: 10.2147/opth.S160053
64. Walsh K, Jones L. The use of preservatives in dry eye drops. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:1409-1425. doi: 10.2147/opth.S211611
65. Rasmussen C, Mikha KN, Alnoor UMK, et al. [Toxic preservatives in artificial tears]. *Ugeskr Laeger*. 2025;187(15). doi: 10.61409/v11240799
66. Lawrence J. Multidisciplinary panel of experts agree on best treatment of dry eye conditions in community pharmacy. *The Pharmaceutical Journal*. 2016. doi: 10.1211/PJ.2016.20201187
67. Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. *The Ocular Surface*. 2017;15(3):366-403. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.03.006>
68. Stevenson W, Chauhan SK, Dana R. Dry eye disease: an immune-mediated ocular surface disorder. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(1):90-100. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.364
69. Mikha KN, Rasmussen C, Ahrensberg SNG, et al. Can the choice of artificial tears harm patients? A narrative review with an overview of the Nordic market. *Acta Ophthalmol*. 2025;103(5):586-608. doi: 10.1111/aos.17455
70. Montmeat D, Thouvenin A, Rasamison R, et al. Physicochemical Properties and Rheological Behavior of Artificial Tears for Dry Eye Syndrome. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2025. doi: 10.1177/10807683251364169
71. Pucker AD, Ng SM, Nichols JJ. Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2(2):Cd009729. doi: 10.1002/14651858.CD009729.pub2
72. Akpek EK, Amescua G, Farid M, et al. Dry Eye Syndrome Preferred Practice Pattern. *Ophthalmology*. 2019;126(1):P286-P334. doi: 10.1016/j.opthta.2018.10.023
73. Simon L, Murillo BA, Sabater AL. A comprehensive update on over the counter artificial tears. *Curr Opin Ophthalmol*. 2025;36(1):76-82. doi: 10.1097/icu.0000000000001109

74. Sheppard J, Shen Lee B, Periman LM. Dry eye disease: identification and therapeutic strategies for primary care clinicians and clinical specialists. *Annals of Medicine*. 2023;55(1):241-252. doi: 10.1080/07853890.2022.2157477
75. Kathuria A, Shamloo K, Jhanji V, et al. Categorization of Marketed Artificial Tear Formulations Based on Their Ingredients: A Rational Approach for Their Use. *J Clin Med*. 2021;10(6). doi: 10.3390/jcm10061289
76. Madden KEaL. Recommending dry eye treatments in community pharmacy. *The Pharmaceutical Journal*. 2016. doi: 10.1211/PJ.2016.20201430
77. Zhang H, Wu H, Yang J, et al. Sodium perbarate and benzalkonium chloride induce DNA damage in Chang conjunctival epithelial cells. *Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2017;36(4):336-342. doi: 10.1080/15569527.2017.1291664
78. Pauly A, Meloni M, Brignole-Baudouin F, et al. Multiple endpoint analysis of the 3D-reconstituted corneal epithelium after treatment with benzalkonium chloride: early detection of toxic damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(4):1644-1652. doi: 10.1167/iovs.08-2992
79. Kahook MY, Rapuano CJ, Messmer EM, et al. Preservatives and ocular surface disease: A review. *The Ocular Surface*. 2024;34:213-224. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2024.08.001>
80. Debbasch C, Brignole F, Pisella PJ, et al. Quaternary ammoniums and other preservatives' contribution in oxidative stress and apoptosis on Chang conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(3):642-652. doi:
81. Noecker R. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. *Adv Ther*. 2001;18(5):205-215. doi: 10.1007/BF02853166
82. Schrage N, Frentz M, Spoeler F. The Ex Vivo Eye Irritation Test (EVEIT) in evaluation of artificial tears: Purite-preserved versus unpreserved eye drops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250(9):1333-1340. doi: 10.1007/s00417-012-1999-3
83. Dutescu RM, Panfil C, Schrage N. Comparison of the effects of various lubricant eye drops on the in vitro rabbit corneal healing and toxicity. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2017;69(3):123-129. doi: <https://doi.org/10.1016/j.etp.2016.12.002>
84. Jones L, Downie LE, Korb D, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *The Ocular Surface*. 2017;15(3):575-628. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.006>
85. Coroi MC, Bungau S, Tit M. Preservatives from the eye drops and the ocular surface. *Rom J Ophthalmol*. 2015;59(1):2-5. doi:
86. Huerth KA, Hassan S, Callender VD. Therapeutic Insights in Melasma and Hyperpigmentation Management. *J Drugs Dermatol*. 2019;18(8):718-729. doi:
87. Kumari B, Dixit AK. Efficacy of formulations for treating hyperpigmentation: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Dermatological Research*. 2025;317(1):379. doi: 10.1007/s00403-025-03872-1
88. Ortonne J-P, Bissett DL. Latest Insights into Skin Hyperpigmentation. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. 2008;13(1):10-14. doi: 10.1038/jidsymp.2008.7
89. Grimes PE, Yamada N, Bhawan J. Light Microscopic, Immunohistochemical, and Ultrastructural Alterations in Patients with Melasma. *The American Journal of Dermatopathology*. 2005;27(2):96-101. doi: 10.1097/01.dad.0000154419.18653.2e
90. González-Molina V, Martí-Pineda A, González N. Topical Treatments for Melasma and Their Mechanism of Action. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2022;15(5):19-28. doi:
91. Ordem dos Farmacêuticos. O que são medicamentos manipulados?, 2024 [Online]. Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/detalhes.php?id=3323> [acedido em 28 de julho de 2025]
92. Infarmed. Medicamentos manipulados, 2016 [Online]. Disponível em <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados> [acedido em 28 de julho de 2025]
93. Rocio J, Pittet JC, Sachdev M, et al. Evaluation of the Efficacy of a Serum Containing Niacinamide, Tranexamic Acid, Vitamin C, and Hydroxy Acid Compared to 4% Hydroquinone in the Management of Melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2025;24(3):e70097. doi: 10.1111/jocd.70097

94. Yasnova N, Sirait SP, Rahmayunita G. The effectiveness and safety of 3% tranexamic acid cream vs. 4% hydroquinone cream for mixed-type melasma in skin of color: a double-blind, split-face, randomized controlled trial. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2024;33(2):83-88. doi: 10.15570/actaapa.2024.16
95. Phasha V, Senabe J, Ndzotoyi P, et al. Review on the Use of Kojic Acid—A Skin-Lightening Ingredient. *Cosmetics.* 2022;9(3):64. doi:
96. Rachmin I, Ostrowski SM, Weng QY, et al. Topical treatment strategies to manipulate human skin pigmentation. *Adv Drug Deliv Rev.* 2020;153:65-71. doi: 10.1016/j.addr.2020.02.002
97. Hu H, Zhou P, Yao H, et al. Efficacy and Safety of Generic Fluocinolone Acetonide, Hydroquinone, and Tretinoin Cream Compared With TRI-LUMA for the Treatment of Moderate-To-Severe Melasma in Chinese Patients: A Randomized, Single-Center, Placebo-Controlled Trial. *J Cosmet Dermatol.* 2025;24(5):e70205. doi: 10.1111/jocd.70205
98. Na JI, Choi SY, Yang SH, et al. Effect of tranexamic acid on melasma: a clinical trial with histological evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(8):1035-1039. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04464.x>
99. Fagron. Nourivan™ Antiox, 2025 [Online]. Disponível em <https://br.fagron.com/products/nourivan/> [acedido em 28 de julho de 2025]
100. Anh NH, Kim SJ, Long NP, et al. Ginger on Human Health: A Comprehensive Systematic Review of 109 Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2020;12(1). doi: 10.3390/nu12010157
101. Nikkhah Bodagh M, Maleki I, Hekmatdoost A. Ginger in gastrointestinal disorders: A systematic review of clinical trials. *Food Sci Nutr.* 2019;7(1):96-108. doi: 10.1002/fsn3.807
102. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. Suplementos Alimentares, 2025 [Online]. Disponível em <https://www.dgav.pt/alimentos/conteudo/generos-alimenticios/regras-especificas-por-tipo-de-alimentos/suplementos-alimentares/> [acedido em 1 de agosto de 2025].
103. Ordem dos Farmacêuticos. Suplementos alimentares e produtos à base de plantas – o que devo saber?, 2023 [Online]. Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/suplementos-alimentares-e-produtos-a-base-de-plantas-o-que-devo-saber/> [acedido em 1 de agosto de 2025].
104. Modi M, Modi K. Ginger Root. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.; 2025.
105. Komolafe K, Komolafe TR, Crown OO, et al. Natural Products in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease: Mechanisms, Efficacy, and Future Directions. *Nutrients.* 2025;17(6). doi: 10.3390/nu17061069
106. Pázmándi K, Szöllősi AG, Fekete T. The "root" causes behind the anti-inflammatory actions of ginger compounds in immune cells. *Front Immunol.* 2024;15:1400956. doi: 10.3389/fimmu.2024.1400956
107. Aregawi LG, Zoltan C. Ginger's nutritional implication on gastrointestinal health. *Clinical Nutrition Open Science.* 2025;61:1-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nutos.2025.02.008>
108. Syed ZA, Fahim A, Safdar M, et al. Role of Ginger in management of nausea among patients receiving chemotherapy. *Pak J Med Sci.* 2024;40(9):2036-2040. doi: 10.12669/pjms.40.9.8739
109. Aregawi LG, Shokrolahi M, Gebremeskel TG, et al. The Effect of Ginger Supplementation on the Improvement of Dyspeptic Symptoms in Patients With Functional Dyspepsia. *Cureus.* 2023;15(9):e46061. doi: 10.7759/cureus.46061
110. Giacosa A, Guido D, Grassi M, et al. The Effect of Ginger (*Zingiber officinalis*) and Artichoke (*Cynara cardunculus*) Extract Supplementation on Functional Dyspepsia: A Randomised, Double-Blind, and Placebo-Controlled Clinical Trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:915087. doi: 10.1155/2015/915087
111. Aregawi LG, Zoltan C. Evaluation of Adverse Effects and Tolerability of Dietary Ginger Supplementation in Patients With Functional Dyspepsia. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2025;102:100792. doi: 10.1016/j.curtheres.2025.100792
112. Sharifzadeh F, Kashanian M, Koohpayehzadeh J, et al. A comparison between the effects of ginger, pyridoxine (vitamin B6) and placebo for the treatment of the first trimester nausea and

- vomiting of pregnancy (NVP). *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(19):2509-2514. doi: 10.1080/14767058.2017.1344965
113. Di Pierro F, Giovannone M, Saponara M, et al. Effectiveness of a nutraceutical supplement containing highly standardized perilla and ginger extracts in patients with functional dyspepsia. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2020;66(1):35-40. doi: 10.23736/s1121-421x.19.02650-3
 114. Ebrahimzadeh Attari V, Somi MH, Asghari Jafarabadi M, et al. The Gastro-protective Effect of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) in *Helicobacter pylori* Positive Functional Dyspepsia. *Adv Pharm Bull.* 2019;9(2):321-324. doi: 10.15171/apb.2019.038
 115. Abdul Rani AN, Gaurav A, Lee VS, et al. Insights into biological activities profile of gingerols and shogaols for potential pharmacological applications. *Archives of Pharmacal Research.* 2025;48(7):638-675. doi: 10.1007/s12272-025-01559-9
 116. Kim J, Ha J, Kim S, et al. Impact of Ginger on Gut Microbiota Composition and Function in a *Bacteroides*-Dominant Enterotype. *J Microbiol Biotechnol.* 2025;35:e2503032. doi: 10.4014/jmb.2503.03032
 117. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):43. doi: 10.1038/s41572-018-0041-4
 118. Sehrawat M, Madhusudhan SK, Bakkappa SD, et al. Study to Compare the Efficacy and Cost-Effectiveness of Various Disease Modifying Drugs in the Management of Multiple Sclerosis in India- An Observational Study. *Ann Indian Acad Neurol.* 2023;26(6):895-901. doi: 10.4103/aian.aian_467_23
 119. Li KH, Kaker M, Lau J, et al. The landscape of real-world evidence of rituximab utilization and clinical outcomes in patients with cancer, rheumatoid arthritis, and multiple sclerosis: A scoping review. *J Manag Care Spec Pharm.* 2024;30(5):480-489. doi: 10.18553/jmcp.2024.30.5.480
 120. Alping P. Disease-modifying therapies in multiple sclerosis: A focused review of rituximab. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2023;133(5):550-564. doi: <https://doi.org/10.1111/bcpt.13932>
 121. Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler.* 2020;26(14):1816-1821. doi: 10.1177/1352458520970841
 122. Wang LY, Wang WF, Hui SY, et al. Emerging epidemiological trends of multiple sclerosis among adults aged 20-54 years, 1990-2021, with projections to 2035: a systematic analysis for the global burden of disease study 2021. *Front Neurol.* 2025;16:1616245. doi: 10.3389/fneur.2025.1616245
 123. Lassmann H. Pathogenic Mechanisms Associated With Different Clinical Courses of Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2018;9:3116. doi: 10.3389/fimmu.2018.03116
 124. Iwanowski P, Losy J. Immunological differences between classical phenotypes of multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2015;349(1):10-14. doi: 10.1016/j.jns.2014.12.035
 125. Reidy M, Khan M, Mills EA, et al. New Frontiers in Multiple Sclerosis Treatment: From Targeting Costimulatory Molecules to Bispecific Antibodies. *Int J Mol Sci.* 2025;26(8). doi: 10.3390/ijms26083880
 126. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol.* 2019;26(1):27-40. doi: <https://doi.org/10.1111/ene.13819>
 127. Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron.* 2018;97(4):742-768. doi: 10.1016/j.neuron.2018.01.021
 128. Sun X, Zhang F, Wang L, et al. Immunological microenvironment and targeted therapeutics in multiple sclerosis: new insights in crosstalk between immune niches and CNS. *Front Immunol.* 2025;Volume 16 - 2025. doi: 10.3389/fimmu.2025.1604987
 129. Lucas RM, Byrne SN, Correale J, et al. Ultraviolet radiation, vitamin D and multiple sclerosis. *Neurodegener Dis Manag.* 2015;5(5):413-424. doi: 10.2217/nmt.15.33
 130. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology.* 2017;13(1):25-36. doi: 10.1038/nrneurol.2016.187

131. Wingerchuk DM. Smoking: effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012;5(1):13-22. doi: 10.1177/1756285611425694
132. Hollenbach JA, Oksenberg JR. The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015;64:13-25. doi: 10.1016/j.jaut.2015.06.010
133. Dendrou CA, Fugger L. Immunomodulation in multiple sclerosis: promises and pitfalls. *Curr Opin Immunol*. 2017;49:37-43. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.08.013>
134. Trapp BD, Nave K-A. Multiple Sclerosis: An Immune or Neurodegenerative Disorder? *Annual Review of Neuroscience*. 2008;31(Volume 31, 2008):247-269. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.30.051606.094313>
135. Höftberger R, Aboul-Enein F, Brueck W, et al. Expression of major histocompatibility complex class I molecules on the different cell types in multiple sclerosis lesions. *Brain Pathol*. 2004;14(1):43-50. doi: 10.1111/j.1750-3639.2004.tb00496.x
136. Correale J, Gaitán MI, Ysraelit MC, et al. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain*. 2016;140(3):527-546. doi: 10.1093/brain/aww258
137. Lassmann H. Pathology and disease mechanisms in different stages of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2013;333(1):1-4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.05.010>
138. Iwanowski P, Losy J. Immunological differences between classical phenotypes of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2015;349(1-2):10-14. doi: 10.1016/j.jns.2014.12.035
139. Comi G, Bar-Or A, Lassmann H, et al. Role of B Cells in Multiple Sclerosis and Related Disorders. *Ann Neurol*. 2021;89(1):13-23. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.25927>
140. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, et al. Multiple sclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4(1):43. doi: 10.1038/s41572-018-0041-4
141. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*. 2009;132(Pt 5):1175-1189. doi: 10.1093/brain/awp070
142. Brancati S, Gozzo L, Longo L, et al. Rituximab in Multiple Sclerosis: Are We Ready for Regulatory Approval? *Front Immunol*. 2021;12:661882. doi: 10.3389/fimmu.2021.661882
143. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. Utilização de medicamentos para o tratamento da esclerose múltipla, 2024 [Online]. Disponível em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1816213/4.4+Orienta%C3%A7%C3%A3o+CNFT%3A+Esclerose+M%C3%BAltipla/243a322e-2473-4bcd-ba43-71a8b317beba> [acedido em 11 de abril de 2025].
144. Piehl F, Alping P, Virtanen S, et al. COMBAT-MS: A Population-Based Observational Cohort Study Addressing the Benefit–Risk Balance of Multiple Sclerosis Therapies Compared with Rituximab. *Ann Neurol*. 2024;96(4):678-693. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.27012>
145. Alping P, Neovius M, Piehl F, et al. Real-World Healthcare Cost Savings and Reduced Relapse Rate with Off-Label Rituximab versus Disease-Modifying Treatments Approved for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: A Nationwide Cost-Effectiveness Study. *Ann Neurol*. 2024;95(6):1099-1111. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.26914>
146. Storz U. Rituximab: how approval history is reflected by a corresponding patent filing strategy. *MABs*. 2014;6(4):820-837. doi: 10.4161/mabs.29105
147. Ochs J, Nissimov N, Torke S, et al. Proinflammatory CD20(+) T cells contribute to CNS-directed autoimmunity. *Sci Transl Med*. 2022;14(638):eabi4632. doi: 10.1126/scitranslmed.abi4632
148. Schuh E, Berer K, Mulazzani M, et al. Features of Human CD3+CD20+ T Cells. *J Immunol*. 2016;197(4):1111-1117. doi: 10.4049/jimmunol.1600089
149. European Medicines Agency. Resumo das características do medicamento- MabThera, 2017 [Online]. Disponível em https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170516137895/anx_137895_pt.pdf [acedido em 22 de março de 2025].
150. Glennie MJ, French RR, Cragg MS, et al. Mechanisms of killing by anti-CD20 monoclonal antibodies. *Molecular Immunology*. 2007;44(16):3823-3837. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2007.06.151>

151. Techa-angkoon P, Siritho S, Tisavipat N, et al. Current evidence of rituximab in the treatment of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2023;75. doi: 10.1016/j.msard.2023.104729
152. Golay J, Semenzato G, Rambaldi A, et al. Lessons for the clinic from rituximab pharmacokinetics and pharmacodynamics. *MAbs*. 2013;5(6):826-837. doi: 10.4161/mabs.26008
153. Wang SY, Racila E, Taylor RP, et al. NK-cell activation and antibody-dependent cellular cytotoxicity induced by rituximab-coated target cells is inhibited by the C3b component of complement. *Blood*. 2008;111(3):1456-1463. doi: 10.1182/blood-2007-02-074716
154. Deans JP, Li H, Polyak MJ. CD20-mediated apoptosis: signalling through lipid rafts. *Immunology*. 2002;107(2):176-182. doi: 10.1046/j.1365-2567.2002.01495.x
155. Ivanov A, Beers SA, Walshe CA, et al. Monoclonal antibodies directed to CD20 and HLA-DR can elicit homotypic adhesion followed by lysosome-mediated cell death in human lymphoma and leukemia cells. *J Clin Invest*. 2009;119(8):2143-2159. doi: 10.1172/jci37884
156. Mostkowska A, Rousseau G, Raynal NJ-M. Repurposing of rituximab biosimilars to treat B cell mediated autoimmune diseases. *The FASEB Journal*. 2024;38(5):e23536. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.202302259RR>
157. Aronson JK, Ferner RE. Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(12):2615-2625. doi: 10.1111/bcp.13394
158. Sweileh WM. Global research publications on systemic use of off-label and unlicensed drugs: A bibliometric analysis (1990–2020). *Int J Risk Saf Med*. 2022;33(1):77-89. doi: 10.3233/jrs-210012
159. Day RO. Ongoing challenges of off-label prescribing. *Aust Prescr*. 2023;46(4):86-89. doi: 10.18773/austprescr.2023.022
160. Barnas JL, Looney RJ, Anolik JH. B cell targeted therapies in autoimmune disease. *Curr Opin Immunol*. 2019;61:92-99. doi: 10.1016/j.coi.2019.09.004
161. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, et al. A Systematic Review of the Off-Label Use of Biological Therapies in Systemic Autoimmune Diseases. *Medicine*. 2008;87(6):345-364. doi: 10.1097/MD.0b013e318190f170
162. Nabizadeh F, Ahmadabad MA, Mohamadi M, et al. Efficacy and safety of rituximab in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Belg*. 2023;123(6):2115-2127. doi: 10.1007/s13760-023-02329-4
163. Tian X, Chen C, Ma L, et al. Efficacy and safety of rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neuroimmunology*. 2020;347. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577317
164. Ghajarzadeh M, Azimi A, Valizadeh Z, et al. Efficacy and safety of rituximab in treating patients with multiple sclerosis (MS): A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2020;19(8):102585. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102585>
165. Zhao D, Zhao C, Lu J, et al. Efficacy and safety of repeated low-dose rituximab therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: A retrospective case series study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2023;70. doi: 10.1016/j.msard.2023.104518
166. Filippini G, Kruja J, Del Giovane C. Rituximab for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025;3(3):Cd013874. doi: 10.1002/14651858.CD013874.pub3
167. Wu X, Wang S, Xue T, et al. Disease-modifying therapy in progressive multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Neurol*. 2024;15:1295770. doi: 10.3389/fneur.2024.1295770
168. Khandait PD, Rohatgi S, Nirhale SP, et al. Rituximab Therapy for Immune-Mediated Neurological Diseases: Our Experience at a Tertiary Care Centre. *Cureus*. 2024;16(6):e62227. doi: 10.7759/cureus.62227
169. Baker D, Kang AS, Giovannoni G, et al. Neutropenia following immune-depletion, notably CD20 targeting, therapies in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2024;82. doi: 10.1016/j.msard.2023.105400

170. Karłowicz JR, Klakegg M, Aarseth JH, et al. Predictors of hospitalization due to infection in rituximab-treated MS patients. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2023;71. doi: 10.1016/j.msard.2023.104556
171. Cotchett KR, Dittel BN, Obeidat AZ. Comparison of the Efficacy and Safety of Anti-CD20 B Cells Depleting Drugs in Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2021;49. doi: 10.1016/j.msard.2021.102787
172. Torgauten HM, Myhr KM, Wergeland S, et al. Safety and efficacy of rituximab as first- and second line treatment in multiple sclerosis - A cohort study. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2021;7(1):2055217320973049. doi: 10.1177/2055217320973049
173. Siddiqui MK, Singh B, Attri S, et al. Use of rituximab in adults with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic literature review. *Curr Med Res Opin*. 2020;36(5):809-826. doi: 10.1080/03007995.2020.1739009
174. Liu X, Zhang J, Wang S. Global, regional, and national burden of infertility attributable to PCOS, 1990–2019. *Hum Reprod*. 2023;39(1):108-118. doi: 10.1093/humrep/dead241
175. World Health Organization. Infertility, 2024 [Online]. Disponível em <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility> [acedido em 6 de agosto de 2025].
176. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(10):2447-2469. doi: 10.1210/clinem/dgad463
177. Salari N, Nankali A, Ghanbari A, et al. Global prevalence of polycystic ovary syndrome in women worldwide: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2024;310(3):1303-1314. doi: 10.1007/s00404-024-07607-x
178. Stener-Victorin E, Teede H, Norman RJ, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*. 2024;10(1):27. doi: 10.1038/s41572-024-00511-3
179. World Health Organization. Infertility prevalence estimates, 1990–2021, 2023 [Online]. Disponível em <https://www.who.int/publications/i/item/978920068315> [acedido em 6 de agosto de 2025].
180. Saleem Azam S, Vasudevan S, Saqib Bukhari W, et al. Reproductive Endocrine Disorders: A Comprehensive Guide to the Diagnosis and Management of Infertility, Polycystic Ovary Syndrome, and Endometriosis. *Cureus*. 2025;17(1):e78222. doi: 10.7759/cureus.78222
181. Potiris A, Moustakli E, Migka F, et al. Scoping Review of Letrozole in Assisted Reproductive Cycles: Efficacy and Outcomes Across Infertility Causes. *Healthcare (Basel)*. 2025;13(13). doi: 10.3390/healthcare13131486
182. Phillips K, Olanrewaju RA, Omole F. Infertility: Evaluation and Management. *Am Fam Physician*. 2023;107(6):623-630. doi:
183. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA*. 2021;326(1):65-76. doi: 10.1001/jama.2021.4788
184. Walker MH, Tobler KJ. Female Infertility. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
185. Balen AH, Tamblyn J, Skorupskaite K, et al. A comprehensive review of the new FIGO classification of ovulatory disorders. *Hum Reprod Update*. 2024;30(3):355-382. doi: 10.1093/humupd/dmae003
186. Quaas AM, Legro RS. Pharmacology of medications used for ovarian stimulation. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019;33(1):21-33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.10.002>
187. Thiagarajan DK, Basit H, Jeanmonod R. Physiology, Menstrual Cycle. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
188. Holesh JE, Bass AN, Lord M. Physiology, Ovulation. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
189. Reed BG, Carr BR. The Normal Menstrual Cycle and the Control of Ovulation. In: Feingold KR, Ahmed SF, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000.

190. Naz S, Amerjee A. 19 - Management of subfertility in polycystic ovary syndrome. In: Rehman R, Sheikh A, editors. Polycystic Ovary Syndrome. New Delhi: Elsevier; 2024. p. 141-160. 978-0-323-87932-3: 978-0-323-87932-3
191. Itriyeva K. The normal menstrual cycle. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2022;52(5):101183. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2022.101183>
192. Bouchard T, Yong P, Doyle-Baker P. Establishing a Gold Standard for Quantitative Menstrual Cycle Monitoring. *Medicina*. 2023;59(9):1513. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina59091513>
193. Shukla A, Rasquin LI, Anastasopoulou C. Polycystic Ovarian Syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
194. Su P, Chen C, Sun Y. Physiopathology of polycystic ovary syndrome in endocrinology, metabolism and inflammation. *Journal of Ovarian Research*. 2025;18(1):34. doi: 10.1186/s13048-025-01621-6
195. Rudnicka E, Suchta K, Grymowicz M, et al. Chronic Low Grade Inflammation in Pathogenesis of PCOS. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7). doi: 10.3390/ijms22073789
196. Stańczak NA, Grywalska E, Dudzińska E. The latest reports and treatment methods on polycystic ovary syndrome. *Ann Med*. 2024;56(1):2357737. doi: 10.1080/07853890.2024.2357737
197. Azhary JMK, Harada M, Takahashi N, et al. Endoplasmic Reticulum Stress Activated by Androgen Enhances Apoptosis of Granulosa Cells via Induction of Death Receptor 5 in PCOS. *Endocrinology*. 2018;160(1):119-132. doi: 10.1210/en.2018-00675
198. Cochran L, Nadolny R, Garcia K, et al. Available Treatments and Adjunctive Therapies for Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) Patients of Reproductive Age: A Scoping Review. *Cureus*. 2024;16(9):e70501. doi: 10.7759/cureus.70501
199. Collée J, Mawet M, Tebache L, et al. Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments. *Gynecol Endocrinol*. 2021;37(10):869-874. doi: 10.1080/09513590.2021.1958310
200. Eskandar K, Oliveira JA, Ribeiro SA, et al. Letrozole and clomiphene versus letrozole alone for ovulation induction in women with PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2025;47. doi: 10.61622/rbgo/2025rbgo21
201. Gadalla MA, Huang S, Wang R, et al. Effect of clomiphene citrate on endometrial thickness, ovulation, pregnancy and live birth in anovulatory women: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(1):64-76. doi: 10.1002/uog.18933
202. Abu-Zaid A, Gari A, Sabban H, et al. Comparison of Letrozole and Clomiphene Citrate in Pregnancy Outcomes in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Reprod Sci*. 2024;31(4):883-905. doi: 10.1007/s43032-023-01404-8
203. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018;110(3):364-379. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.004
204. Etrusco A, D'Amato A, Agrifoglio V, et al. Does the use of letrozole in infertility treatment increase the risk of foetal malformations? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2025;312:114531. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2025.114531>
205. Kaltsas A, Efthimiou A, Roidos C, et al. Letrozole at the Crossroads of Efficacy and Fetal Safety in Ovulation Induction: A Narrative Review. *Biomedicines*. 2025;13(9):2051. doi:
206. Mukherjee AG, Wanjari UR, Nagarajan D, et al. Letrozole: Pharmacology, toxicity and potential therapeutic effects. *Life Sciences*. 2022;310:121074. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121074>
207. Infarmed. Resumo das características do medicamento - Femara, 2021 [Online]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> [acedido em 10 de agosto de 2025].
208. Bülow N, Macklon N. The role of letrozole in in vitro fertilization treatment: new remedy or old mirage? *Fertility and Sterility*. 2025;123(1):41-49. doi: 10.1016/j.fertnstert.2024.10.040

209. Kasuga-Yamashita F, Baba T, Nagao S, et al. Letrozole increases preantral follicle growth and decreases estradiol production without impairing follicle survival. *Journal of Ovarian Research*. 2022;15(1):136. doi: 10.1186/s13048-022-01073-2
210. Sun Y, Wang J, Chen G. Effect of letrozole doses on clinical pregnancy rates in polycystic ovary syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2025;41(1):2504977. doi: 10.1080/09513590.2025.2504977
211. Tsiami AP, Goulis DG, Sotiriadis AI, et al. Higher ovulation rate with letrozole as compared with clomiphene citrate in infertile women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hormones*. 2021;20(3):449-461. doi: 10.1007/s42000-021-00289-z
212. Timmons D, Montrieff T, Koyfman A, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: A review for emergency clinicians. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2019;37(8):1577-1584. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.05.018>
213. Wang B, Lin H, Xia R, et al. Evaluation of birth outcomes, congenital anomalies and neonatal complications of singletons born to infertile women treated with letrozole: A retrospective cohort study. *Exp Ther Med*. 2024;28(2):307. doi: 10.3892/etm.2024.12596
214. Tatsumi T, Jwa SC, Kuwahara A, et al. No increased risk of major congenital anomalies or adverse pregnancy or neonatal outcomes following letrozole use in assisted reproductive technology. *Hum Reprod*. 2017;32(1):125-132. doi: 10.1093/humrep/dew280
215. Infarmed. Resumo das características do medicamento - Dufine, 2021 [Online]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> [acedido em 10 de agosto de 2025].
216. Mahoney A, D'Angelo A. Treatment Options for Managing Anovulation in Women with PCOS: An Extensive Literature Review of Evidence-Based Recommendations for Future Directions. *Life (Basel)*. 2025;15(6). doi: 10.3390/life15060863
217. Baradwan S, Al-Shalhoub F, Alshahrani MS, et al. Effects of letrozole alone or in combination with gonadotropins on ovulation induction and clinical pregnancy in women with polycystic ovarian syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hormones*. 2024;23(3):497-508. doi: 10.1007/s42000-024-00531-4
218. Use of exogenous gonadotropins for ovulation induction in anovulatory women: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2020;113(1):66-70. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.020
219. Weiss NS, Kostova EB, Mol BWJ, et al. Gonadotropins for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025(4). doi: 10.1002/14651858.CD010290.pub4

Anexos

Anexo 1. Resumen - Comunicação científica (e-Poster) “Seguimiento a largo plazo de rituximab off-label en un entorno de práctica clínica real”

TÍTULO: SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DE RITUXIMAB OFF-LABEL EN UN ENTORNO DE PRÁCTICA CLÍNICA REAL

AUTORES: ESCOBAR HERNÁNDEZ, L; PADILLA LÓPEZ, AM; COELHO PACHECO, AS; FERNÁNDEZ MEGÍA, MJ; CORREA BALLESTER, M; VÁZQUEZ POLO, A; LÓPEZ BRIZ, E; POVEDA ANDRÉS, JL

OBJETIVOS:

El rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 que se utiliza en indicaciones no recogidas en ficha técnica relacionadas con patologías inmunomediadas, principalmente en pacientes refractarios a tratamientos de primera línea o con variantes agresivas. La falta de ensayos clínicos pivótales en un entorno de uso prolongado podría estar asociado a un perfil de efectos adversos no identificado. El objetivo de este estudio es describir la utilización off-label del rituximab, su seguridad a largo plazo y los motivos de interrupción del tratamiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en pacientes con patologías de afectación inmunológica en las áreas de neurología, medicina interna y reumatología en tratamiento con rituximab off-label en un hospital terciario entre junio-2006 y diciembre-2024. Se incluyeron todos los pacientes que recibieron rituximab durante un periodo mínimo de cinco años. Las variables recogidas incluyeron: sexo, edad, diagnóstico, fecha de inicio del tratamiento, fecha de última administración, dosis acumulada y motivo de interrupción del tratamiento. Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar (DE) y las cualitativas como número y porcentaje.

RESULTADOS:

De un total de 669 pacientes, 155 continuaron el tratamiento durante al menos 5 años [edad media 44 (DE:13) años; 72,9 % mujeres; duración media 7,7 (DE: 2,4) años]. Diagnósticos más frecuentes:

- Esclerosis múltiple (EM) 68,39% (n=106); duración media 8 (DE:2,31) años; dosis media acumulada 10.206 (DE: 3.445) mg; interrupción del tratamiento 36,8% (n=39); motivos interrupción: control clínico/desescalado 4,71% (n=5), fracaso terapéutico 7,55% (n=8), seguridad 15,1% [inmunosupresión 6,60% (n=7), embarazo 0,94% (n=1), neoplasia 3,77% (n=4), comorbilidades 2,83% (n=3), trastorno de coagulación 0,94% (n=1)], pérdida de seguimiento 5,66% (n=6), entrada en ensayo clínico 1,89% (n=2), éxitus 1,89% (n=2).
- Neuromielitis óptica 10,97% (n=17); duración media 8 (DE:2,42) años; dosis media acumulada 10.358 (DE:4.920) mg; interrupción del tratamiento 47,1% (n=8); motivos interrupción: control clínico/desescalado 5,88% (n=1), fracaso terapéutico 11,76% (n=2), seguridad 29,4% [inmunosupresión 23,52% (n=4), embarazo 5,88% (n=1)].

- Vasculitis 5,16% (n=8); duración media 7 (DE:1,85) años; dosis media acumulada 10.244 (DE:4.007) mg; interrupción del tratamiento 37,5% (n=3) por control clínico/desescalado.
- Lupus eritematoso sistémico 4,52% (n=7); duración media 7 (DE:2,98) años; dosis media acumulada 13.671 (DE:15.048) mg; interrupción del tratamiento 57,14% (n=4); motivos de interrupción: control clínico/desescalado 28,57% (n=2), fracaso terapéutico 14,29% (n=1), seguridad por inmunosupresión 14,29% (n=1).
- Miastenia grave 2,58% (n=4); duración media 9 (DE:4,34) años; dosis media acumulada 10.650 (DE:9.053) mg; interrupción del tratamiento 25% (n=1) por entrada a ensayo clínico.

CONCLUSIONES:

El rituximab off-label se empleó principalmente en EM y neuromielitis óptica. La duración media del tratamiento fue similar entre patologías, con dosis acumuladas elevadas y duración semejantes. Las causas más frecuentes de interrupción fueron la aparición de efectos adversos y el fracaso terapéutico, con diferencias entre enfermedades. Todos los problemas de seguridad estaban recogidos en ficha técnica, destacando los problemas de inmunosupresión. Son necesarios más estudios para evaluar la seguridad y la respuesta al tratamiento a largo plazo.

Olho Seco e Lágrimas Artificiais: Implicações da presença de conservantes

- **Síndrome do olho seco:** condição multifatorial da superfície ocular caracterizada pela perda da homeostase do filme lacrimal
- **Sintomas:** sensação de corpo estranho, ardor, irritação, hiperemia conjuntival, visão turva que melhora com lacrimejo reflexo.
- **Sinais de alerta:** dor, xerostomia, hiperemia associada ao uso de lentes de contacto, fotofobia, perda de visão

 **TRATAMENTO SINTOMÁTICO:**

Lágrimas artificiais: mimetizam a lágrima natural, contribuindo para o conforto ocular.

 **CONSERVANTES:**

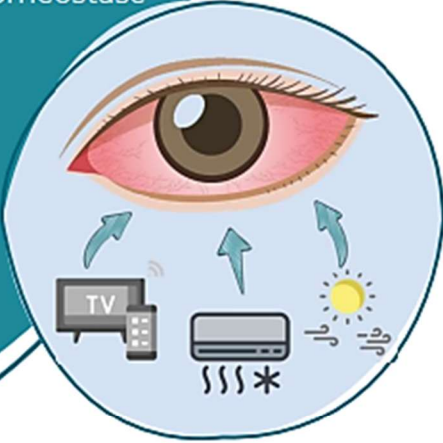
Garantem a esterilidade da formulação em frascos multidose, mas a sua aplicação a longo prazo pode resultar em **efeitos tóxicos cumulativos**. Ex.:

- Cloreto de benzalcónio*
- Cetrimida*
- Poliquatémio-1*
- Perborato de sódio*
- Complexos estabilizados de oxiclono*



OUTROS EXCIPIENTES:

Tampões de fosfato: risco de calcificações na córnea no olho já lesionado



Medidas complementares:

- Pausas durante exposição prolongada a **ecrãs digitais**
- Proteger do **vento** e **sol**
- Evitar **ar seco** e **fumo**

 **ESCOLHA SEGURA**

✓ Priorizar a **avaliação criteriosa** das formulações disponíveis e preferir o aconselhamento de lágrimas artificiais **sem conservantes**, reforçando a promoção da **saúde ocular**

Ana Sofia Pacheco
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Bibliografia:
Gawash A, Simonetti A, Lo DF, et al. Assessing the therapeutic role of trehalose and hyaluronic acid: implications for patient care. *Int Ophthalmol*. 2024;44(1):398. doi: 10.1007/s10792-024-03308-1
Jones L, Downie LE, Korb D, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *The Ocular Surface*. 2017;15(5):575-626. doi: https://doi.org/10.1016/j.tos.2017.05.006
Rasmussen C, Mishra KN, Alnoor UMK, et al. Toxic preservatives in artificial tears. *Usher Laser*. 2025;18(105). doi: 10.6349/usher.10547799



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

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