U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Eva Cardoso Teixeira

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Eva Cardoso Teixeira

Hospital de Whittington
(3 de fevereiro a 25 de abril de 2025)

Farmácia Lemos
(12 de maio a 12 de agosto de 2025)

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

Orientador: Professora Doutora Manuela Morato
Monitor Farmácia Hospitalar: Drª. Alexandra Cardoso
Monitor Farmácia Comunitária: Drª. Maria Idília Oliveira

Outubro de 2025

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 1 de outubro de 2025

Eva Cardoso Teixeira

Resumo

O presente relatório tem como objetivo apresentar as principais atividades desenvolvidas durante o período de estágio curricular, assim como o desenvolvimento de dois temas de interesse científico. O estágio incluiu uma componente de farmácia hospitalar realizada no Hospital de Whittington, em Londres e uma componente de farmácia comunitária realizada na Farmácia Lemos, no Porto.

No âmbito da farmácia hospitalar, adquiri experiência na dispensa de medicação para utentes do hospital, realização de reconciliação terapêutica e validação de diversas prescrições medicamentosas. Entre as principais atividades desenvolvidas destacam-se: aconselhamento de anticoagulantes orais diretos a pacientes a iniciar esta terapêutica, bem como a validação das prescrições associadas; validação de um protocolo de quimioterapia para um paciente com cancro colorretal, com a respetiva análise detalhada do caso clínico; inspeção das salas de armazenamento de medicamentos nas enfermarias, garantindo condições de segurança; revisão do plano terapêutico de pacientes no período pré e pós-operatório.

No contexto da farmácia comunitária, foquei-me, essencialmente, no atendimento e aconselhamento, assim como na promoção de saúde, junto dos utentes. Assim, saliento as atividades centrais deste período de estágio: rastreios de cessação tabágica e identificação de opções terapêuticas seguras durante a gravidez; eficácia e segurança da solução oral de hidrato de cloral a nível pediátrico e por fim, no âmbito do aconselhamento farmacêutico, utilização segura e eficaz da contraceção de emergência.

Neste relatório, desenvolvi o uso de profilaxia antibiótica em infeções urinárias pediátricas com foco nos antimicrobianos, nitrofurantoína e o trimetoprim-sulfametoxazol. Estas que são opções úteis na prática clínica, mas que apresentam algumas limitações e riscos associados pelo que a decisão deve assentar na análise risco-benefício.

Por fim, o segundo tema desenvolvido centrou-se nas principais desregulações metabólicas do antipsicótico olanzapina, nomeadamente a resistência à insulina e o de ganho de peso. Neste tema explorei os mecanismos fisiológicos destas alterações, assim como as consequências e prevalências das mesmas.

Agradecimentos

Em primeiro lugar gostaria de agradecer à Professora Doutora Manuela Morato pela orientação na escrita deste relatório e disponibilidade em esclarecer todas as minhas dúvidas.

Agradeço à Drª Alexandra Cardoso, monitora do meu estágio hospitalar e à Drª Minal Shivaananad, responsável pelo departamento de educação, por todo o acompanhamento.

Um agradecimento em especial a toda a equipa da farmácia do hospital de Whittington por me terem recebido tão bem, terem feito do meio período de mobilidade tão enriquecedor e que me possibilitou muita aprendizagem. Em especial à Drª Anja Ritcher, Drª Mandy, Drª Greta Satori e Drª Claire por todos os ensinamentos. À Técnica Irina por tanta ajuda prestada no contacto com os pacientes, imprescindível para a minha confiança.

Relativamente, ao meu estágio na farmácia comunitária agradeço à Drª Maria Idília Oliveira e Dr. Pedro Oliveira por me terem recebido na farmácia e me dado oportunidade de realizar diversas atividades de forma autónoma. Agradeço à Drª Isabel por todo o acompanhamento, principalmente no atendimento, assim como à Drª Paula, Pedro, Vítor e Sérgio por me ajudarem sempre que necessário.

Gostaria de agradecer à minha família e amigos por me apoiaram ao longo destes anos. Aos meus pais e irmã pelo suporte, compreensão e incentivo e aos meus amigos Mariana e Diogo por tornarem memorável o meu percurso académico.

Um agradecimento especial ao Anderson, pelo carinho, paciência e apoio durante todo este período. Por fim agradeço a todos aqueles que de alguma forma marcaram o meu percurso em ciências farmacêuticas.

Índice geral

Declaração de Integridade ..... **iii**
Resumo ..... **iv**
Agradecimentos ..... **v**
Índice de Tabelas ..... **viii**
Índice de Figuras ..... **viii**
Índice de Anexos ..... **viii**
Lista de abreviaturas ..... **ix**
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular **1**
SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar (Hospital Pharmacy) 1
1- Contextualization of the curricular internship 1
2- Timeline and explanation 2
3- Examples of the developed activities 4
Activity 1: Pharmaceutical counselling for patients initiating direct oral anticoagulants 4
Activity 2: Validation of a chemotherapy protocol prescription for a patient with colon carcinoma 6
Activity 3. Audit of the medicine storage rooms in the hospital wards 7
Activity 4. Surgery Ward – Patient care and management 9
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: Promoção e educação para a saúde através de Rastreios na Farmácia Comunitária 14
Atividade 2: Hidrato de cloral – Manipulado preparado no laboratório 16
Atividade 3. Contraceção de Emergência: Ulipristal Vs Levonorgestrel 18
Parte 2. Temas de desenvolvimento **20**
Tema 1 – Profilaxia Antimicrobiana de Infeções Urinárias Recurrentes em Crianças .. 20
2. Fatores De Risco Para Infeções Urinárias Pediátricas 21
3. Profilaxia Antibiótica 21
4. Fármacos usados na profilaxia de ITU pediátricas 23
4.1Trimetoprim-sulfametoxazol 23
4.2.Nitrofurantoína 24

5. Profilaxia de ITU: Trimetoprim-sulfametoxazol vs Nitrofurantoína 25
6. Conclusão 28
Tema 2 – Desregulaçao metabólica provocada pela olanzapina 30
1. Introdução 30
2. Olanzapina 31
2.1 Mecanismo de Ação 31
2.2 Farmacocinética 31
3. Desregulação metabólica induzida pela olanzapina 32
3.1 Olanzapina e aumento de peso 32
3.2 Resistência à insulina 35
4. Consequências das desregulações metabólicas da olanzapina 38
5. Estratégias para mitigar desregulações metabólicas 38
6. Conclusão 39
Conclusão global 40
Bibliografia 41
Anexos 55

Índice de Tabelas

Table 1. Overview of the Hospital Pharmacy Trainee Programme..... 3
Tabela 2. Atividades desenvolvidas na farmácia comunitária 13

Índice de Figuras

Figura 1. Mecanismos pelos quais a olanzapina provoca aumento de apetite e resistência à insulina. 35
Figura 2. Mecanismo de sinalização da insulina. 36

Índice de Anexos

Anexo 1. Apresentação Infeções Urinárias em Crianças……..55
Anexo 2. Apresentação Carcinoma do Cólon……...64
Anexo 3. Cartazes de divulgação Rastreios……..73
Anexo 4. Guias de valores que acompanham dispositivo CO Check Pro……75

Lista de abreviaturas

5-FU *5-Fluorouracil*

5-HT *5-Hydroxytryptamine* (Serotonina)

AgRP *Agouti-related Protein* (Proteína Relacionada à Agouti)

AMPK *AMP-activated Protein Kinase* (Proteína Quinase Ativada por AMP)

COHb *Carboxyhemoglobin* (Carboxi-hemoglobina)

CrCl *Creatinine Clearance* (Depuração da Creatinina)

DOAC *Direct Oral Anticoagulant* (Anticoagulante Oral Direto)

DVT *Deep Vein Thrombosis* (Trombose Venosa Profunda)

GABA *Gamma-Aminobutyric Acid* (Ácido Gama-Aminobutírico)

H1R *Histamine H1 Receptor* (Recetor Histamínico H1)

INR *International Normalized Ratio* (Rácio Normalizado Internacional)

IRS *Insulin Receptor Substrate* (Substrato do Recetor de Insulina)

LH *Luteinizing Hormone* (Hormona Luteinizante)

LMWH *Low Molecular Weight Heparin* (Heparina de Baixo Peso Molecular)

NPY Neuropeptídeo Y

NSAID *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug* (Anti-inflamatório Não Esteroidal)

PE *Pulmonary Embolism* (Embolia Pulmonar)

POMC *Pro-opiomelanocortin* (Pro-opiomelanocortina)

RCM Resumo das Características do Medicamento

VKA *Vitamin K Antagonist* (Antagonista da Vitamina K)

VTE *Venous Thromboembolism* (Tromboembolismo Venoso)

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar (Hospital Pharmacy)

1- Contextualization of the curricular internship

My internship occurred at Whittington Hospital, located in Archway, north London (Magdala Avenue, N19 5NF, United Kingdom), from 3rd February to 25th April.

The hospital is part of the Whittington Health NHS Trust and provides care for Islington and Haringey. As it is a teaching hospital associated with University College London (UCL) Medical School and Middlesex University's School of Health and Social Sciences; it provides training to several healthcare students.

Regarding the pharmacy, Stuart Richardson is the Chief Pharmacist and Managing Director of Whittington Pharmacy. My principal supervisor was Alexandra Cardoso, a Lead Pharmacist in Adult Community Services and Integrated Care. During my rotations, I was closely supervised by the pharmacist responsible for each respective department.

The Whittington Pharmacy is organized into inpatient and outpatient services. I undertook my training in the inpatient pharmacy, which operates from 9:00 a.m. to 5:30 p.m., Monday to Friday, and from 10:00 a.m. to 1:30 p.m. on weekends and bank holidays.

The pharmacy is structured into several departments, including the Dispensary room, Medicines Information (MI) Office, Women's and Children's Services, the Oncology Unit, the Care of the Elderly service, the Medical Acute Unit, and the Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy Service.

2- Timeline and explanation

I started my internship in the inpatient dispensary (see Table 1), where the medication is dispensed to the hospital wards. During this period, I had the opportunity to dispense the following types of prescriptions: inpatient (hospitalized patient), one-stop (single-visit care), outpatient ambulatory patient, and discharge prescriptions. Besides dispensing regular medicines, I also dispensed controlled drugs.

In the third week (see table 1), I learned how to do medicines reconciliation which consisted, among others in collecting information about medication, vaccines, smoking status, of the patient from multiple sources. The primary sources include general practitioner (GP) records, patient own medication (PODs), speaking to patient, carer or relatives. As a secondary source: speaking to care/residential homes, outpatient clinics or community pharmacies. The second phase consists of documenting discrepancies clearly.

In the fourth week (see table 1), I was in the medicine's information unit (MI), where I performed several simulated enquiries scenarios. These enquiries are usually received by email or phone from nurses, doctors, or even patients. MI is responsible for providing accurate answers supported by reliable sources of medical information. In this unit, I was also responsible for verifying the factuality of a patient reported penicillin allergy. I had to confirm the details of the penicillin allergy with the next of kin, including the type of reaction, the first occurrence, and other relevant information.

Then I moved to production unit, where I learned all the required processes of preparing cytotoxic medication in aseptic conditions, despite the cytotoxic preparation room being closed during that period. In addition, I practiced the validation of systemic anti-cancer therapy (SACT) protocols.

In the following weeks (see table 1), I rotated through the COOP (Care of Older People), Women and Children where I performed a presentation about urinary infections in children (Appendix 1), Surgery, Cardiology, Respiratory and Ambulatory Care. In the wards, I completed medicines reconciliation independently by speaking with patients, carers, residential homes, and community pharmacies. I also performed prescription screenings myself and presented several patient cases to the pharmacists for validation and further discussion. In addition, I prepared discharge letters, which were subsequently verified by the

pharmacist. I also observed ward rounds, a daily meeting where several healthcare professionals, including pharmacists discussed patient cases.

Finally, during my rotation in the Emergency Department (ED) and acute wards, I was given greater independence and learned how to prioritize patients effectively, while also gaining insight into the patient journey from the arrival by ambulance through to the admission on a specific ward.

Table 1. Overview of the Hospital Pharmacy Trainee Programme

Week 1 (3rd Feb – 7th Feb)	**Inpatient dispensary (**Dispensing regular meds)
Week 2 (10th Feb – 14th Feb)	**Inpatient dispensary (**Dispensing regular meds) **Distribution**
Week 3 (17th Feb – 21st Feb)	**Medicines Acute Unit (**Medicines reconciliation) **Inpatient dispensary (**Dispensing controlled drugs)
Week 4 (24th Feb – 28th Feb)	**Medicines information**
Week 5 (3rd Mar – 7th Mar)	**Production** (Oncology Unit)
Week 6 (10th Mar – 14th Mar)	**Women & Children** (Maternity and pediatrics wards)
Week 7 (17th Mar – 21st Mar)	**Care of Older People**
Week 8 (24th Mar – 28th Mar)	**Surgery**
Week 9 (1st Apr – 4th Apr)	**Medicines Acute Unit** (Respiratory, Cardiology, Gastroenterology Wards)
Week 10 (7th Apr – 11th Apr)	**Ambulatory Care/ OPAT MDT** **Emergency department**
Week 11 (14th Apr – 18th Apr)	**Medicines Acute Unit** (Acute wards)
Week 12 (21st Apr – 25th Apr)	**Medicines Acute Unit** (Acute wards)

3- Examples of the developed activities

Activity 1: Pharmaceutical counselling for patients initiating direct oral anticoagulants

Contextualization:

In my daily visits to the wards, I had the opportunity to shadow pharmacists providing counselling to patients who were initiating direct oral anticoagulants (DOACs). After observing this practice, I gradually began screening DOAC prescriptions with pharmacists and conducting the counselling independently.

Development:

To perform this counselling, it is important to have a good knowledge of anticoagulant therapy. Anticoagulants are commonly used to treat and prevent thromboembolic conditions. Oral anticoagulants are classified in two main categories: vitamin K antagonists (VKAs) and DOACs [1].

VKA act by inhibiting vitamin K epoxide reductase, the responsible enzyme for converting vitamin K into its active form, which is fundamental for the activation of vitamin K dependent-clotting factors (II, VII, IX and X). As a result, the coagulation cascade is interrupted, and the blood clotting ability is reduced [2,3]. In the meantime, warfarin is the most prescribed VKA, and for certain patients, it remains the only appropriate option. Warfarin require regular monitoring of International Normalized Ratio (INR) and the dose must be adjusted to patient age and weight, intake of alcohol or vitamin K-containing foods, and other medication [3,4].

In contrast, DOAC are target-specific, therefore do not require close INR monitoring. They include dabigatran (direct thrombin inhibitor), apixaban, rivaroxaban and edoxaban (clotting factor Xa direct inhibitor)[5]. Compared to warfarin, DOACs have less food and drug interactions and easier posology [5,6]. DOAC can be prescribed for the treatment of VTE (venous thromboembolism) such as pulmonary embolism (PE) and deep vein thrombosis (DVT), as well as the prevention of these diseases in recurrent cases. DOAC can be used to prevent stroke and blood clots in adults with non-valvular atrial fibrillation (AF) and one or more risk factors (e.g. hypertension or diabetes mellitus)[1]. Nevertheless, DOACs are contraindicated in patients with mechanical heart valves or valvular AF [6-8].

The preferred DOAC in North Central London (NCL) [6]for the treatment of DVT and PE is rivaroxaban. The patient should start with a loading dose of 15 mg twice daily for 21 days,

followed by a maintenance dose of 20 mg once daily. For a first provoked VTE, caused by factors such as trauma, surgery, or long-distance travel, treatment is usually 3 months. For unprovoked VTE, which is often related to genetic predispositions, treatment should be at least 3–6 months, followed by a prophylactic dose as advised by the doctor. Rivaroxaban should be taken with food to improve absorption (≥80% bioavailability) [9]. Apixaban may be preferred for patients at higher risk of gastrointestinal bleeding [6,10], frail, elderly and/or renal failure with low body weight and non-valvular atrial fibrillation. The usual dosing is 10 mg twice daily for 7 days, then 5 mg twice daily, with treatment duration determined by the hematologist[6].

Since apixaban and rivaroxaban are the most frequently prescribed DOACs in the NCL, they are the ones most often advised by the pharmacist during the inpatient period. Before validating a DOAC prescription, the pharmacist must assess the patient's stroke risk and bleeding risk, renal function, body weight, blood counts, urea and electrolytes, liver function tests, and blood pressure. I reviewed patients, applying these assessments and using the DOAC NCL guidelines to confirm the indication, dose and duration of treatment [6].

After that I provided the DOAC counselling, which is meant to provide patients a clear explanation of their therapy, including the underlying disease, drug mechanism of action and dosage, actions to take if a dose is missed, and possible interactions with other drugs. Counselling also addresses potential side effects (e.g., bleeding and bruising), emergency contact information, and guidance on when to seek medical advice. During the counselling, an anticoagulant alert card and DOAC information booklet are given to the patient.

Conclusion:

I considered this activity to be one of the most valuable experiences of my internship. It improved my ability to communicate effectively with patients and my knowledge of anticoagulants that are high-risk medicines. This activity highlighted the key role of the pharmacists providing safe and clear information to the patients.

Activity 2: Validation of a chemotherapy protocol prescription for a patient with colon carcinoma

Contextualization:

As part of my experience in the Oncology Unit at the Whittington Hospital, I had the opportunity to practice the validation of chemotherapy protocol prescriptions under pharmacist supervision. I carried out a detailed analysis of a clinical case involving a patient with a rare type of colon cancer, which I presented to the oncology pharmacy team (Appendix 2 - presentation).

Development:

The patient was an elderly female with a low body weight and height, resulting in a reduced body surface area (BSA). Her medical history included hypertension, type 2 diabetes, and hyperlipoproteinaemia. The patient initially presented to the hospital with a fluid-filled mass near the appendix. Months later, she developed a perforated appendix and underwent emergency surgery to remove the affected part of the bowel.

Histological examinations confirmed the presence of an ileocecal goblet cell adenocarcinoma of the appendix, classified as pT4a N0 M0 G3. The tumour had spread to the peritoneal layer (pT4a), with no lymph node involvement (N0) or metastases (M0) and it was identified as a high-grade tumour (G3), poorly differentiated, which is typically more aggressive. Normally, this type of cancer arises from goblet cells that secrete large amounts of mucin, which can cause the appendix to enlarge and become filled with mucus [11].

Based on these findings, the patient was started on systemic anti-cancer therapy (SACT), the FOLFOX protocol (Oxaliplatin and modified Gramont), together with hepatitis B prophylaxis with entecavir. This protocol includes three drugs: oxaliplatin which interrupts DNA replication and translation; 5-Fluorouracil (5-FU) which is converted into three active metabolites that induce DNA and RNA damage and Calcium folinate which increases the effectiveness of 5-FU[12].

The treatment consists of 12 cycles administered every 15 days, with an expected duration of 6 months. According to St Luke's SACT Protocols and Policies, it is standard treatment for high-risk stage III and stage II colorectal carcinomas[13].

Before the first treatment cycle, a few tests were carried out, including a full blood count, liver and kidney function, electrolytes, calcium and magnesium, and tumour markers (CEA,

CA 19-9). The patient had all the parameters within the reference values. Additionally, a screening for DPYD (dihydropyrimidine dehydrogenase) showed no mutations, indicating no increased risk of fluoropyrimidine toxicity.

The main toxicities associated with the FOLFOX protocol include myelosuppression (anaemia, neutropenia, thrombocytopenia), mucositis, diarrhoea, neurotoxicity, allergic reactions, and a high emetogenic potential[12-14]. To manage these side effects, the patient was administered ondansetron and dexamethasone on the day of treatment, with loperamide, domperidone, and dexamethasone continued at home for the management of diarrhoea, nausea and inflammatory reactions.

In the event of serious toxicities during FOLFOX treatment, adjustments should be made based on the patient's clinical response. Treatment should be delayed if neutrophils are <1.5 × 10^9/L or platelets <75 × 10^9/L. In the presence of renal insufficiency (CrCl $< 30\ mL/min$), oxaliplatin should be omitted. Severe peripheral neuropathy or intense diarrhoea requires dose reduction or even the suspension of treatment, depending on the severity of the side effects[13,15].

Conclusion:

This activity proved to be extremely important in the hospital context, as validating a chemotherapy protocol requires a more rigorous and complex analysis than other prescriptions that I also had the opportunity to validate during my hospital internship. It allowed for a practical application of knowledge in the oncology field, focused on a real-life example.

Activity 3. Audit of the medicine storage rooms in the hospital wards

Contextualization:

Whilst completing my medicines reconciliation accreditation in the Medicines Acute Unit, I had the opportunity to carry out audits of various wards in the hospital, under a pharmacist supervision. These audits are usually carried out by a pharmacy technician or pharmacist to ensure that the medicines dispensed by the pharmacy are correctly stored in the ward treatment rooms.

Development:

According to EAHP (2014) Statement "Hospital pharmacies should have responsibility for all medicines logistics in hospitals. This includes proper storage, preparation, dispensing, distribution and disposal conditions for all medicines, including investigational medicines." [16] Medicines must be stored under appropriate conditions, in line with those defined in the Summary of Product Characteristics (SPC), as set out in Directive 2001/83/EC [17] and following the NHS England guidance [18].

To perform these audits, a form must be completed on tendable (a smart inspection application), ideally with the nurse present to answer all the queries and be alerted if something is not in conformity. The form assesses the following aspects: the presence of controlled drugs, the security of the treatment room (if the door is locked), the organisation of the cupboards: make sure they are locked, that they are exclusively dedicated to medicines (no food or personal belongings) and that the products are in their original packaging.

It is also important to make sure that opened liquid medicines, such as insulins, are properly labelled with an up-to-date opening and expiry date. The existence of a hypoglycaemia box for the immediate emergency care of diabetic patients should also be checked. Other important points are the correct labelling of medicines in use, such as infusions and syringes, and the daily recording of the temperature of the treatment room and medicine storage fridges. Finally, it is necessary to check that there are specific bedside cupboards for the patient's own drugs.

When I inspected the treatment rooms supervised by a pharmacist in some of the hospital's wards, I found the following non-compliances: some medicines, such as tinzaparin, without a short-expiry date and a salbutamol ampoule for nebulisation without an opening date. The latter is especially important as these ampoules expire after 3 months, thus increasing the risk of using expired medicines. I also found that not all the medicine cupboards were locked, including the cupboards where flammable products are maintained. We informed the nurse in charge to resolve these problems. To avoid similar situations, it is essential that all medicines are properly labelled, that all cupboards are locked and that regular audits are conducted.

Conclusion:

This activity was particularly valuable to demonstrate that the hospital pharmacist's role involves more than dispensing and validating prescriptions. The pharmacist also plays an essential role in ensuring proper storage practices and the medication is delivered to the patient in the right conditions, guaranteeing their safety, quality and efficacy.

Activity 4. Surgery Ward – Patient care and management

Contextualization:

During my rotation in surgery, I shadowed the ward's pharmacist and analysed the medication of several pre- and postoperative patients.

Development:

The pharmacist must address some key points to ensure the best clinical outcomes. The first step is reviewing the patient's medication, including the prescribed and over-the-counter drugs, to determine which should be stopped or held before surgery and which must be continued until the day of the procedure (anti-epileptic drugs, Parkinson's drugs, and insulins).

Secondly, it is important to guarantee a venous thromboembolism (VTE) assessment is done, which is the risk of developing a blood clot. In patients undergoing surgery, it is important to assess the bleeding risk during surgery and consider the reduced mobility in the next days. Tinzaparin, a low molecular weight heparin (LMWH), is commonly used before and after surgery until the patient is fully mobile. Another option for people with no increased risk of VTE is mechanical thromboprophylaxis, such as compressive socks [19].

Thirdly, pain management: the NHS usually uses the WHO analgesic ladder as a guide. Step one is to try non-opioid analgesics such as paracetamol and ibuprofen or diclofenac. If NSAIDs are not suitable for the patient, a weak opioid such as codeine or dihydrocodeine can be added to paracetamol. In case of severe pain, the addition of stronger opioids such as morphine or oxycodone may be required, possibly combined with non-opioids and adjuvants [20].Adjuvant medication is important due to the side effects of analgesic opioids: constipation, drowsiness, nausea and vomiting, dry mouth, flushing, headaches, or even hallucinations. To control nausea and vomiting: cyclizine, ondansetron, prochlorperazine, dexamethasone

or metoclopramide. To treat constipation, a combination of a stimulant laxative (e.g., senna, bisacodyl, or docusate) with an osmotic laxative (e.g., macrogols or lactulose) is recommended. The Bristol stool chart is commonly used to monitor the bowel function[19].

The following cases encountered during my surgical ward rotation highlights these criteria. One of the patients I reviewed was admitted with acute cholecystitis (inflammation of the gallbladder). The patient presented to the emergency department with severe right upper quadrant abdominal pain radiating to the back, associated with nausea and vomiting. On examination, she had a fever and abdominal tenderness in the right upper quadrant (Murphy's sign). Laboratory tests showed elevated alkaline phosphatase (ALP), high C-reactive protein (CRP) and high white blood cells (WBC) indicating systemic infection.

The patient started on intravenous co-amoxiclav for infection and was given analgesia with paracetamol and dihydrocodeine. Once stabilized, she underwent a laparoscopic cholecystectomy. A VTE assessment was done, and prophylaxis started with compressive socks and tinzaparin.

Among other patients I reviewed, I found a significant drug interaction in a female patient who was receiving linezolid for an abdominal infection caused by vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) while also taking citalopram for depression. This combination increases the risk of serotoninergic syndrome, since linezolid acts as a reversible monoamine oxidase inhibitor (MAOI) and citalopram is a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)[21].

Serotonin syndrome is caused by an excess of serotonin in the nervous system, resulting from excessive stimulation of serotonin 5-HT receptors. This condition is characterised by agitation, confusion, fever, tremors, muscle rigidity and involuntary muscle contractions [22]. The clinical decision was to continue with both medications and accept the risk, since the antibiotic could not be changed due to the resistant infection. And due to the patient's mental health, reducing the dose of citalopram was not the most appropriate option.

Conclusion:

This activity helped me to understand the key responsibilities of a pharmacist on the surgical ward, as demonstrated through the first case presented. The second case highlighted that, beyond identifying drug interactions, it is essential to evaluate the risk–benefit of modifying the medication or even the dosage. Therefore, the patient's overall well-being is the highest priority.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1- Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular na Farmácia Lemos decorreu entre 12 de maio e 12 de agosto de 2025. A farmácia está localizada na Praça Carlos Alberto, nº 31, no centro do Porto, numa zona de grande movimento e elevada afluência turística. O horário de funcionamento é das 9h às 19h30, de segunda a sexta-feira, e das 9h às 13h aos sábados.

A Farmácia Lemos dispõe de serviços de perfumaria e ortopedia, bem como de um laboratório de preparação de medicamentos manipulados para utentes da farmácia e hospitais, e de um serviço de preparação individualizada de medicação. O aconselhamento farmacêutico centra-se no uso correto de medicamentos de uso humano e veterinário, produtos de dermocosmética e nutrição infantil.

Outros serviços oferecidos incluem administração de injetáveis, monitorização de glicemia, colesterol, triglicerídeos e pressão arterial, bem como consultas de nutrição, podologia e apoio à cessação tabágica.

A equipa conta com 20 colaboradores desde farmacêuticos, técnicos a auxiliares de farmácia e investe na formação de estudantes, recebendo anualmente diversos estagiários.

A orientação do meu estágio foi da responsabilidade da Drª. Maria Idília Oliveira (Diretora Técnica), Dr. Pedro Oliveira (Diretor Técnico Adjunto) e Drª Isabel Pinto (Farmacêutica).

2- Cronograma e sua explicação

O meu estágio na farmácia comunitária iniciou-se no backoffice (ver tabela 2), onde durante as primeiras três semanas, realizei receção e verificação de encomendas no sistema informático Sifarma, incluindo encomendas semanais, diárias e instantâneas, com posterior armazenamento dos produtos recebidos, incluindo a organização de lineares. Além disso, efetuei o controlo de prazos de validade e compreendi os processos de entrada e saída dos psicotrópicos.

Na quarta semana de estágio, realizei várias preparações farmacêuticas no laboratório de manipulados, desde pós, cremes, pomadas e soluções, salientando que os manipulados mais frequentes que preparei foram cápsulas de minoxidil, solução oral de hidrato de cloral e soluções dermatológicas. Adicionalmente, rececionei matérias-primas e tive conhecimento das medidas de segurança a adotar com as mesmas.

Seguidamente, nos dias 4 a 6 de junho, dinamizei com o apoio da Drª Isabel Pinto, um rastreio de cessação tabágica na Farmácia Lemos. Adicionalmente, no âmbito da Semana da Saúde na Porto Editora entre 30 de junho e 4 de julho, avaliei, de forma autónoma, parâmetros como glicemia, colesterol, pressão arterial, saúde capilar, saúde da pele e apoio à cessação tabágica aos colaboradores da empresa, tendo no total realizado mais de 80 rastreios. Os cartazes de divulgação que elaborei para estas iniciativas encontram-se no Anexo 3.

Durante o mês de junho (ver tabela 2), colaborei também na preparação individualizada da medicação, um serviço prestado pela farmácia a vários utentes de lares de idosos. Participei em várias etapas do processo desde desblisterar comprimidos e cápsulas, introduzir os mesmos no robot onde de forma automática é processada em saquetas de plástico a medicação diária de cada paciente e, por fim acompanhei a verificação final da medicação.

Relativamente ao atendimento ao público, iniciei por observar e realizar partes do atendimento com a supervisão de um farmacêutico, de forma a entender componentes essenciais do mesmo e me adaptar ao sistema informático. Posteriormente, comecei o atendimento de forma autónoma, o que me permitiu aplicar conhecimentos científicos e os transmitir de forma clara ao utente. Dispensei diversos medicamentos, familiarizando-me com receitas manuais e eletrónicas, assim como com produtos de venda livre, desde suplementos alimentares até dermocosméticos, evoluindo progressivamente o meu atendimento até ao final do estágio.

Tabela 2. Atividades desenvolvidas na farmácia comunitária

Atividades desenvolvidas	Maio	Junho	Julho	Agosto
Receção e verificação de encomendas **(Backoffice)**	✓			
Armazenamento de produtos **(Backoffice)**	✓			
Controlo de prazos de validade **(Backoffice)**	✓			
Preparação de manipulados **(Laboratório)**		✓		
Rastreios de cessação tabágica		✓		
Preparação Individualizada de Medicação		✓		
Atendimento supervisionado		✓		
Determinação de parâmetros bioquímicos		✓	✓	✓
Rastreios Semana da Saúde Porto Editora			✓	
Atendimento autónomo			✓	✓

3- Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Promoção e educação para a saúde através de Rastreios na Farmácia Comunitária

Contextualização:

No âmbito dos rastreios que realizei durante o meu estágio, destaco o rastreio de cessação tabágica. Neste rastreio tive oportunidade de proceder à medição dos níveis de monóxido de carbono no ar expirado do paciente e discutir os resultados com o mesmo, abordando os malefícios do tabagismo e as alternativas para apoiar a cessação. Durante este rastreio, identifiquei várias utentes que referiram ter fumado durante a gravidez, o que me levou a aprofundar o meu conhecimento sobre as opções terapêuticas seguras durante a gestação.

Desenvolvimento:

Nos rastreios de cessação tabágica, utilizei um aparelho de medição dos níveis de monóxido de carbono (CO) no ar expirado, CO Check Pro. O teste aplica-se apenas a fumadores de cigarros tradicionais, pois cigarros aquecidos, eletrónicos ou *vapes* produzem apenas um aerossol, sem monóxido de carbono [23].

O procedimento consistia em solicitar ao utente que expirasse no aparelho, permitindo a determinação dos níveis de CO em partes por milhão (ppm), sendo os resultados interpretados da seguinte forma: não fumadores (1–6 ppm), fumadores ocasionais (7–10 ppm) ou fumadores regulares (≥10 ppm). Os valores obtidos têm uma relação direta com a percentagem de carboxi-hemoglobina (COHb) no sangue, sendo que 2 ppm de CO correspondem a 0,32% de COHb e 3 ppm de CO a 0,48% e assim sucessivamente. Isto significa que a cada ppm de CO retido nos pulmões há um incremento de 0,16% nos níveis de COHb (Anexo 4 – guia de valores).

O monóxido de carbono liga-se à hemoglobina com 200 vezes mais afinidade que o oxigénio, deslocando-o, reduzindo assim a capacidade de transporte de oxigénio para os tecidos do organismo [24]. No caso de grávidas, 2 ppm de CO presentes no ar expirado correspondem a 0,32% de COHb na mãe e 0,63% de COHb no feto, evidenciando o impacto acrescido da exposição tabágica durante a gestação (Anexo 4 – guia de valores).

Fumar durante a gravidez aumenta o risco de complicações maternas, como deslocamento ou anomalias da placenta e rutura prematura das membranas, o que eleva o risco de hemorragias durante a gestação e no parto. Também aumenta a probabilidade de gravidez

ectópica e partos prematuros. Para o feto, o tabagismo eleva o risco de restrição do crescimento intrauterino, baixo peso ao nascer, malformações congénitas e comprometimento do desenvolvimento cerebral. Além disso, aumenta significativamente o risco de morte súbita infantil [25].

Assim como alternativas terapêuticas de apoio à cessação tabágica destaco a Terapia de Substituição de Nicotina (TSN), disponível em adesivos transdérmicos, pastilhas elásticas, inaladores e sprays bucais ou nasais. Esta é uma opção que pode ser utilizada sob supervisão médica durante a gravidez, visto apresentar menos riscos que a exposição ao fumo do tabaco [26,27].

Além da TSN, existem opções não nicotínicas, como a vareniclina e a citisiniclina. A vareniclina liga-se com elevada afinidade e seletividade aos recetores nicotínicos da acetilcolina (subtipo α4β2), atuando como agonista parcial e antagonista. Desta forma, provoca libertação de dopamina inferior à que a nicotina provocaria e, ao mesmo tempo, impede que a nicotina se ligue aos recetores, diminuindo assim o desejo de fumar e os sintomas de abstinência. A citisiniclina apresenta um mecanismo de ação semelhante, porém com menor eficácia e menos efeitos secundários, como náuseas e sensação de mal-estar [28-30].

De acordo com o Resumo das Características do Medicamento (RCM) da citisiniclina, o seu uso é contraindicado na gravidez, por falta de estudos de segurança[30]. Relativamente à vareniclina, o seu RCM indica que deve ser evitado no período de gestação, como medida de precaução[29], apesar de alguns dados que mostrarem segurança no seu uso[28,31]. Adicionalmente, um estudo de coorte populacional na Dinamarca e Suécia mostrou que bebés expostos à vareniclina apresentaram taxas inferiores de malformações congénitas, havendo também menos nados-mortos e partos prematuros, comparativamente aos bebés de mães fumadoras que não receberam tratamento com vareniclina [32].

Conclusão:

Esta atividade permitiu-me aprofundar o meu conhecimento sobre as opções terapêuticas para cessação tabágica e identificar as limitações dessas alternativas durante a gravidez. Consegui perceber os malefícios do tabaco, especialmente durante a gestação e como é importante reforçar e desenvolver estratégias de cessação tabágica adaptadas às grávidas.

Atividade 2: Hidrato de cloral – Manipulado preparado no laboratório

Contextualização

No âmbito da minha rotação pelo laboratório de manipulados da Farmácia Lemos, tive a oportunidade de realizar várias preparações farmacêuticas, entre as quais a solução oral de hidrato de cloral para utentes pediátricos.

Desenvolvimento

O hidrato de cloral é um medicamento com efeitos hipnóticos e sedativos, sintetizado pela primeira vez em 1832 por Justin Liebig. Este composto foi amplamente utilizado no final do século XIX e no início do século XX para o tratamento de insónia e ansiedade. Desde então, tem sido descontinuado devido à existência de outros medicamentos mais seguros, nomeadamente as benzodiazepinas e os barbitúricos [33,34].

O hidrato de cloral pode ser administrado por via oral ou retal. Este composto é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal e quando chega à corrente sanguínea é distribuído por todo o organismo. O hidrato de cloral é convertido no fígado, pela enzima álcool desidrogenase em tricloroetanol e este por sua vez é transformado em ácido tricloroacético e ambos são excretados maioritariamente pela urina [33].

O tricloroetanol atua como modulador alostérico do recetor $GABA_A$ [33], um recetor ionotrópico que se localiza no neurónio pós-sináptico e permite a passagem do ião cloreto (Cl^-). Fisiologicamente, a concentração extracelular de cloro é superior à concentração de cloro intracelular e quando o GABA se liga ao recetor $GABA_A$, ocorrer influxo de Cl^- para o interior do neurónio pós-sináptico, que fica hiperpolarizado, o que impede a geração de um potencial de ação[35]. O tricloroetanol potencia a ação inibitória do GABA, prolongando a abertura do canal de cloro. Assim este composto atua como depressor do sistema nervoso central (SNC), sendo responsável pelos efeitos sedativos e hipnóticos do hidrato de cloral[36].

Atualmente, o hidrato de cloral é utilizado como sedativo em diversos procedimentos médicos, como eletrocardiografia, exames radiológicos ou consultas odontológicas e principalmente, em procedimentos de neurodiagnóstico em crianças com desordens cerebrais[37,38] . Nesses casos, o fármaco é administrado para manter a criança ou adolescente imóvel, sem acordar durante o procedimento médico[37-39]. Embora em desuso na prática clínica, ainda é utilizado em casos de agitação noturna grave em crianças com deficiências neurológicas como autismo, epilepsia e paralisia cerebral [39,40] . Segundo Pranzatelli *et al*

(2021), este fármaco demonstrou eficácia no controlo de crises mioclónicas diurnas em pacientes com epilepsia mioclónica progressiva (idades entre 14 e 35 anos), tendo aumentado a qualidade de vida dos pacientes [41].

Na Farmácia Lemos, preparei no laboratório de manipulados a solução oral de hidrato de cloral a 10% que integra a lista de medicamentos manipulados comparticipados pelo SNS, conforme a Portaria n.º 160/2023 de 12 de junho (Diário da República)[42].

Como em Portugal, apenas estão regulamentadas doses pediátricas, para fins de sedação em procedimentos invasivos (35-75mg/kg até 1g/dose)[43], utilizei como referência complementar, o RCM de "Chloral Hydrate 500 mg/5 ml Oral Solution", publicado no Electronic Medicines Compendium (EMC, Reino Unido). Este apresenta doses para crianças com insónia severa e distúrbios de neurodesenvolvimento, entre os 2 e 11 anos (30–50 mg/kg até 1g/dose) e para maiores de 12 anos (430–860 mg até 2g/dose). O hidrato de cloral é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática ou renal[44].

Os efeitos adversos associados ao uso em crianças de hidrato de cloral são sedação prolongada, efeitos gastrointestinais tais como náuseas e vómitos, baixa saturação de oxigénio, depressão respiratória e excitação paradoxal (algumas crianças ficam agitadas e com movimentos descoordenados logo após a administração)[39,45]. Este fármaco foi banido nos EUA em 2012[38] e o seu uso restrito no Reino Unido, exclusivamente a crianças com mais de 2 anos[46] para o tratamento de insónia severa associada a distúrbios de neurodesenvolvimento.

Conclusão:

O hidrato de cloral continua a ser prescrito devido ao seu custo acessível e experiência na sua utilização entre a comunidade médica. No entanto, o seu uso deve limitado ao estritamente necessário, sendo essencial considerar alternativas terapêuticas mais seguras como midazolam, a dexmedetomidina ou a hidroxizina [38].

Atividade 3. Contraceção de Emergência: Acetato de Ulipristal Vs Levonorgestrel

Contextualização:

No âmbito do meu estágio na farmácia comunitária, verifiquei que a procura por métodos de contraceção de emergência é comum e regular, pelo que o farmacêutico deve estar preparado para indicar com assertividade e segurança a melhor opção terapêutica. Nesse sentido, desenvolvi esta atividade para fundamentar este aconselhamento.

Desenvolvimento:

A contraceção de emergência é uma terapia que tem como objetivo impedir uma gravidez indesejada após uma relação sexual desprotegida ou falha no método contracetivo convencional. Atualmente, as opções disponíveis incluem terapia hormonal oral (levonorgestrel e acetato de ulipristal) ou a inserção de um dispositivo intrauterino (DIU) de cobre ou hormonal[47]. No entanto, esta atividade centra-se apenas na terapia hormonal oral.

Fisiologicamente, o ciclo menstrual inicia-se com a menstruação que tem uma duração média de 5 dias, durante a qual ocorre a descamação do endométrio [47,48]. Do 1º ao 14º dia ocorre a fase folicular, que abrange o período menstrual e a fase proliferativa. Durante esta fase, a hipófise secreta a *Follicle-stimulating hormone* (FSH), que promove a maturação do folículo e estimula a produção de estrogénio, que contribui para o espessamento do endométrio [49,50]. Os aumentos dos níveis de estrogénio desencadeiam a libertação da *luteinizing hormone* (LH), que provoca a rutura no folículo e consequente libertação do óvulo. A estrutura restante do folículo sem o óvulo designa-se de corpo lúteo que produz progesterona para preparar o endométrio para implantação do embrião, caso o óvulo seja fertilizado [50]. A fertilização ocorre de 12 a 24h após ovulação. Os espermatozoides podem sobreviver no trato reprodutivo feminino 5 a 6 dias após a relação sexual, portanto considera-se que o período fértil ocorre 5 dias antes da ovulação e 1 dia após a mesma [49,51.]

O levonorgestrel é um análogo da progesterona, que tem indicação para ser administrado numa dose única de 1,5mg, até 72 horas após a relação sexual desprotegida [52,53]. Este atua ligando-se aos recetores da progesterona e provocando um atraso na libertação da LH e consequentemente na ovulação[54]. O acetato de ulipristal é um modulador seletivo dos recetores da progesterona, podendo atuar como agonista ou antagonista provocando um atraso na ovulação. Este é administrado numa dose única de 30 mg até 120 horas após a relação sexual desprotegida [49]. Ao contrário do levonorgestrel, alguns estudos mostram que

o acetato de ulipristal, é capaz de atrasar a ovulação quando os níveis de LH já estão a aumentar ou até mesmo no dia do pico de LH [52,54]. No entanto, tanto o levonorgestrel, como o acetato de ulipristal não são eficazes caso a ovulação já tenha ocorrido [52,53]. O acetato de ulipristal pode reduzir a eficácia das pílulas com progestagénios, pelo que é recomendado o uso de um método contracetivo de barreira até à menstruação seguinte. Embora o levonorgestrel não interfira com a eficácia das pílulas progestativas, o Infarmed também aconselha o uso de um método barreira [52]. Além disso, o uso simultâneo de indutores da CYP3A4 (ex: barbitúricos, carbamazepina e fenitoína) não é recomendado com o levonorgestrel ou acetato de ulipristal, uma vez que diminui os seus níveis plasmáticos; nesses casos, a alternativa indicada é o DIU de cobre ou hormonal [52,53].

Alguns estudos sugerem que o peso corporal influencia a eficácia de contracetivos orais de emergência. Um ensaio clínico com 1731 mulheres em França mostrou um risco acrescido de gravidez após levonorgestrel em mulheres com maior peso corporal (1,4% para 65–75 kg; 6,4% para 75–85 kg; 5,7% para >85 kg) [55]. No entanto, uma revisão conduzida pela Agência Europeia do Medicamento concluiu que não existia evidência suficientemente robusta para provar uma diminuição da eficácia relacionada ao peso [56]. Relativamente aos efeitos secundários, o levonorgestrel e o acetato de ulipristal apresentam perfis de segurança semelhantes, em que as náuseas, cefaleias, dor abdominal e alterações na menstruação se encontram entre os principais efeitos associados. Para ambos, em caso de vómitos até 3 horas após a toma do comprimido, outro deve ser ingerido imediatamente [52,53]. Estudos mostram que não existe risco de complicações a longo-prazo, como alteração da fertilidade do uso destes fármacos como contraceção de emergência[47]. De acordo com a World Health Organization, não há restrição do uso repetido destes fármacos, no entanto é aconselhado utilizar métodos contracetivos de uso regular, para promover estabilidade do ciclo menstrual e maior eficácia contracetiva [57].

Conclusão:

A contraceção de emergência é fundamental na prevenção da gravidez indesejada, e tanto o levonorgestrel e o acetato de ulipristal são opções terapêuticas seguras e eficazes disponíveis na farmácia comunitária. É da responsabilidade do farmacêutico identificar a opção mais adequada para cada paciente e providenciar um aconselhamento claro sobre estes fármacos, detetar possíveis interações medicamentosas e desmistificar possíveis mitos sobre complicações a longo-prazo e alterações na fertilidade da mulher.

Parte 2. Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Profilaxia Antimicrobiana de Infeções Urinárias Recorrentes em Crianças

No âmbito do meu estágio no Hospital de Whittington, tive a oportunidade de acompanhar casos clínicos pediátricos, entre os quais crianças com infeções urinárias. Nesse sentido, desenvolvi este tema de forma a analisar o uso da profilaxia antibiótica em infeções urinárias recorrentes a nível pediátrico, com foco nos antimicrobianos nitrofurantoína e trimetoprim-sulfametoxazol.

1. Introdução

Uma infeção do trato urinário (ITU) é caracterizada pela presença de bactérias na urina, que podem afetar qualquer parte do sistema urinário [58,59]. Desta forma, as ITUs podem ser classificadas em infeções urinárias do trato inferior, quando afetam a bexiga (cistite) e a uretra (uretrite) ou infeções urinárias do trato superior quando afetam os ureteres (ureterite) e os rins (pielonefrite).

As ITUs são das infeções mais comuns durante a infância e representam a principal causa de prescrição de antibióticos nesta fase etária [60,61]. O agente etiológico destas infeções é predominantemente a bactéria *Eschericia coli*, proveniente do trato gastrointestinal, sendo responsável por cerca de 80% das ITU pediátricas [59]. Entre outros agentes patogénicos causadores de ITU encontram-se *Enterococcus faecalis, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus saprophyticus e Pseudomonas aeruginosa* [62,63].

Estima-se que após o primeiro episódio de ITU, entre 30 a 50% das crianças terão pelo menos uma recorrência, o que evidencia a importância de adotar estratégias de prevenção em grupos de maior risco [64]. A recorrência de ITUs pediátricas, especialmente as que afetam o trato urinário superior, aumentam o risco de cicatrizes renais em 26% após 2 episódios de ITU febril [65], elevando posteriormente a probabilidade de desenvolvimento de hipertensão e doença renal crónica a longo-prazo [66].

As diretrizes "NICE Guideline NG112" definem ITU recorrente em crianças menores de 16 anos nos seguintes cenários: dois ou mais episódios de ITU superior; um episódio de ITU superior e um episódio de ITU inferior; três ou mais episódios de ITU inferior[67].

2. Fatores De Risco Para Infeções Urinárias Pediátricas

Entre os fatores de risco que predispõe a criança ao desenvolvimento de ITU destacam-se a idade, género e alterações estruturais e funcionais no trato urinário. O risco de ITU é mais elevado em crianças do sexo masculino que não foram circuncisadas [61,68] no primeiro ano de vida e em meninas em idade escolar devido à anatomia feminina, cuja a uretra é mais curta e próxima do ânus, facilitando a migração de bactérias para o interior da uretra [62].

As anomalias congénitas do rim e do trato urinário correspondem a cerca de 20–30% das malformações detetadas no período pré-natal [69]. Entre estas incluem-se o refluxo vesicouretral, bexiga neurogénica, ureterocele (dilatação cística, na extremidade inferior do ureter) [58], válvula de uretra posterior (em bebés do sexo masculino) [68] megaureter, entre outras que aumentam o risco de recorrência de ITUs, sendo prescrito por vários urologistas pediátricos antibioterapia profilática [62,70]. Um estudo observacional retrospetivo de Hamid *et al.* (2022) que incluiu 50 crianças com megaureter, mostra que 20 pacientes apresentaram ITU e que a profilaxia antibiótica foi iniciada em todos as crianças e bebés com esta anomalia [71].

Para além destas malformações, fatores funcionais como a disfunção vesical e intestinal, obstipação crónica e alterações da medula espinal que causam esvaziamento incompleto da bexiga e consequentemente retenção urinária também contribuem para o aumento de suscetibilidade a ITUs [62].

Do ponto de vista comportamental, hábitos de higiene inadequados tais como pouca frequência de troca da fralda e higienização insuficiente da zona perianal são fatores de risco relevantes [72]. Do mesmo modo, alterações imunológicas, como níveis diminuídos de IgA (imunoglobulina presentes na mucosa do trato urinário com função protetora) e IgG (imunoglobulina envolvida na neutralização de agentes patogénicos e combate à infeção) ou a presença de anemia que enfraquece o sistema imunitário favorecem a recorrência de ITUs pediátricas [73].

3. Profilaxia Antibiótica

A profilaxia antibiótica consiste na administração contínua de baixa doses de antibiótico de forma a evitar a recorrência de infeções urinárias, reduzir o risco de complicações a longo prazo, tais como lesões renais irreversíveis e melhorar a qualidade de vida dos pacientes [60,74].

No entanto, existe controvérsia relativamente à eficácia do uso de antibióticos em profilaxia devido ao crescente aumento da resistência a antibióticos [60,65]. Além disso, estudos recentes indicam que profilaxia com antibióticos em crianças com ITUs recorrentes não evita as cicatrizes renais e que pode ainda gerar efeitos secundários indesejáveis[60,75].

Uma revisão sistemática da Cochrane (2019), que incluiu 16 estudos com um total de 2036 crianças até aos 18 anos permitiu avaliar a eficácia do uso prolongado de antibióticos para prevenir ITU. A distribuição etária nos estudos revelou predominância de crianças mais jovens, refletindo o maior risco de recorrência na idade média de 14 meses. Apesar de estudos de qualidade moderada mostrarem que a profilaxia antibiótica reduz o risco de ITU recorrente (RR 0,68; IC 95% 0,48–0,95), o risco de resistência bacteriana foi cerca 2,5 superior no grupo de profilaxia, comparativamente ao grupo placebo ou sem tratamento (RR 2.40, 95% CI 0.62 to 9.26), embora este resultado seja incerto devido ao amplo intervalo de confiança [75].

Apesar de não haver dados exatos da prevalência global do uso profilático de antibióticos em crianças com ITU recorrentes, as recomendações clínicas da European Association of Urology (EAU) e da European Society for Paediatric Urology (ESPU)[65] indicam o uso da profilaxia, principalmente em crianças com elevado risco de recorrência, incluindo aquelas com megaureter no primeiro ano de vida, disfunção vesical e intestinal, desordens do trato urinário inferior e refluxo vesicoureteral severo. No entanto, a decisão deve ser individualizada e direcionada, considerando o benefício-risco para cada caso, utilizando profilaxia como medida temporária [73,76].

Segundo as diretrizes "NICE Guideline NG112", a profilaxia apenas deve ser considerada quando outras medidas preventivas não foram bem-sucedidas. Adicionalmente, o comité responsável por estas recomendações identificou que a evidência sobre a profilaxia antibiótica para ITUs recorrentes pediátricas e o desenvolvimento de resistência microbiana associada é de qualidade baixa. Desta forma, o uso de profilaxia antibiótica não deve ser de rotina, embora possa ser utilizada em casos de anormalidades urinárias, sendo necessária a sua reavaliação a cada 6 meses [67].

4. Fármacos usados na profilaxia de ITU pediátricas

De acordo com recomendações clínicas da EAU/ESPU, os antibióticos de 1ª linha indicados para profilaxia em crianças a partir dos 3 meses são a nitrofurantoína, o trimetoprim e o trimetoprim-sulfamatoxazol (TMP-SMX). Em casos excecionais, cefalosporinas orais também podem ser usadas, tais como cefaclor e cefixima [65].

4.1Trimetoprim-sulfametoxazol

A combinação trimetoprim–sulfametoxazol (TMP-SMX) foi introduzida clinicamente em 1968, de forma a contornar as resistências ao trimetoprim. O TMP–SMX é eficaz em bactérias como *Escherichia coli* e *Proteus mirabilis*, assim como bactérias do género Enterobacter*, Citrobacter, Staphylococcus e Streptococcus* [77].

4.1.1Mecanismo de ação

O trimetroprim e o sulfametoxazol inibem a síntese do ácido tetrahidrofólico, a forma ativa de ácido fólico, que é essencial para as bactérias sintetizarem as bases nucleotídicas que constituem os nucleótidos e consequentemente as cadeias de DNA. A biossíntese do ácido fólico nas bactérias inicia-se com a ciclohidrolase da guanina que após várias etapas enzimáticas dá origem a um composto que por associação ao ácido p-aminobenzóico origina o 7,8-dihidropteroato pela ação da enzima dihidroptoroato sintetase. O 7,8-dihidroptoroato é precursor do ácido dihidrofólico que é seguidamente convertido em ácido tetrahidrofólico pela enzima dihidrofolato redutase. O sulfametoxazol (sulfonamida) dado apresentar uma estrutura semelhante ao ácido p-aminobenzóico atua como inibidor competitivo da dihidroptoroato sintetase, interrompendo assim esta via metabólica. O trimetoprim inibe competitivamente a enzima dihidrofolato redutase por ser um análogo estrutural do ácido dihidrofólico. Desta forma a associação destes antibióticos tem um efeito sinérgico resultando numa ação bactericida [78,79].

4.1.2 Farmacocinética

O trimetoprim e o sulfametoxazol são quase completamente absorvidos no trato gastrointestinal, apresentando uma taxa de absorção entre 90-100% quando ingeridos oralmente, não havendo alterações com a idade [80,81]. Desde que a dose seja ajustada ao peso corporal da criança, o fármaco atinge concentrações eficazes semelhantes ao adulto, sem provocar toxicidade aumentada [81].

Cerca de 30% do trimetoprim e 80% do sulfametoxazol é metabolizado no fígado por hidroxilação e oxidação. Quanto à eliminação, o sulfametoxazol e o trimetoprim são excretados pelos rins, através da filtração glomerular e secreção tubular, atingindo concentrações na urina superiores às concentrações sanguíneas. No entanto, a eliminação é mais lenta nos primeiros dois meses de vida, podendo ocorrer acumulação de ambos os fármacos e por isso a sua utilização é contraindicada. Entre os 2 meses e os 2 anos, ocorre uma eliminação rápida (tempo de semi-vida menor) e a partir dessa idade a eliminação aproxima-se gradualmente dos valores observados nos adultos. Em crianças com insuficiência renal (ClCr < 30 ml/min), a eliminação do trimetoprim fica reduzida, sendo necessário um ajuste da dose [80,81].

4.2. Nitrofurantoína

A nitrofurantoína é um antibiótico sintético de amplo espetro de ação, que pretende à classe dos nitrofuranos e atua em bactérias gram-positivo e gram-negativo, incluindo bactérias que produzem β-lactamases de amplo espetro. No entanto bactérias do género *Proteus*, *Pseudomonas, Providencia, Morganella, Serratia e Acinetobacter* são resistentes a este fármaco [82].

4.2.1 Mecanismo de Ação

A nitrofurantoína pode ter ação bacteriostática em baixas concentrações e bactericida em concentrações mais elevadas, o que geralmente corresponde às doses terapêuticas. O seu mecanismo de ação ainda não se encontra claramente elucidado, devido às múltiplas vias em que esta molécula atua. No entanto, acredita-se que o seu principal mecanismo de ação seja a geração de compostos intermediários tóxicos (ex: nitroso e hidroxilamina) a partir da redução do grupo "-nitro" da nitrofurantoína por nitroredutases bacterianas. Esses compostos interferem com o ribossoma bacteriano, causando uma inibição total da síntese de proteínas; danos no DNA como ligações intercruzadas que impedem transcrição e replicação do DNA, tendo um efeito genotóxico; interferência na síntese de RNA; inibição de enzimas envolvidas no ciclo do ácido cítrico [83-85].

Alguns estudos reportam a existências de dois tipos de nitroredutases: as principais, NfsA e NfsB, que atuam na presença ou ausência de oxigénio e as que atuam exclusivamente em meio anaeróbio. As nitroredutases existem em quase todas as bactérias causadoras de ITU, justificando assim o amplo espetro de ação da nitrofurantoína [85].

4.2.2 Farmacocinética

A nitrofurantoína é rapidamente absorvida no trato gastrointestinal superior, sendo que a sua absorção, assim como as concentrações terapêuticas pode aumentar com a ingestão de alimentos. A nitrofurantoína é rapidamente excretada na forma inalterada por via renal (filtração glomerular e secreção tubular), alcançando concentrações urinárias elevadas. Desta forma, este antibiótico concentra-se na bexiga, onde exerce a sua ação contra bactérias patogénicas. Em crianças menores que 2 anos a eliminação está diminuída pelo que a nitrofurantoína demora mais tempo a ser excretada [86,87].

5. Profilaxia de ITU: Trimetoprim-sulfametoxazol vs. Nitrofurantoína

5.1 Posologia para profilaxia de ITU

As Guideline pediátricas europeias da EAU/ESPU [65] recomendam 2 mg/kg de trimetoprim a partir das 6 semanas de idade e 10–15 mg/kg de sulfametoxazol a partir dos 2 meses ou, em alternativa, 1-2 mg/kg de nitrofurantoína.

Já as diretrizes da NICE [67] especificam as doses para o trimetoprim, (2 mg/kg à noite até aos 11 anos e, 100mg entre os 12 e 15 anos à noite) e para a nitrofurantoína (1 mg/kg à noite dos 3 meses aos 11 anos e 50–100 mg à noite entre os 12 e os 15 anos). Esta posologia coincide com a utilizada em vários estudos [75].

No entanto, as normas da DGS não definem doses de profilaxia, limitando-se a indicar que esta não deve ser uma medida de rotina[88], assim como o RCM destes antibióticos não incluem indicação para profilaxia pediátrica[80,89].

5.2 Dados de eficácia e segurança

- TMP/SMX

Relativamente ao TMP-SMX, vários estudos analisam a sua eficácia quando usado profilaticamente em crianças propensas ao desenvolvimento de ITUs. Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo em crianças entre 2 meses e 6 anos, realizado nos Estados-unidos, demonstrou que o uso de TMP-SMX reduz cerca de 50% o risco de ITUs recorrentes. Neste estudo foram incluídas 607 crianças com refluxo vesicouretral com histórico de ITUs febris ou sintomáticas. Para além do impacto da profilaxia na recorrência de ITUs, foi avaliada a ocorrência de cicatrizes renais (sem diferenças significativas entre os grupos placebo e profilaxia) e ainda ocorrência de ITUs

recorrentes causadas por *Escherichia coli* resistente ao TMP-SMX. Neste último, foi provada uma predominância cerca de 3 vezes superior de estirpes resistentes no grupo profilaxia, comparativamente ao grupo placebo [90].

Adicionalmente, Craig *et al* (2009) [91] (um estudo com 576 crianças australianas) reporta uma diminuição modesta do risco absoluto de desenvolver ITUs (6%) em crianças predispostas, com o uso profilático de TMP-SMX. Resultados semelhantes estão descritos em outros estudos de menor evidência como Schläppy *et al.* (1981) e Hori *et al.* (1997), contudo por serem mais antigos não refletem os padrões de resistência atuais [92,93].

- Nitrofurantoína

Existem poucos estudos que avaliam exclusivamente o uso da nitrofurantoína em profilaxia pediátrica de ITU. Entre os estudos específicos, saliento um ensaio clínico de Johnson *et al.* (1994)[94], crossover, duplo-cego e controlado por placebo envolvendo 56 crianças com bexiga neurogénica submetidas a cateterização intermitente limpa. Os participantes receberam nitrofurantoína ou placebo diariamente durante 6 meses, sendo que a nitrofurantoína diminuiu pela metade a ocorrência de amostras positivas de urina, definidas como $\geq 10^8$ unidades formadoras de colónias por litro de urina.

Outro ensaio duplo-cego, controlado com apenas 15 crianças a receber nitrofurantoína (como profilaxia) ou placebo mostrou que, na urina de pacientes com bacteriúria (presença de bactérias que não tinham sido isoladas nas duas semanas anteriores), o agente patogénico *Escherichia coli* foi substituído por estirpes resistentes de *Klebsiella* e *Pseudomonas spp.*[95]. No entanto, essas bactérias não provocaram infeções sintomáticas, o que pode dever-se aos baixos índices de infeções causadas por estirpes resistentes à nitrofurantoína, como será explicado na secção de resistência antibiótica.

- Estudos comparativos

Um estudo randomizado de Falakaflaki *et al* (2007) [96] no Irão que teve como objetivo comparar o uso da nitrofurantoína com TMP-SMX em profilaxia de 132 crianças com ITUs recorrentes durante 6 meses, cujas as idades variavam entre 3 meses a 12 anos, concluiu que a nitrofurantoína era mais eficaz que o TMP-SMX na prevenção de ITUs recorrentes, dado diminuir a recorrência e apresentar taxas menores de resistência. Além disso, concluiu que o grupo que apresentava melhores resultados de eficácia com a nitrofurantoína eram as crianças entre os 1 e 5 anos de idade.

A evidência de revisões sistemáticas reforça estes resultados. Tanto a revisão Cochrane (2019) [75], como Gkiourtzis *et al* (2024)[97] apontaram a nitrofurantoína com mais eficaz que o TMP-SMX na prevenção de ITU pediátricas, no entanto com maior prevalência de efeitos secundários. Apesar disso, a revisão sistemática de Autore *et al.* (2023) [60] sublinha que a evidência disponível não é suficiente recomendar um em relação ao outro.

Entre os efeitos adversos mais frequentes da nitrofurantoína destacam-se distúrbios gastrointestinais (náuseas, vómitos e desconforto abdominal), reações cutâneas (urticária e erupção maculopapular), toxicidade pulmonar e hepática. Efeitos adversos relacionados com trimetoprim/sulfametoxazol são quase exclusivamente provocados pelo sulfametoxazol e são geralmente reações cutâneas. Normalmente, em doses profiláticas, os efeitos adversos tender a ser menos frequentes, dado se utilizarem doses mais baixas. Além disso, em crianças, a prevalência destes efeitos é menor comparativamente ao adultos devido à ausência de comorbilidades e interações medicamentosas [70,98,99].

5.3 Resistências antimicrobianas

- Resistência: Dados Epidemiológicos

Os níveis de resistência à nitrofurantoína permanecem reduzidos na europa, sendo que em 2010, os níveis de resistência rondavam o 1% para *Escherichia coli* e 4% para bactérias que produzem β-lactamases de amplo espetro [85]. Relativamente ao TMP-SMX, em países europeus a resistência a *Escherichia coli* uropatogénica varia entre 14,6 e 60% [100].

Um estudo transversal conduzido em Portugal entre 2019 e 2022 revelou que *Escherichia coli* é o principal microrganismo responsável por ITUs em crianças (entre 79 e 83%), seguido de *Proteus mirabilis* e *Klebsiella spp*. As resistências TMP-SMX são superiores comparativamente à nitrofurantoína e que crianças que se encontram sobre quimioprofilaxia apresentaram resistência superior ao TMP-SMX. A *Escherichia coli* é resistente em 1-4.7% à nitrofurantoína e 19-31.3% a TMP-SMX de acordo com dados de hospitais portugueses [59,88].

Apesar desses dados, um estudo retrospetivo português que analisou especificamente, no centro hospitalar universitário de Faro, a resistência antibiótica em crianças com ITU concluiu que agentes causadores dessas infeções (*Escherichia coli, Proteus mirabilis e Klebsiella pneumoniae)* ao longo dos anos demonstraram uma diminuição do perfil de resistência ao TMP-SMX e que a *Klebsiella* apresentou um aumento de resistência à nitrofurantoína [101].

- Resistência à nitrofurantoína

Os mecanismos de resistência à nitrofurantoína incluem mutações nos genes que produzem nitroredutases (*nfsA* e *nfsB*), alterações nos genes que controlam a expressão de porinas na membrana celular, tendo como consequência a menor entrada de nitrofurantoína dentro da bactéria e a expressão de bombas de efluxo que expulsam o antibiótico. No entanto, estas mutações que originam resistência à nitrofurantoína muitas vezes não são viáveis para a sobrevivência da bactéria, uma vez que afetam as suas vias metabólicas. Assim, estas bactérias resistentes não são capazes de crescer e desenvolver de forma a originar uma infeção [85,102].

- Resistência ao TMP-SMX

Os mecanismos de resistência ao trimetoprim incluem: produção, pelas bactérias, de DHFR resistentes a este fármaco; existência de mutações que reduzem a afinidade de ligação do trimetoprim à DHFR; mutações que promovem o aumento da expressão de DHFR, não comprometendo a produção de tretahidrofolato pela bactéria [103,104]. Relativamente ao sulfametoxazol, a resistência é menor, no entanto os mecanismos estão relacionados com a diminuição da afinidade de ligação do fármaco à DHPS, excesso de produção de PABA que contorna a inibição competitiva por excesso de substrato [105,106].

6. Conclusão

A profilaxia das infeções urinárias em idade pediátrica é um tema de grande relevância e que causa controvérsia na comunidade científica. A evidência atual mostra que o uso de antibióticos como medida profilática deve ser cada vez mais criterioso, devido ao crescente problema das resistências bacterianas, a nível global. Assim, a profilaxia antibiótica deve ser considerada apenas em crianças com malformações graves do trato urinário que as predisponham a infeções urinárias muito recorrentes.

Quanto à escolha do antibiótico, a nitrofurantoína aparenta maior eficácia, devido ao seu perfil de baixa resistência e resultados consistentes na prevenção de ITUs. O TMP-SMX oferece a vantagem se apresentar um baixo índice de efeitos adversos, mas apresenta níveis crescentes de resistência bacteriana que condiciona o seu uso. Assim, a seleção do fármaco deve ter em conta não só as características clínicas do doente, mas também os padrões locais de resistência antimicrobiana.

Por fim, saliento que a nitrofurantoína e o TMP-SMX ainda continuam a ser opções úteis na prática clínica, embora existem poucos estudos que segmentem o seu uso por faixa etária, assim como diretrizes mais específicas que apoiem a decisão terapêutica.

Tema 2 – Desregulação metabólica provocada pela olanzapina

No âmbito do meu estágio na farmácia comunitária, dispensei diversas vezes o medicamento olanzapina a pacientes da farmácia, tendo percebido a importância do farmacêutico em alertar para os riscos da desregulação metabólica associada ao seu uso, entre os quais o ganho de peso, alterações do perfil glicémico e lipídico. Assim, este tema tem como objetivo aprofundar duas das principais desregulações metabólicas da olanzapina: o ganho de peso e a resistência à insulina.

1. Introdução

A olanzapina é um antipsicótico atípico de 2ª geração aprovado, em Portugal para o tratamento de esquizofrenia e episódios maníacos moderados a graves, podendo ser usado na prevenção desses episódios em doentes com distúrbio bipolar. O seu uso apenas se encontra indicado pelo Infarmed a maiores de 18 anos devido à ausência de estudos de segurança e eficácia em idades menores[107,108].

A olanzapina foi sintetizada no início da década de 1990, quando investigadores procuravam por um análogo da clozapina, que não apresentasse toxicidade hematológica, mas com a mesma eficácia. A olanzapina é uma tienobenzodiazepina que foi aprovada em 1996 pelo FDA, sendo no mesmo ano introduzida na Europa [108,109]. A olanzapina demonstrou eficácia superior na redução de sintomas negativos como isolamento social e apatia, em relação a outros antipsicóticos já existentes, assim como uma melhora da função cognitiva [110]. Adicionalmente, a olanzapina apresentou menor incidência de efeitos extrapiramidais associados aos antipsicóticos típicos, oferecendo maior qualidade de vida para os pacientes[109,111].

Apesar disso, a olanzapina está entre os antipsicóticos com maior risco de síndrome metabólica, tendo uma prevalência de 28% [110]. Entre 2016 e 2019, Portugal registou um aumento de 41% no consumo de antipsicóticos, sendo a olanzapina, o 2º antipsicótico mais prescrito no país a seguir à quetiapina [112], pelo que existe uma preocupação crescente com a desregulação metabólica provocada pela olanzapina, havendo interesse em desenvolver estratégias para minimizar estas alterações.

2. Olanzapina

2.1 Mecanismo de Ação

A via mesolímbica, também conhecida como via da recompensa, inicia-se na área tegmental ventral, localizada no mesencéfalo e termina no núcleo accumbens, amígdala, hipocampo e septo. Em pessoas com esquizofrenia ou episódios maníacos, ocorre uma hiperatividade da via mesolímbica, o que significa que há um excesso de dopamina a ligar-se aos recetores D_2 (localizados no núcleo accumbens)[113]. A olanzapina atua nos recetores D_2 como antagonista, bloqueando a ação da dopamina. No entanto, este antipsicótico tem a capacidade de se dissociar facilmente ao recetor D_2, bloqueando apenas o excesso de dopamina e permitindo que parte desta continue a exercer a sua função normal. Dessa forma, preserva a função motora e reduz a ocorrência de tremores e rigidez, efeitos adversos frequentemente associados aos antipsicóticos típicos [107,110]. Como resultado, ocorre o controlo de sintomas como alucinações e delírios.

Na esquizofrenia, apesar da via mesolímbica se encontrar hiperativa, a via mesocortical apresenta déficits de dopamina[113]. Nesta via, a olanzapina atua como antagonista dos recetores 5-HT_2A, localizados no córtex pré-frontal, aumentando a libertação de dopamina na região[114]. Como resultado, ocorre o controlo de sintomas como apatia, falta de memória e concentração [107,109].

2.2 Farmacocinética

A olanzapina é bem absorvida no trato gastrointestinal (85% no intestino) e a absorção não é influenciada pela ingestão de alimentos [108,115]. Contudo, devido ao metabolismo de primeira passagem hepática, a sua biodisponibilidade oral é apenas 60%, pois parte da substância inicial é inativada no fígado [116].

A olanzapina demora em média 6h a atingir o pico de concentração no plasma [115], encontrando-se no sangue principalmente ligada a proteínas plasmáticas (93%) como à albumina e à α1- glicoproteína ácida [108]. Dado ser bastante lipofílica, apresenta uma ampla distribuição pelo organismo, com facilidade em atravessar a barreira hematoencefálica [108,116]. A olanzapina é metabolizada no fígado através de conjugação por glucuronidação e ação do citocromo P450 que transforma em metabolitos inativos ou com menor ação farmacológica. Por fim a eliminação ocorre 60% por via renal e 30% por via fecal [115].

3. Desregulação metabólica induzida pela olanzapina

A olanzapina, assim como outros antipsicóticos causa desregulação em vários mecanismos metabólicos, sendo que a obesidade e o síndrome metabólico são consequências graves do uso deste fármaco. Estas alterações aumentam o risco de desenvolver doenças cardiovasculares e diabetes tipo II [117,118], contribuindo para a diminuição da esperança média de vida[118].

A olanzapina está entre os antipsicóticos com maior taxa de ganho de peso e desregulação do metabolismo da glicose, desde o risco aumentado de resistência à insulina a danos nas células beta-pancreáticas, comprometendo a secreção desta hormona[119,120]. Koller *et al* (2002) verificou que 73% de 237 pacientes apresentaram hiperglicemia nos primeiros seis meses de tratamento[121]. Adicionalmente, a olanzapina pode causar alterações no metabolismo lipídico, provocando aumento dos níveis de triglicerídeos, colesterol total e LDL, que em alguns pacientes pode ser detetável nas primeiras semanas de tratamento[122].

3.1 Olanzapina e aumento de peso

O ganho de peso é o principal efeito adverso da olanzapina, tendo uma prevalência de 80% [123] nos pacientes que utilizam este antipsicótico [110], com um aumento de peso em média de 7,5 kg [119]. Embora o aumento de peso não seja dependente da dose, é mais acentuado com doses diárias acima de 10mg [124]. Além disso, o aumento de peso é mais exacerbado no início do tratamento, com tendência a estabilizar ou apresentar uma menor taxa de aumento ao fim de 2 a 4 meses [125,126].

Entre os fatores que contribuem para o aumento de peso, o principal é o aumento do apetite. Em pacientes tratados pela primeira vez com olanzapina, verificou-se que, ao fim de 12 semanas, 77% apresentaram aumento do apetite e, entre estes, registou-se um aumento de peso corporal superior a 7% [127]. O mecanismo subjacente ao aumento de apetite ainda não se encontra completamente elucidado, mas existe evidência que se deve a uma desregulação das vias que regulam apetite/saciedade, no hipotálamo.

3.1.1 Regulação do Apetite no Hipotálamo

O hipotálamo é o principal regulador do apetite no organismo humano, sendo constituído por núcleos (aglomerados de neurónios). Existem vários núcleos responsáveis pela regulação do apetite, contudo é no núcleo arqueado (ARC) que se encontram os neurónios capazes de detetar sinais periféricos e centrais como hormonas, péptidos ou neuromoduladores como histamina e a serotonina. Neste núcleo estão presentes neurónios importantes para o controlo do apetite e saciedade: neurónios que estimulam o apetite ao expressarem neuropéptido Y (NPY) e a proteína relacionada à agouti (AgRP), e os neurónios pro-opiomelanocortina (POMC) que promovem a saciedade. Nestes neurónios estão expressos recetores para a leptina e insulina, as duas principais hormonas da saciedade, assim como para a grelina, hormona que induz o apetite. Os neurónios POMC quando ativados libertam a hormona estimulante dos alfa-melanócitos que ativa o recetor da melanocortina 4 (MC4R), resultando na supressão do apetite. Já os neurónios AgRP/NPY, quando ativados libertam os dois péptidos NPY (estimulador do apetite) e AgRP (antagonista dos MC4R)[118,128].

3.1.2 Alterações provocadas pela olanzapina

- Antagonismo dos recetores 5-HT2C

A olanzapina liga-se aos recetores 5-HT2C com elevada afinidade[129,130], atuando como antagonista destes recetores (figura 1). Estes recetores, presentes nos neurónios POMC, normalmente são ativados pela serotonina (5-HT), que é libertada quando ingerimos alimentos de forma a sinalizar a saciedade [131,132]. Contudo a olanzapina ao antagonizar os recetores 5-HT2C bloqueia este mecanismo de regulação do apetite e o paciente apresenta menos saciedade e consequentemente, maior ingestão alimentar [118].

- Antagonismo dos recetores H1

A olanzapina antagoniza o recetor histamínico H1 (figura 1) e alguns estudos em roedores indicam que este bloqueio altera a via de sinalização da proteína quinase ativada por AMP (AMPK)[133,134]. A AMPK é uma enzima essencial na regulação do metabolismo energético. Quando os níveis de energia estão baixos, esta enzima é fosforilada, ficando na sua forma ativa (AMPKp), aumentando a expressão de neuropéptidos estimulantes do apetite (NPY), nos neurónios AgRP/NPY do hipotálamo[135].

Um estudo experimental realizado em ratos fêmeas Sprague-Dawley [136] mostrou que o bloqueio do recetor H1 pela olanzapina ativa AMPK, resultando no aumento do apetite e

consequentemente do peso corporal. Neste estudo foi ainda demonstrado que a utilização de uma agonista do recetor H1 preveniu a hiperfagia provocada pela olanzapina.

- Resistência à leptina

A leptina é uma hormona produzida essencialmente pelos adipócitos, assim os seus níveis no organismo correlacionam-se positivamente com a quantidade de gordura armazenada.

A leptina estimula os neurónios anorexigénicos POMC e suprime os orexigénicos AgRP/NYP, provocando saciedade. Embora não exista evidência clara que a olanzapina altere diretamente a secreção de leptina, o aumento de peso pode induzir resistência à leptina, reduzindo a sinalização de saciedade, reforçando a hiperfagia [137].

Um ensaio clínico realizado em pacientes medicados com olanzapina por 24 semanas, mostrou aumentos significativos nos níveis de leptina, os quais se correlacionaram com o ganho de peso [138]. Esta informação é consistente com estudos que mostram que a concentração sérica de leptina é 318% superior em indivíduos obesos[139] em relação a indivíduos magros.

- Antagonismo dos recetores D2

Os recetores D2 estão envolvidos nas vias de recompensa alimentar e do controlo do apetite. O antagonismo destes recetores provocado pela olanzapina (figura 1) pode desregular estas vias, provocando uma alteração do comportamento alimentar e consequentemente, maior ingestão calórica como mecanismo compensatório à redução da sensação de recompensa, contudo a evidência não é clara[140,141].

Alguns estudos em modelos animais demonstraram relação entre o antagonismo dos recetores D2 por diferentes antipsicóticos e o aumento de peso[142,143]. Além disso, Hong *et al* (2010) realizou um estudo com 479 participantes com esquizofrenia medicados com antipsicóticos entre os quais olanzapina e identificou uma variante genética do recetor D2 significativamente associada ao ganho de peso[144].

3.1.3 Mecanismos complementares no ganho de peso

Embora as alterações do apetite sejam o principal mecanismo responsável pelo aumento de peso induzido pela olanzapina, também se considera que a redução do consumo energético devido à diminuição da atividade locomotora do paciente e à redução da termogénese esteja envolvida na manutenção do peso elevado a longo-prazo [145].

A diminuição da atividade motora pode ser explicada pelo antagonismo dos H1R, que além de induzir o apetite, exerce também um efeito sedativo, resultando na menor atividade do paciente. Já a termogénese é mecanismo pelo qual o organismo é capaz de produzir calor, que ocorre principalmente pela ação da UCP1 (proteína desacopladora) que interrompe a produção de ATP pela mitocôndria, para passar a gerar calor. A olanzapina diminui a expressão da UCP1 e do PGC-1α (fator de transcrição que regula a expressão da UCP1 e outras proteínas termogénicas), interrompendo este processo[138].

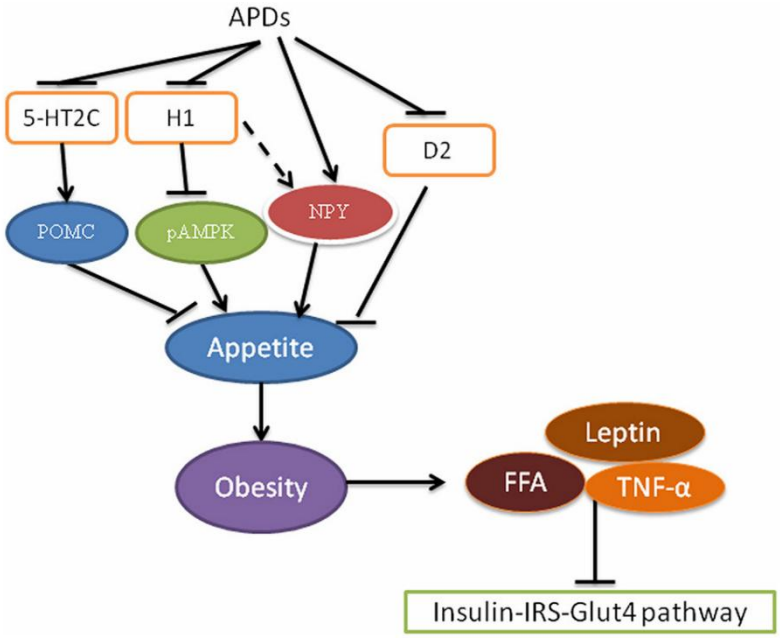


Figura 1. Mecanismos pelos quais a olanzapina provoca aumento de apetite e resistência à insulina. *Adaptado* [138]

3.2 Resistência à insulina

Estudos clínicos indicam que 20 a 50% dos pacientes tratados com antipsicóticos apresenta obesidade e diabetes. Comparativamente a outros antipsicóticos, a olanzapina apresenta um risco bastante mais elevado de provocar diabetes e um dos principais mecanismos é a resistência à insulina. A exposição prolongada à olanzapina pode causar resistência à insulina [125], mediada pela obesidade ou por mecanismos independentes do ganho de peso [133,146]. Um ensaio randomizado e placebo-controlado de Toledo *et al* (2021) mostra resistência à insulina e hiperinsulinemia antes de ocorrer ganho significativo de peso, o que também é comprovado por vários estudos em modelos animais [147,148].

3.2.1 Sinalização fisiológica da insulina

A insulina é uma hormona produzida pelas células beta-pancreáticas e tem como principal função controlar os níveis de glicose no sangue. Esta atua promovendo a captação de glicose pelas células hepáticas, musculares e do tecido adiposo (células-alvo) que será então utilizada para a produção de energia e armazenada. O recetor da insulina encontra-se na membrana celular das células-alvo (ver figura 2) e é composto por duas subunidades α (extracelulares) e duas subunidades β (intracelulares). Quando a insulina se liga às subunidades α, ocorre autofosforilação das subunidades β, ativando o recetor. O recetor fosforilado, fosforila proteínas IRS (*insulin receptor substrate)* que por sua vez ativam a PI3K, uma enzima que converte o PIP2 (fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato) em PIP3 (fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfato), na membrana plasmática. O PIP3 recruta a proteína quinase B (akt), que promove a translocação de vesículas que contêm GLUT4 para a membrana celular, permitindo a entrada de glicose dentro da célula [149].

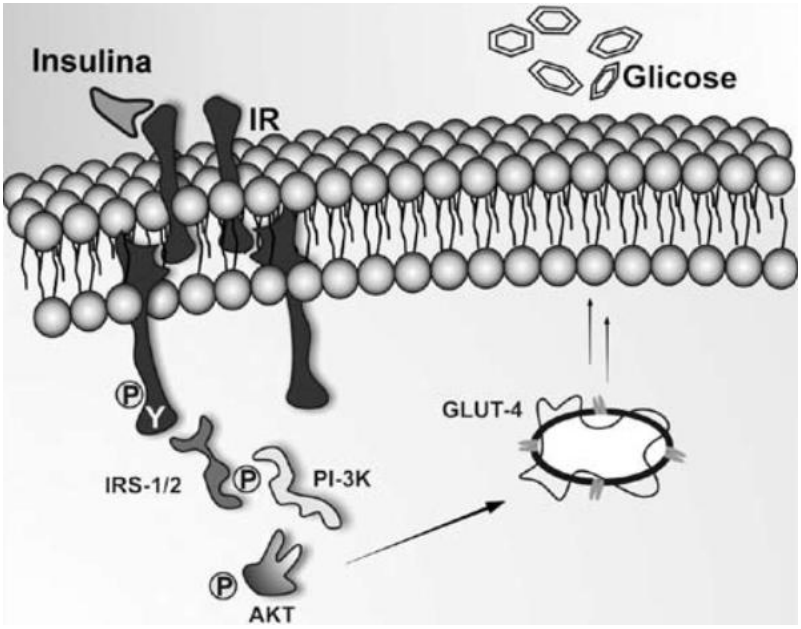


Figura 2. Mecanismo de sinalização da insulina. Adaptado de[150]

3.2.2 Resistência à insulina mediada pela olanzapina

Um estudo de Li *et al* (2018) realizado em culturas celulares de adipócitos, demonstrou que a olanzapina inibe de forma significativa a captação de glicose estimulada pela insulina, mediada pela via inflamatória do NF-κB. Segundo os autores, a olanzapina promove uma dissociação do complexo NF-κB – IκBα, libertando o NF-κB que se transloca para o núcleo e estimula a expressão de citocinas pró-inflamatórias como TNF-α, IL-6 e IL-1β[151].

Em dados clínicos do mesmo estudo, pacientes tratados cronicamente com olanzapina que apresentavam índices de resistência a insulina superiores a outros pacientes com índices considerados normais, apresentaram simultaneamente níveis plasmáticos elevados de citocinas inflamatórias (TNF-α, IL-6, IL-1β e IL-8).[151]

Estas citocinas pró-inflamatórias podem provocar uma fosforilação nos resíduos serina do IRS (presente nas células-alvo), ao invés de ocorrer nos resíduos tirosina, essencial para a continuidade da cascata de sinalização da insulina. Assim a via PI3K/Akt fica comprometida, tal como a translocação dos recetores GLUT4 para a membrana celular [138], havendo a redução da captação da glicose.

3.2.3 Resistência à insulina mediada pelo aumento de peso

O tecido adiposo branco é o principal depósito de gordura no organismo, também funcionando como órgão endócrino, ao produzir diversas citocinas, envolvidas em vários processos metabólicos, entre os quais a sinalização da insulina e a oxidação de ácidos gordos[152].

A resposta fisiológica ao excesso de calorias ingeridas é o aumento do número e tamanho dos adipócitos, fenómeno designado hiperplasia do tecido adiposo. No entanto, também pode ocorrer hipertrofia do tecido adiposo, quando os adipócitos aumentam significativamente de tamanho, ficando disfuncionais[153].

Estes adipócitos produzem citocinas pró-inflamatórias como *monocyte chemotactic protein-1* (MCP-1) e TNF-α, assim como ácidos gordos saturados e ambos induzem a ativação da via NF-κB nos macrófagos residentes. Por sua vez, estes macrófagos produzem citocinas que atraem monócitos em circulação, que se infiltram junto aos adipócitos, promovendo um estado de inflamação crónica. Adicionalmente, em caso de obesidade ocorre uma elevação dos ácidos gordos livres em circulação, libertados pelo tecido adiposo[152,154].

Desta forma, a ação de citocinas pró-inflamatórias (figura 1) e a elevação dos ácidos gordos livres afeta a normal fosforilação do IRS, à semelhança do explicado anteriormente, induzindo a resistência à insulina[154].

4. Consequências das desregulações metabólicas da olanzapina

O ganho de peso associado à olanzapina aumenta o risco de obesidade. Um estudo longitudinal realizado no Reino Unido demonstrou que, 50% dos pacientes que se encontrava com peso saudável, ao fim de 5 anos de toma de antipsicóticos, entre os quais olanzapina, progrediram para sobrepeso ou obesidade[155]. A obesidade eleva o risco de resistência à insulina e o risco de desenvolver doenças cardiovasculares. Um estudo coorte revelou que cerca de 37,94% da associação entre obesidade geral e risco de doença cardiovascular é mediada pela resistência à insulina [156].

Por sua vez, a resistência à ação da insulina, que como evidenciado pode ser provocada direta ou indiretamente pela olanzapina, inicialmente provoca uma hiperglicemia ligeira, enquanto as células beta-pancreáticas, como mecanismo compensatório, induzem uma hipersecreção de insulina (hiperinsulinemia). No entanto, estas células ficam progressivamente disfuncionais, perdendo a capacidade de secreção de insulina, resultando em hiperglicemia persistente que caracteriza diabetes tipo II [146].

Adicionalmente, o ganho de peso pode diminuir a adesão à terapêutica. Apesar da olanzapina, em geral apresentar taxas reduzidas de abandono da terapêutica devido à sua elevada eficácia e poucos efeitos extrapiramidais associados, De *et al* (2024) revelou que a olanzapina apresenta um risco cerca três vezes superior de descontinuação pelo paciente, devido ao aumento de peso, comparativamente a outros antipsicóticos.

5. Estratégias para mitigar desregulações metabólicas

Devido à elevada propensão da olanzapina para causar aumento de peso, com consequências negativas para a saúde do paciente, é importante a adoção de estratégias que minimizem estes efeitos e aumentem a adesão à terapêutica [157].

Entre as intervenções não farmacológicas destaca-se a promoção do entendimento sobre comportamentos alimentares alterados, atividade física moderada (2 a 3 horas semanais) e redução da ingestão de gordura em 30%[158,159] Relativamente, à abordagem farmacológica a metformina é o fármaco que apresenta resultados mais eficazes não só na redução do peso, como na minimização da resistência à insulina[160]. A revisão sistemática Cochrane *et al* (2022) mostra em pacientes com antipsicóticos indutores do aumento do peso, o grupo com metformina apresentou em média menos 4.03 kg (95% CI 5.78 kg to 2.28 kg)

comparativamente ao grupo controlo [161]. Adicionalmente, diretrizes de Carolan *et al.* (2025) publicada na *Schizophrenia Bulletin* indicam que a metformina é o único fármaco com evidência suficiente para tratar o ganho de peso provocado por antipsicóticos e que pode ser recomendado como terapia adjuvante. Outros agentes que podem ser alternativas eficazes são antagonistas H2 como nizatidina, famotidina e ranitidina que contribuem para a regulação do apetite. Todas estas estratégias apresentam benefícios na autoestima do paciente, morbilidade, qualidade de vida e adesão à terapêutica [161].

6. Conclusão

Com este tema, foi possível compreender duas das principais desregulações metabólicas associadas ao uso da olanzapina: ganho de peso e resistência à insulina. Estas alterações estão intimamente relacionadas, potenciando o risco de comorbilidades futuras.

A compreensão dos mecanismos fisiológicos complexos da regulação do apetite e a sinalização da insulina são essenciais para identificar como este antipsicótico atua e provoca alterações nos mesmos. Assim, é possível identificar as melhores estratégias terapêuticas adjuvantes, capazes de mitigar os efeitos metabólicos adversos da olanzapina.

Destaco o papel do farmacêutico comunitário que tem um papel fundamental na deteção precoce da glicemia altera em jejum (≥100 mg/dL), controlo do peso através do índice de massa corporal, identificando estado de sobrepeso (≥ 25,0) e obesidade (≥ 30). Além de poder monitorizar triglicerídeos, colesterol e pressão arterial, todas estas medições possíveis de ser feitas com regularidade na farmácia comunitária. O farmacêutico pode ainda incentivar a adoção de medidas não farmacológicas e promover a adesão à terapêutica.

Conclusão global

O estágio curricular constituiu uma etapa fundamental do meu percurso em Ciências Farmacêuticas, tendo tido oportunidade de aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo do curso, através das diferentes atividades desenvolvidas no âmbito da farmácia hospitalar e comunitária.

O meu estágio na farmácia hospitalar proporcionou-me uma experiência bastante desafiadora, dado ter estagiado num hospital central em Londres, onde tive contacto com grande diversidade cultural e a adaptação a um idioma e contexto profissional diferente foram essenciais. O contacto direto com uma equipa multidisciplinar que incluiu desde farmacêuticos, médicos a enfermeiros permitiu-me desenvolver competências científicas e compreender a importância da colaboração em equipa para a tomada de decisões terapêuticas seguras e eficazes. Como maior desafio destaco a interação com os pacientes internados, em que me foi dada bastante autonomia para realizar a recolha de dados clínicos sobre o utente e sobre a sua medicação regular e aguda, assim como a realização de aconselhamento de algumas medicações, com o respetivo esclarecimento das interações medicamentosas, efeitos adversos principais e cuidados a adotar.

Na farmácia comunitária, aprendi a realizar gestão de stocks, determinação de parâmetros bioquímicos e preparação de medicamentos manipulados. O atendimento ao público tendo sido a minha atividade principal permitiu-me desenvolver empatia e escuta ativa, aprimorar a minha capacidade de comunicação de forma a transmitir de forma clara informação técnica e científica aos utentes da farmácia. Além disso, aprendi a lidar com situações em que o meu conhecimento era limitado e insuficiente, tendo de transformar o desconforto e incerteza em aprendizagem.

Assim, concluo que ambos os estágios me desafiaram e me prepararam, diariamente, para ingressar no mercado de trabalho com mais confiança e conhecimento, capacitada das ferramentas necessárias para o exercício da profissão farmacêutica.

Bibliografia

(1) National Institute for Health and Care Excellence (2025). *Anticoagulation - oral*. Retrieved 15/03/2025 from https://cks.nice.org.uk/topics/anticoagulation-oral/

(2) Vermeer, C., & Schurgers, L. J. (2000). A comprehensive review of vitamin K and vitamin K antagonists. *Hematol Oncol Clin North Am*, *14*(2), 339–353. https://doi.org/10.1016/s0889-8588(05)70137-4

(3) Patel, S., Singh, R., Preuss, C. V., & Patel, N. (2025). Warfarin. In *StatPearls*.

(4) Farrukh Shah, A. T. (2015). *Therapeutic Anticoagulation in Adults* W. H. Trust. https://www.whittington.nhs.uk/document.ashx?id=6081

(5) Gomez-Outes, A., Terleira-Fernandez, A. I., Lecumberri, R., Suarez-Gea, M. L., & Vargas-Castrillon, E. (2014). Direct oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*, *134*(4), 774–782. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.06.020

(6) Anja Drebes, C. G., Ian Man, Nazia Hussain, Sejal Amin,Gurpal Grewal. (2022). *DOAC Prescribing Support for NCL: AF and VTE* N. JFC. https://nclhealthandcare.org.uk/wp-content/uploads/2024/03/9_DOAC_prescribing_support.pdf

(7) Specialist Pharmacy Service (2021). *Warfarin monitoring* Retrieved 22/03/2025 from https://www.sps.nhs.uk/monitorings/warfarin-monitoring/

(8) Specialist Pharmacy Service. (2021). *DOACs (Direct Oral Anticoagulants) monitoring*. Retrieved 20/03/2025 from https://www.sps.nhs.uk/monitorings/doacs-direct-oral-anticoagulants-monitoring/

(9) Stampfuss, J., Kubitza, D., Becka, M., & Mueck, W. (2013). The effect of food on the absorption and pharmacokinetics of rivaroxaban. *Int J Clin Pharmacol Ther*, *51*(7), 549–561. https://doi.org/10.5414/CP201812

(10) Ingason, A. B., Hreinsson, J. P., Agustsson, A. S., Lund, S. H., Rumba, E., Palsson, D. A., Reynisson, I. E., Guethmundsdottir, B. R., Onundarson, P. T., & Bjornsson, E. S. (2021). Rivaroxaban Is Associated With Higher Rates of Gastrointestinal Bleeding Than Other Direct Oral Anticoagulants : A Nationwide Propensity Score-Weighted Study. *Ann Intern Med*, *174*(11), 1493–1502. https://doi.org/10.7326/M21-1474

(11) Tang, L. H., Shia, J., Soslow, R. A., Dhall, D., Wong, W. D., O'Reilly, E., Qin, J., Paty, P., Weiser, M. R., Guillem, J., Temple, L., Sobin, L. H., & Klimstra, D. S. (2008). Pathologic classification and clinical behavior of the spectrum of goblet cell carcinoid tumors of the appendix. *Am J Surg Pathol*, *32*(10), 1429–1443. https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31817f1816

(12) Cheeseman, S. L., Joel, S. P., Chester, J. D., Wilson, G., Dent, J. T., Richards, F. J., & Seymour, M. T. (2002). A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*, *87*(4), 393–399. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600467

(13) Royal Surrey NHS Foundation Trust. (2025). *Oxaplatin & Modified de Gramont (FOLFOX)* Retrieved 21/03/2025 from https://www.royalsurrey.nhs.uk/download.cfm?doc=docm93jijm4n28456.pdf&ver=70888

(14) British National Formulary (2025). *Oxaliplatin (specialist drug)*. Retrieved 25/03/2025 from https://bnf.nice.org.uk/drugs/oxaliplatin-specialist-drug/

(15) Donna Kimber, R. W., Debbie Wright , Tim Iveson (2020). *Chemotherapy Protocol - Colorectal Cancer: Fluorouracil, Folinic Acid (Modified de Gramont) and Oxaliplatin (FOLFOX)* U. H. Southampton. https://www.uhs.nhs.uk/Media/UHS-website-2019/Docs/Chemotherapy-SOPs1/Colorectal/Fluorouracil-FolinicAcid-Oxaliplatin.pdf.

(16) European Association of Hospital Pharmacists (2014). *EAHP Statements of Hospital Pharmacy*. https://eahp.eu/statement/statement-26/

(17) Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. (2001). *Official Journal of the European Communities*, *L 311*, 67–128.

(18) NHS England and NHS Improvement. (2021). *Health Building Note 14-02 – Medicines storage in clinical areas*. https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2021/05/HBN-14-02-Medicines-storage-in-clinical-areas.pdf

(19) Farrukh Shah, I. M., Alison Thomas, Kevin Gilbride. (2015). *Thromboprophylaxis – surgical patients: guideline for reducing the risk of venous thromboembolism in non-pregnant adult inpatients*. https://www.whittington.nhs.uk/document.ashx?id=6342

(20) Anekar, A. A., Hendrix, J. M., & Cascella, M. (2025). WHO Analgesic Ladder. In *StatPearls*.

(21) Gatti, M., Raschi, E., & De Ponti, F. (2021). Serotonin syndrome by drug interactions with linezolid: clues from pharmacovigilance-pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *Eur J Clin Pharmacol*, *77*(2), 233–239. https://doi.org/10.1007/s00228-020-02990-1

(22) Mikkelsen, N., Damkier, P., & Pedersen, S. A. (2023). Serotonin syndrome-A focused review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, *133*(2), 124–129. https://doi.org/10.1111/bcpt.13912

(23) Raffael, F., Pandia, P., Tarigan, A. P., Mutiara, E., & Osakue, O. E. (2023). Comparison of exhaled carbon monoxide levels and its association with nicotine dependence between electronic and tobacco cigarettes: A cross-sectional study among teenage smokers. *Narra J*, *3*(3), e418. https://doi.org/10.52225/narra.v3i3.418

(24) Palmeri, R., & Gupta, V. (2025). Carboxyhemoglobin Toxicity. In *StatPearls*.

(25) Reeves, S., & Bernstein, I. (2008). Effects of maternal tobacco-smoke exposure on fetal growth and neonatal size. *Expert Rev Obstet Gynecol*, *3*(6), 719–730. https://doi.org/10.1586/17474108.3.6.719

(26) Morales-Suarez-Varela, M., Puig, B. M., Kaerlev, L., Peraita-Costa, I., & Perales-Marin, A. (2022). Safety of Nicotine Replacement Therapy during Pregnancy: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*, *20*(1). https://doi.org/10.3390/ijerph20010250

(27) Direcção-Geral da Saúde. (2007). *Circular Normativa nº 26/DSPPS: Programa-tipo de actuação em cessação tabágica*. Retrieved 22/06/2025 from https://www.mgfamiliar.net/wp-content/uploads/i009309.pdf

(28) Turner, E., Jones, M., Vaz, L. R., & Coleman, T. (2019). Systematic Review and Meta-Analysis to Assess the Safety of Bupropion and Varenicline in Pregnancy. *Nicotine Tob Res*, *21*(8), 1001–1010. https://doi.org/10.1093/ntr/nty055

(29) Infarmed. (2024). *Resumo das Características do Medicamento (RCM) de Cutivar (Vareniclina) 0,5 mg e 1 mg comprimidos revestidos por película*. Retrieved 15/06/2025 from https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml

(30) Infarmed. (2024). *Resumo das Características do Medicamento (RCM) de Xistab 1,5 mg comprimidos revestidos por película*. Retrieved 12/06/2025 from https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml

(31) Richardson, J. L., Stephens, S., Yates, L. M., Diav-Citrin, O., Arnon, J., Beghin, D., Kayser, A., Kennedy, D., Cupitt, D., Te Winkel, B., Peltonen, M., Kaplan, Y. C., & Thomas, S. H. (2017). Pregnancy outcomes after maternal varenicline use; analysis of surveillance data collected by the European Network of Teratology Information Services. *Reprod Toxicol*, *67*, 26–34. https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.11.010

(32) Pedersen, L., Petronis, K. R., Norgaard, M., Mo, J., Froslev, T., Stephansson, O., Granath, F., Kieler, H., & Sorensen, H. T. (2020). Risk of adverse birth outcomes after maternal varenicline use: A population-based observational study in Denmark and Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, *29*(1), 94–102. https://doi.org/10.1002/pds.4894

(33) Gauillard, J., Cheref, S., Vacherontrystram, M. N., & Martin, J. C. (2002). [Chloral hydrate: a hypnotic best forgotten?]. *Encephale*, *28*(3 Pt 1), 200–204. (Original work published L'hydrate de chloral, un hypnotique a oublier?)

(34) Kiametis, A. S., Stock, L., Cirqueira, L., & Treptow, W. (2018). Atomistic Model for Simulations of the Sedative Hypnotic Drug 2,2,2-Trichloroethanol. *ACS Omega*, *3*(11), 15916–15923. https://doi.org/10.1021/acsomega.8b02017

(35) Jewett, B. E., & Sharma, S. (2025). Physiology, GABA. In *StatPearls*.

(36) Kim, G., Kim, H., & Jang, I. S. (2023). Trichloroethanol, an active metabolite of chloral hydrate, modulates tetrodotoxin-resistant Na(+) channels in rat nociceptive neurons. *BMC Anesthesiol*, *23*(1), 145. https://doi.org/10.1186/s12871-023-02105-0

(37) Rita Guerreiro, R. M. F., João Crispim. (2018). Chloral Hydrate as a Sedating Agent for Neurodiagnostic Procedures in Children. *Portuguese Journal of Pediatrics*, *49*(4), 377–380. https://doi.org/10.25754/pjp.2018.15019

(38) Grissinger, M. (2019). Chloral Hydrate: Is It Still Being Used? Are There Safer Alternatives? *P T*, *44*(8), 444–459.

(39) Fong, C. Y., Tay, C. G., Ong, L. C., & Lai, N. M. (2017). Chloral hydrate as a sedating agent for neurodiagnostic procedures in children. *Cochrane Database Syst Rev*, *11*(11), CD011786. https://doi.org/10.1002/14651858.CD011786.pub2

(40) Moon, J. U., & Han, J. Y. (2021). Effectiveness of Chloral Hydrate on Brain MRI in Children with Developmental Delay/Intellectual Disability Comparing with Normal Intelligence: Single Tertiary Center Experience. *Children (Basel)*, *8*(12). https://doi.org/10.3390/children8121097

(41) Pranzatelli, M. R., & Tate, E. D. (2001). Chloral hydrate for progressive myoclonus epilepsy: a new look at an old drug. *Pediatr Neurol*, *25*(5), 385–389. https://doi.org/10.1016/s0887-8994(01)00350-2

(42) Ministério da Saúde, P. *Portaria n.º 160/2023, de 12 de junho – Estabelece lista de medicamentos manipulados comparticipados pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS)*. Diário da República, 1.ª série Retrieved from https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Portaria+160_2023+de+12+de+junho/122c386f-de96-a39f-b5b2-fab821693b52

(43) Direção-Geral da Saúde. (2012). *Orientações técnicas sobre o controlo da dor em procedimentos invasivos nas crianças (1 mês a 18 anos) (Orientação nº 022/2012)*. Retrieved 20/06/2025 from https://spp.pt/UserFiles/file/EVIDENCIAS%20EM%20PEDIATRIA/ORIENTACAO%20DGS_022.2012%20DE%20DEZ.2012.pdf

(44) Electronic Medicines Compendium (2021). *Chloral Hydrate 500mg/5ml Oral Solution - Summary of Product Characteristics* Ltd, M. P. Retrieved 26/06/2025 from https://www.medicines.org.uk/emc/product/13223/smpc#gref

(45) Jang, Y. E., Park, J. B., Kang, P., Ji, S. H., Kim, E. H., Lee, J. H., Kim, H. S., & Kim, J. T. (2024). Risk factors for chloral hydrate sedation failure in pediatric patients: a retrospective analysis. *Korean J Anesthesiol*, *77*(5), 526–536. https://doi.org/10.4097/kja.24125

(46) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (2021). *Chloral hydrate, cloral betaine (Welldorm): restriction of paediatric indication*. GOV.UK. Retrieved 20/06/2025 from https://www.gov.uk/drug-safety-update/chloral-hydrate-cloral-betaine-welldorm-restriction-of-paediatric-indication

(47) Rudzinski, P., Lopuszynska, I., Pazik, D., Adamowicz, D., Jargielo, A., Cieslik, A., Kosieradzka, K., Stanczyk, J., Meliksetian, A., & Wosinska, A. (2023). Emergency contraception - A review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, *291*, 213–218. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.10.035

(48) Mierzejewska, A., Waledziak, M., Merks, P., & Rozanska-Waledziak, A. (2024). Emergency contraception - A narrative review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, *299*, 188–192. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2024.06.015

(49) Rosato, E., Farris, M., & Bastianelli, C. (2015). Mechanism of Action of Ulipristal Acetate for Emergency Contraception: A Systematic Review. *Front Pharmacol*, *6*, 315. https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00315

(50) Reed, B. G., & Carr, B. R. (2000). The Normal Menstrual Cycle and the Control of Ovulation. In K. R. Feingold & S. F. Ahmed (Eds.), *Endotext*.

(51) Gould, J. E., Overstreet, J. W., & Hanson, F. W. (1984). Assessment of human sperm function after recovery from the female reproductive tract. *Biol Reprod*, *31*(5), 888–894. https://doi.org/10.1095/biolreprod31.5.888

(52) Infarmed. (2017). *Resumo das Características do Medicamento (RCM) de ellaOne 30 mg comprimido*. Retrieved 20/07/2025 from https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml

(53) Infarmed. (2021). *Resumo das Características do Medicamento (RCM) de Postinor*. Retrieved 15/07/2025 from https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml

(54) Gemzell-Danielsson, K. (2010). Mechanism of action of emergency contraception. *Contraception*, *82*(5), 404–409. https://doi.org/10.1016/j.contraception.2010.05.004

(55) Kapp, N., Abitbol, J. L., Mathe, H., Scherrer, B., Guillard, H., Gainer, E., & Ulmann, A. (2015). Effect of body weight and BMI on the efficacy of levonorgestrel emergency contraception. *Contraception*, *91*(2), 97–104. https://doi.org/10.1016/j.contraception.2014.11.001

(56) European Medicines Agency. (2014). *Levonorgestrel and ulipristal remain suitable emergency contraceptives for all women regardless of bodyweight*. Retrieved 26/07/2025 from https://www.ema.europa.eu/en/news/levonorgestrel-ulipristal-remain-suitable-emergency-contraceptives-all-women-regardless-bodyweight

(57) World Health Organization. (2021). *Emergency contraception*. Retrieved 25/07/2025 from https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/emergency-contraception

(58) Chang, J. W., Liu, C. S., & Tsai, H. L. (2022). Vesicoureteral Reflux in Children with Urinary Tract Infections in the Inpatient Setting in Taiwan. *Clin Epidemiol*, *14*, 299–307. https://doi.org/10.2147/CLEP.S346645

(59) Sousa, P., Delgado, L., Correia-de-Oliveira, S., Pereira, C., Dias, A., & Tavares, A. C. (2025). Urinary Tract Infections in Children: Changing Trends in Etiology and Local Resistance Patterns over a Three-Year Period. *Acta Med Port*, *38*(2), 79–87. https://doi.org/10.20344/amp.21630

(60) Autore, G., Bernardi, L., Ghidini, F., La Scola, C., Berardi, A., Biasucci, G., Marchetti, F., Pasini, A., Capra, M. E., Castellini, C., Cioni, V., Cantatore, S., Cella, A., Cusenza, F., De Fanti, A., Della Casa Muttini, E., Di Costanzo, M., Dozza, A., Gatti, C.,…The Uti-Ped-Er Study, G. (2023). Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Urinary Tract Infections in Children: Guideline and Recommendations from the Emilia-Romagna Pediatric Urinary Tract Infections (UTI-Ped-ER) Study Group. *Antibiotics (Basel)*, *12*(6). https://doi.org/10.3390/antibiotics12061040

(61) Shaikh, N., Morone, N. E., Bost, J. E., & Farrell, M. H. (2008). Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*, *27*(4), 302–308. https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31815e4122

(62) Agrawal, P., & Paunikar, V. M. (2024). Urinary Tract Infection in Children: A Narrative Review. *Cureus*, *16*(1), e51469. https://doi.org/10.7759/cureus.51469

(63) Daniel, M., Szymanik-Grzelak, H., Sierdzinski, J., Podsiadly, E., Kowalewska-Mlot, M., & Panczyk-Tomaszewska, M. (2023). Epidemiology and Risk Factors of UTIs in Children-A Single-Center Observation. *J Pers Med*, *13*(1). https://doi.org/10.3390/jpm13010138

(64) Paintsil, E. (2013). Update on recent guidelines for the management of urinary tract infections in children: the shifting paradigm. *Curr Opin Pediatr*, *25*(1), 88–94. https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32835c14cc

(65) Gnech, M., Bujons, A., Radmayr, C., t Hoen, L., Bogaert, G., Burgu, B., Rawashdeh, Y. F., Silay, M. S., O'Kelly, F., Quaedackers, J., Pakkasjarvi, N., van Uitert, A., Skott, M., Kennedy, U., Yuan, Y., Zachou, A., & Castagnetti, M. (2025). Update and summary of the EAU/ESPU paediatric guidelines on urinary tract infection in children. *J Pediatr Urol*. https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2025.06.016

(66) Hughes, K., Cannings-John, R., Jones, H., Lugg-Widger, F., Lau, T. M. M., Paranjothy, S., Francis, N., Hay, A. D., Butler, C. C., Angel, L., Van der Voort, J., & Hood, K. (2024). Long-term consequences of urinary tract infection in childhood: an electronic population-based cohort study in Welsh primary and secondary care. *Br J Gen Pract*, *74*(743), e371–e378. https://doi.org/10.3399/BJGP.2023.0174

(67) National Institute for Health and Care Excellence. (2018). *Urinary tract infection*

(recurrent): antimicrobial prescribing - NICE guideline Retrieved 10/08/2025 from www.nice.org.uk/guidance/ng112

(68) Kaufman, J., Temple-Smith, M., & Sanci, L. (2019). Urinary tract infections in children: an overview of diagnosis and management. *BMJ Paediatr Open*, *3*(1), e000487. https://doi.org/10.1136/bmjpo-2019-000487

(69) Harambat, J., van Stralen, K. J., Kim, J. J., & Tizard, E. J. (2012). Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol*, *27*(3), 363–373. https://doi.org/10.1007/s00467-011-1939-1

(70) Song, S. H., & Kim, K. S. (2008). Antibiotic prophylaxis in pediatric urology. *Indian J Urol*, *24*(2), 145–149. https://doi.org/10.4103/0970-1591.40605

(71) Hamid, R., Bhat, N. A., Baba, A. A., Mufti, G. N., Sheikh, K. A., & Bashir, M. I. (2022). Primary obstructive megaureter in children; 10 years' experience from a tertiary care center. *Urol Ann*, *14*(3), 252–258. https://doi.org/10.4103/UA.UA_77_20

(72) Siluwal, N., Bhandari, N., Prajapati, R., & Timalsena, D. (2024). Factors Associated with Urinary Tract Infection among Children Aged Less than 5 Years Visiting Department of Pediatrics of Dhulikhel Hospital. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*, *22*(85), 87–92.

(73) Wang, G., Lin, J., Xu, J., Jian, J., Xu, S., Zhong, Y., Xie, L., & Zhong, D. (2024). Analysis of relevant influencing factors for recurrent urinary tract infections in children: exploring predictive factors and intervention measures. *Am J Transl Res*, *16*(9), 4779–4787. https://doi.org/10.62347/AZFV2679

(74) Potvin, E., Adams, K., Barrieras, D., Bolduc, S., & Quach, C. (2024). Impact of antibiotic prophylaxis on urinary tract infection recurrence in children Rapid review. *Can Urol Assoc J*, *18*(12), E387–E396. https://doi.org/10.5489/cuaj.8678

(75) Williams, G., & Craig, J. C. (2019). Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*, *4*(4), CD001534. https://doi.org/10.1002/14651858.CD001534.pub4

(76) Simoes, E. S. A. C., Oliveira, E. A., & Mak, R. H. (2020). Urinary tract infection in pediatrics: an overview. *J Pediatr (Rio J)*, *96 Suppl 1*(Suppl 1), 65–79. https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.10.006

(77) Raz, R., Chazan, B., Kennes, Y., Colodner, R., Rottensterich, E., Dan, M., Lavi, I., Stamm, W., & Israeli Urinary Tract Infection, G. (2002). Empiric use of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) in the treatment of women with uncomplicated urinary tract infections, in a geographical area with a high prevalence of TMP-SMX-resistant uropathogens. *Clin Infect Dis*, *34*(9), 1165–1169. https://doi.org/10.1086/339812

(78) Kemnic, T. R., & Coleman, M. (2025). Trimethoprim Sulfamethoxazole. In *StatPearls*.

(79) Masters, P. A., O'Bryan, T. A., Zurlo, J., Miller, D. Q., & Joshi, N. (2003). Trimethoprim-sulfamethoxazole revisited. *Arch Intern Med*, *163*(4), 402–410. https://doi.org/10.1001/archinte.163.4.402

(80) Infarmed. (2011). *Resumo das Características do Medicamento (RCM) de Bactrim 200 mg/5 ml + 40 mg/5 ml Xarope*. Retrieved 16/08/2025 from https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml

(81) Autmizguine, J., Melloni, C., Hornik, C. P., Dallefeld, S., Harper, B., Yogev, R., Sullivan, J. E., Atz, A. M., Al-Uzri, A., Mendley, S., Poindexter, B., Mitchell, J., Lewandowski, A., Delmore, P., Cohen-Wolkowiez, M., Gonzalez, D., & the Pediatric Trials Network Steering, C. (2018). Population Pharmacokinetics of Trimethoprim-Sulfamethoxazole in Infants and Children. *Antimicrob Agents Chemother*, *62*(1). https://doi.org/10.1128/AAC.01813-17

(82) Gautam, G., Gogoi, S., Saxena, S., Kaur, R., & Dhakad, M. S. (2021). Nitrofurantoin Susceptibility Pattern in Gram-Negative Urinary Isolates: In Need of Increased Vigilance. *J Lab Physicians*, *13*(3), 252–256. https://doi.org/10.1055/s-0041-1731106

(83) Mukherjee, U., Basak, J., & Chatterjee, S. N. (1990). DNA damage and cell killing by nitrofurantoin in relation to its carcinogenic potential. *Cancer Biochem Biophys*, *11*(4), 275–287.

(84) McOsker, C. C., & Fitzpatrick, P. M. (1994). Nitrofurantoin: mechanism of action and implications for resistance development in common uropathogens. *J Antimicrob Chemother*, *33 Suppl A*, 23–30. https://doi.org/10.1093/jac/33.suppl_a.23

(85) Khamari, B., & Bulagonda, E. P. (2025). Unlocking Nitrofurantoin: Understanding Molecular Mechanisms of Action and Resistance in Enterobacterales. *Med Princ Pract*, *34*(2), 121–137. https://doi.org/10.1159/000542330

(86) Wierzba, K., Wankowicz, B., Rogoyski, A., Prokopczyk, J., Piekarczyk, A., Kaminska, E., & Bozkowa, K. (1982). Experimental and clinical pharmacokinetics of nitrofurantoin in the early period of life. *Padiatr Padol*, *17*(2), 293–299.

(87) Wijma, R. A., Huttner, A., Koch, B. C. P., Mouton, J. W., & Muller, A. E. (2018). Review of the pharmacokinetic properties of nitrofurantoin and nitroxoline. *J Antimicrob Chemother*, *73*(11), 2916–2926. https://doi.org/10.1093/jac/dky255

(88) Direção-Geral da Saúde. (2012). *Diagnóstico e tratamento da infeção do trato urinário em idade pediátrica (Norma DGS nº 008/2012)*. https://www.spp.pt/UserFiles/file/EVIDENCIAS%20EM%20PEDIATRIA/NORMA%20DGS_008.2012.pdf

(89) (2021). *Resumo das Características do Medicamento (RCM) de Furadantina (Nitrofurantoína)*. Infarmed. Retrieved 20/08/2025 from https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml

(90) Investigators, R. T., Hoberman, A., Greenfield, S. P., Mattoo, T. K., Keren, R., Mathews, R., Pohl, H. G., Kropp, B. P., Skoog, S. J., Nelson, C. P., Moxey-Mims, M., Chesney, R. W., & Carpenter, M. A. (2014). Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med*, *370*(25), 2367–2376. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1401811

(91) Craig, J. C., Simpson, J. M., Williams, G. J., Lowe, A., Reynolds, G. J., McTaggart, S. J., Hodson, E. M., Carapetis, J. R., Cranswick, N. E., Smith, G., Irwig, L. M., Caldwell, P. H., Hamilton, S., Roy, L. P., Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Children with Vesicoureteric, R., & Normal Renal Tracts, I. (2009). Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med*, *361*(18), 1748–1759. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902295

(92) Schlappy, P., Paunier, L., & Cuendet, A. (1981). [Prophylaxis of recurrent urinary infections in children. Long-term use of a weak dose of trimethoprim-sulfamethoxazole]. *Helv Paediatr Acta*, *36*(3), 241–248. (Original work published Prophylaxie des infections urinaires recidivantes de l'enfant. Emploi a long terme d'une faible dose de Trimethoprim-Sulfamethoxazole.)

(93) Hori, C., Hiraoka, M., Tsukahara, H., Tsuchida, S., & Sudo, M. (1997). Intermittent trimethoprim-sulfamethoxazole in children with vesicoureteral reflux. *Pediatric Nephrology*, *11*(3), 328–330. https://doi.org/10.1007/s004670050287

(94) Johnson, H. W., Anderson, J. D., Chambers, G. K., Arnold, W. J., Irwin, B. J., & Brinton, J. R. (1994). A short-term study of nitrofurantoin prophylaxis in children managed with clean intermittent catheterization. *Pediatrics*, *93*(5), 752–755.

(95) Schlager, T. A., Anderson, S., Trudell, J., & Hendley, J. O. (1999). Effect of cranberry juice on bacteriuria in children with neurogenic bladder receiving intermittent catheterization. *J Pediatr*, *135*(6), 698–702. https://doi.org/10.1016/s0022-3476(99)70087-9

(96) Falakaflaki B, F. R., Jamshidi MR, Moezi F, Torabi Z. (2007). Comparison of Nitrofurantoin and Trimethoprim-Sulphamethoxazole for Long-Term Prophylaxis in

Children with Recurrent Urinary Tract Infections. *Journal: International Journal of Pharmacology*, *3*(2), 179–182. https://doi.org/10.3923/ijp.2007.179.182

(97) Gkiourtzis, N., Stoimeni, A., Glava, A., Chantavaridou, S., Michou, P., Cheirakis, K., Lalayiannis, A. D., Hulton, S. A., & Tramma, D. (2024). Prophylaxis Options in Children With a History of Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review. *Pediatrics*, *154*(6). https://doi.org/10.1542/peds.2024-066758

(98) Karpman, E., & Kurzrock, E. A. (2004). Adverse reactions of nitrofurantoin, trimethoprim and sulfamethoxazole in children. *J Urol*, *172*(2), 448–453. https://doi.org/10.1097/01.ju.0000130653.74548.d6

(99) Brendstrup, L., Hjelt, K., Petersen, K. E., Petersen, S., Andersen, E. A., Daugbjerg, P. S., Stagegaard, B. R., Nielsen, O. H., Vejlsgaard, R., Schou, G., & et al. (1990). Nitrofurantoin versus trimethoprim prophylaxis in recurrent urinary tract infection in children. A randomized, double-blind study. *Acta Paediatr Scand*, *79*(12), 1225–1234. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1990.tb11414.x

(100) Kot, B. (2019). Antibiotic Resistance Among Uropathogenic Escherichia coli. *Pol J Microbiol*, *68*(4), 403–415. https://doi.org/10.33073/pjm-2019-048

(101) Fernandes, A., Oliveira, I., Pereira, M., Mendes, P., Virtuoso, M. J., & Pereira, A. (2024). Local Antimicrobial Resistance Trends in Pediatric Urinary Tract Infection: The Importance of Local Surveillance of a Global Problem. *Cureus*, *16*(2), e54700. https://doi.org/10.7759/cureus.54700

(102) Sandegren, L., Lindqvist, A., Kahlmeter, G., & Andersson, D. I. (2008). Nitrofurantoin resistance mechanism and fitness cost in Escherichia coli. *J Antimicrob Chemother*, *62*(3), 495–503. https://doi.org/10.1093/jac/dkn222

(103) Heikkila, E., Renkonen, O. V., Sunila, R., Uurasmaa, P., & Huovinen, P. (1990). The emergence and mechanisms of trimethoprim resistance in Escherichia coli isolated from outpatients in Finland. *J Antimicrob Chemother*, *25*(2), 275–283. https://doi.org/10.1093/jac/25.2.275

(104) Grey, D., Hamilton-Miller, J. M., & Brumfitt, W. (1979). Incidence and mechanisms of resistance to trimethoprim in clinically isolated gram-negative bacteria. *Chemotherapy*, *25*(3), 147–156. https://doi.org/10.1159/000237834

(105) Yun, M. K., Wu, Y., Li, Z., Zhao, Y., Waddell, M. B., Ferreira, A. M., Lee, R. E., Bashford, D., & White, S. W. (2012). Catalysis and sulfa drug resistance in dihydropteroate synthase. *Science*, *335*(6072), 1110–1114. https://doi.org/10.1126/science.1214641

(106) Then, R. L. (1982). Mechanisms of resistance to trimethoprim, the sulfonamides, and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Rev Infect Dis*, *4*(2), 261–269. https://doi.org/10.1093/clinids/4.2.261

(107) Thomas, K., & Saadabadi, A. (2025). Olanzapine. In *StatPearls*.

(108) Infarmed. (1996). *Resumo das Caraterísticas do Medicamento (RCM) de Zyprexa*. Retrieved 15/08/2025 from https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/zyprexa-epar-product-information_pt.pdf

(109) Citrome, L., McEvoy, J. P., Todtenkopf, M. S., McDonnell, D., & Weiden, P. J. (2019). A commentary on the efficacy of olanzapine for the treatment of schizophrenia: the past, present, and future. *Neuropsychiatr Dis Treat*, *15*, 2559–2569. https://doi.org/10.2147/NDT.S209284

(110) Bhana, N., Foster, R. H., Olney, R., & Plosker, G. L. (2001). Olanzapine: an updated review of its use in the management of schizophrenia. *Drugs*, *61*(1), 111–161. https://doi.org/10.2165/00003495-200161010-00011

(111) Li, J., & Chen, F. (2025). Efficacy and safety evaluation of olanzapine treatment for schizophrenia patients: A retrospective data analysis. *Arch Psychiatr Nurs*, *54*, 26–30. https://doi.org/10.1016/j.apnu.2024.12.005

(112) Madeira, L., Queiroz, G., & Henriques, R. (2023). Prepandemic psychotropic drug status in Portugal: a nationwide pharmacoepidemiological profile. *Sci Rep*, *13*(1), 6912. https://doi.org/10.1038/s41598-023-33765-0

(113) Brisch, R., Saniotis, A., Wolf, R., Bielau, H., Bernstein, H. G., Steiner, J., Bogerts, B., Braun, K., Jankowski, Z., Kumaratilake, J., Henneberg, M., & Gos, T. (2014). The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: old fashioned, but still in vogue. *Front Psychiatry*, *5*, 47. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2014.00047

(114) Pehek, E. A., Nocjar, C., Roth, B. L., Byrd, T. A., & Mabrouk, O. S. (2006). Evidence for the preferential involvement of 5-HT2A serotonin receptors in stress- and drug-induced dopamine release in the rat medial prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, *31*(2), 265–277. https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300819

(115) Mauri, M. C., Paletta, S., Maffini, M., Colasanti, A., Dragogna, F., Di Pace, C., & Altamura, A. C. (2014). Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: an update. *EXCLI J*, *13*, 1163–1191.

(116) Kolli, P., Kelley, G., Rosales, M., Faden, J., & Serdenes, R. (2023). Olanzapine Pharmacokinetics: A Clinical Review of Current Insights and Remaining Questions. *Pharmgenomics Pers Med*, *16*, 1097–1108. https://doi.org/10.2147/PGPM.S391401

(117) Alberti, K. G., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., Fruchart, J. C., James, W. P., Loria, C. M., Smith, S. C., Jr., International Diabetes Federation Task Force on, E., Prevention, National Heart, L., Blood, I., American Heart, A., World Heart, F., International Atherosclerosis, S., & International Association for the Study of, O. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, *120*(16), 1640–1645. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644

(118) Reynolds, G. P., & Kirk, S. L. (2010). Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment--pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther*, *125*(1), 169–179. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2009.10.010

(119) Correll, C. U., Hojlund, M., Graham, C., Todtenkopf, M. S., McDonnell, D., & Simmons, A. (2023). Weight Gain and Metabolic Changes in Patients With First-Episode Psychosis or Early-Phase Schizophrenia Treated With Olanzapine: A Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*, *26*(7), 451–464. https://doi.org/10.1093/ijnp/pyad029

(120) Campforts, B., Drukker, M., Crins, J., van Amelsvoort, T., & Bak, M. (2023). Association between antipsychotic medication and clinically relevant weight change: meta-analysis. *BJPsych Open*, *9*(1), e18. https://doi.org/10.1192/bjo.2022.619

(121) Koller, E. A., & Doraiswamy, P. M. (2002). Olanzapine-associated diabetes mellitus. *Pharmacotherapy*, *22*(7), 841–852. https://doi.org/10.1592/phco.22.11.841.33629

(122) Li, R., Zhang, Y., Zhu, W., Ding, C., Dai, W., Su, X., Dai, W., Xiao, J., Xing, Z., & Huang, X. (2020). Effects of olanzapine treatment on lipid profiles in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*, *10*(1), 17028. https://doi.org/10.1038/s41598-020-73983-4

(123) Fitzgerald, I., O'Dwyer, S., Brooks, M., Sahm, L., Crowley, E., & Ni Dhubhlaing, C. (2021). Worth the Weight? Olanzapine Prescribing in Schizophrenia. A Review of Weight Gain and Other Cardiometabolic Side Effects of Olanzapine. *Front Psychiatry*, *12*, 730769. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.730769

(124) Schoretsanitis, G., Dubath, C., Grosu, C., Piras, M., Laaboub, N., Ranjbar, S., Ansermot, N., Crettol, S., Vandenberghe, F., Gamma, F., von Gunten, A., Plessen, K. J., Seifritz, E., Conus, P., & Eap, C. B. (2022). Olanzapine-associated dose-dependent alterations for weight and metabolic parameters in a prospective cohort. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, *130*(4), 531–541. https://doi.org/10.1111/bcpt.13715

(125) Schneider-Thoma, J., Kapfhammer, A., Wang, D., Bighelli, I., Siafis, S., Wu, H., Hansen, W. P., Davis, J. M., Salanti, G., & Leucht, S. (2021). Metabolic side effects of antipsychotic drugs in individuals with schizophrenia during medium- to long-term treatment: protocol for a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Syst Rev*, *10*(1), 214. https://doi.org/10.1186/s13643-021-01760-z

(126) Millen, B. A., Campbell, G. M., & Beasley, C. M. (2011). Weight changes over time in adults treated with the oral or depot formulations of olanzapine: a pooled analysis of 86 clinical trials. *J Psychopharmacol*, *25*(5), 639–645. https://doi.org/10.1177/0269881110370505

(127) Huang, J., Hei, G. R., Yang, Y., Liu, C. C., Xiao, J. M., Long, Y. J., Peng, X. J., Yang, Y., Zhao, J. P., & Wu, R. R. (2020). Increased Appetite Plays a Key Role in Olanzapine-Induced Weight Gain in First-Episode Schizophrenia Patients. *Front Pharmacol*, *11*, 739. https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00739

(128) Cifuentes, L., & Acosta, A. (2022). Homeostatic regulation of food intake. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, *46*(2), 101794. https://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101794

(129) Lord, C. C., Wyler, S. C., Wan, R., Castorena, C. M., Ahmed, N., Mathew, D., Lee, S., Liu, C., & Elmquist, J. K. (2017). The atypical antipsychotic olanzapine causes weight gain by targeting serotonin receptor 2C. *J Clin Invest*, *127*(9), 3402–3406. https://doi.org/10.1172/JCI93362

(130) Wallace, T. J., Zai, C. C., Brandl, E. J., & Muller, D. J. (2011). Role of 5-HT(2C) receptor gene variants in antipsychotic-induced weight gain. *Pharmgenomics Pers Med*, *4*, 83–93. https://doi.org/10.2147/PGPM.S11866

(131) Sun, X., Liu, B., Yuan, Y., Rong, Y., Pang, R., & Li, Q. (2025). Neural and hormonal mechanisms of appetite regulation during eating. *Front Nutr*, *12*, 1484827. https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1484827

(132) Yao, T., He, J., Cui, Z., Wang, R., Bao, K., Huang, Y., Wang, R., & Liu, T. (2021). Central 5-HTR2C in the Control of Metabolic Homeostasis. *Front Endocrinol (Lausanne)*, *12*, 694204. https://doi.org/10.3389/fendo.2021.694204

(133) Holt, R. I. G. (2019). Association Between Antipsychotic Medication Use and Diabetes. *Curr Diab Rep*, *19*(10), 96. https://doi.org/10.1007/s11892-019-1220-8

(134) Ferno, J., Varela, L., Skrede, S., Vazquez, M. J., Nogueiras, R., Dieguez, C., Vidal-Puig, A., Steen, V. M., & Lopez, M. (2011). Olanzapine-induced hyperphagia and weight gain associate with orexigenic hypothalamic neuropeptide signaling without concomitant AMPK phosphorylation. *PLoS One*, *6*(6), e20571. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020571

(135) Kola, B. (2008). Role of AMP-activated protein kinase in the control of appetite. *J Neuroendocrinol*, *20*(7), 942–951. https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01745.x

(136) He, M., Zhang, Q., Deng, C., Wang, H., Lian, J., & Huang, X. F. (2014). Hypothalamic histamine H1 receptor-AMPK signaling time-dependently mediates olanzapine-induced hyperphagia and weight gain in female rats. *Psychoneuroendocrinology*, *42*, 153–164. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.01.018

(137) Jin, H., Meyer, J. M., Mudaliar, S., & Jeste, D. V. (2008). Impact of atypical antipsychotic therapy on leptin, ghrelin, and adiponectin. *Schizophr Res*, *100*(1-3), 70–85. https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.11.026

(138) Chen, J., Huang, X. F., Shao, R., Chen, C., & Deng, C. (2017). Molecular Mechanisms of Antipsychotic Drug-Induced Diabetes. *Front Neurosci*, *11*, 643. https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00643

(139) Caro, J. F., Kolaczynski, J. W., Nyce, M. R., Ohannesian, J. P., Opentanova, I., Goldman, W. H., Lynn, R. B., Zhang, P. L., Sinha, M. K., & Considine, R. V. (1996). Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet*, *348*(9021), 159–161. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)03173-x

(140) Siafis, S., Tzachanis, D., Samara, M., & Papazisis, G. (2018). Antipsychotic Drugs: From Receptor-binding Profiles to Metabolic Side Effects. *Curr Neuropharmacol*, *16*(8), 1210–1223. https://doi.org/10.2174/1570159X15666170630163616

(141) Mathews, J., Newcomer, J. W., Mathews, J. R., Fales, C. L., Pierce, K. J., Akers, B. K., Marcu, I., & Barch, D. M. (2012). Neural correlates of weight gain with olanzapine. *Arch Gen Psychiatry*, *69*(12), 1226–1237. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.934

(142) Baptista, T., Parada, M., & Hernandez, L. (1987). Long term administration of some antipsychotic drugs increases body weight and feeding in rats. Are D2 dopamine receptors

involved? *Pharmacol Biochem Behav*, *27*(3), 399–405. https://doi.org/10.1016/0091-3057(87)90340-6

(143) Kaur, G., & Kulkarni, S. K. (2002). Studies on modulation of feeding behavior by atypical antipsychotics in female mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *26*(2), 277–285. https://doi.org/10.1016/s0278-5846(01)00266-4

(144) Hong, C. J., Liou, Y. J., Bai, Y. M., Chen, T. T., Wang, Y. C., & Tsai, S. J. (2010). Dopamine receptor D2 gene is associated with weight gain in schizophrenic patients under long-term atypical antipsychotic treatment. *Pharmacogenet Genomics*, *20*(6), 359–366. https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e3283397d06

(145) Zhang, Q., Lian, J., He, M., Deng, C., Wang, H., & Huang, X. F. (2014). Olanzapine reduced brown adipose tissue thermogenesis and locomotor activity in female rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *51*, 172–180. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.02.003

(146) Alejandro, E. U., Gregg, B., Blandino-Rosano, M., Cras-Meneur, C., & Bernal-Mizrachi, E. (2015). Natural history of beta-cell adaptation and failure in type 2 diabetes. *Mol Aspects Med*, *42*, 19–41. https://doi.org/10.1016/j.mam.2014.12.002

(147) Chintoh, A. F., Mann, S. W., Lam, T. K., Giacca, A., & Remington, G. (2008). Insulin resistance following continuous, chronic olanzapine treatment: an animal model. *Schizophr Res*, *104*(1-3), 23–30. https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.06.006

(148) Martins, P. J., Haas, M., & Obici, S. (2010). Central nervous system delivery of the antipsychotic olanzapine induces hepatic insulin resistance. *Diabetes*, *59*(10), 2418–2425. https://doi.org/10.2337/db10-0449

(149) Rahman, M. S., Hossain, K. S., Das, S., Kundu, S., Adegoke, E. O., Rahman, M. A., Hannan, M. A., Uddin, M. J., & Pang, M. G. (2021). Role of Insulin in Health and Disease: An Update. *Int J Mol Sci*, *22*(12). https://doi.org/10.3390/ijms22126403

(150) Pauli, J. R., Cintra, D. E., Souza, C. T., & Ropelle, E. R. (2009). [New mechanisms by which physical exercise improves insulin resistance in the skeletal muscle]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, *53*(4), 399–408. https://doi.org/10.1590/s0004-27302009000400003 (Original work published Novos mecanismos pelos quais o exercicio fisico melhora a resistencia a insulina no musculo esqueletico.)

(151) Li, H., Peng, S., Li, S., Liu, S., Lv, Y., Yang, N., Yu, L., Deng, Y. H., Zhang, Z., Fang, M., Huo, Y., Chen, Y., Sun, T., & Li, W. (2019). Chronic olanzapine administration causes metabolic syndrome through inflammatory cytokines in rodent models of insulin resistance. *Sci Rep*, *9*(1), 1582. https://doi.org/10.1038/s41598-018-36930-y

(152) Kawai, T., Autieri, M. V., & Scalia, R. (2021). Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol*, *320*(3), C375–C391. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00379.2020

(153) Snel, M., Jonker, J. T., Schoones, J., Lamb, H., de Roos, A., Pijl, H., Smit, J. W., Meinders, A. E., & Jazet, I. M. (2012). Ectopic fat and insulin resistance: pathophysiology and effect of diet and lifestyle interventions. *Int J Endocrinol*, *2012*, 983814. https://doi.org/10.1155/2012/983814

(154) Ye, J. (2013). Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med*, *7*(1), 14–24. https://doi.org/10.1007/s11684-013-0262-6

(155) Heald, A., Daly, C., Warner-Levy, J. J., Williams, R., Meehan, C., Livingston, M., Pillinger, T., Hussain, L., & Firth, J. (2024). Weight change following diagnosis with psychosis: a retrospective cohort study in Greater Manchester, UK. *Ann Gen Psychiatry*, *23*(1), 1. https://doi.org/10.1186/s12991-023-00485-8

(156) Tian, X., Chen, S., Wang, P., Xu, Q., Zhang, Y., Luo, Y., Wu, S., & Wang, A. (2022). Insulin resistance mediates obesity-related risk of cardiovascular disease: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol*, *21*(1), 289. https://doi.org/10.1186/s12933-022-01729-9

(157) Dayabandara, M., Hanwella, R., Ratnatunga, S., Seneviratne, S., Suraweera, C., & de Silva, V. A. (2017). Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence. *Neuropsychiatr Dis Treat*, *13*, 2231–2241. https://doi.org/10.2147/NDT.S113099

(158) Faulkner, G., Cohn, T., & Remington, G. (2007). Interventions to reduce weight gain in schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*(1), CD005148. https://doi.org/10.1002/14651858.CD005148.pub2

(159) Alvarez-Jimenez, M., Hetrick, S. E., Gonzalez-Blanch, C., Gleeson, J. F., & McGorry, P. D. (2008). Non-pharmacological management of antipsychotic-induced weight gain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry*, *193*(2), 101–107. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.042853

(160) Wu, R. R., Zhao, J. P., Guo, X. F., He, Y. Q., Fang, M. S., Guo, W. B., Chen, J. D., & Li, L. H. (2008). Metformin addition attenuates olanzapine-induced weight gain in drug-naive first-episode schizophrenia patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*, *165*(3), 352–358. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07010079

(161) Agarwal, S. M., Stogios, N., Ahsan, Z. A., Lockwood, J. T., Duncan, M. J., Takeuchi, H., Cohn, T., Taylor, V. H., Remington, G., Faulkner, G. E. J., & Hahn, M. (2022). Pharmacological interventions for prevention of weight gain in people with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*, *10*(10), CD013337. https://doi.org/10.1002/14651858.CD013337.pub2

Anexos

Anexo 1. Apresentação das Infeções Urinárias em Crianças

BNF for Children | NICE National Institute for Health and Care Excellence | NHS Whittington Health NHS Trust

Patient Clinical Case

UTI (Urinary tract infection) in children

Eva Cardoso Teixeira
Trainee Pharmacist
March 2025

BNF for Children | NICE National Institute for Health and Care Excellence | NHS Whittington Health NHS Trust

UTI (Urinary-tract infections) in children

- **Risk of UTI:** greater in children **aged under 1 year**, in those with **functional and structural abnormalities** that may cause **urinary retention**;
- Predominantly caused by bacteria from the GI tract (***Escherichia coli***).

Symptoms and signs

Infants and Young Children

Lower UTIs (Cystitis & Urethritis)

- Dysuria
- Increased frequency and urgency to urination
- Cloudy, foul-smelling urine
- Abdominal pain or discomfort
- Haematuria

Complicated lower UTI: child with structural or functional abnormality of the urinary tract, or an underlying disease.

Upper UTIs (Pyelitis & Pyelonephritis)

- High fever (≥38°C)
- Vomiting and nausea
- Chills and shivering
- Flank pain or tenderness
- Lethargy or irritability
- Poor feeding in infants

BNF for Children | NICE National Institute for Health and Care Excellence | NHS Whittington Health NHS Trust

UTI Treatment & Phophylaxis

Children aged 3 months to under 16 years of age

UTI in children uncomplicated

Oral first line: Nitrofurantoin or trimethoprim

Oral second line (if no improvement after at least 48 hours **or** first line not suitable):

- Nitrofurantoin (if not used first line)
- Amoxicillin(if culture susceptible)
- Cefalexin

Pyelonephritis, acute

Oral first line: Cefalexin, or co-amoxiclav (if sensitivity known)

Intravenous first line (if severely unwell or unable to take oral treatment):

- Amikacin
- Ceftriaxone
- Cefuroxime
- Gentamicin
- Co-amoxiclav

Intravenous second line: Consult local microbiologist

BNF for Children | NICE National Institute for Health and Care Excellence | NHS Whittington Health NHS Trust

UTI Treatment & Phophylaxis

Recurrent UTI

For children < 16 years old after:

- **Two** episodes of acute pyelonephritis;
- **Three** episodes of a lower UTI;
- **One** episode of acute pyelonephritis + **one** episode of lower UTI.

First Line: Trimethoprim or Nitrofurantoin (if eGFR is 45ml/minute or more).

Second line: Cefalexin or Amoxicillin

Factors that may be associated with recurrent infection:

- Poor urine flow
- History of suspected or confirmed UTI
- Recurrent fever of uncertain origin
- Antenatally diagnosed renal abnormality
- Constipation
- Dysfunctional voiding
- Enlarged bladder
- Spinal lesion
- Poor growth

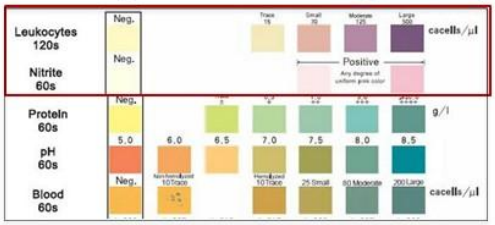
BNF for Children | NICE National Institute for Health and Care Excellence | NHS Whittington Health NHS Trust

UTI Diagnosis

URINE

If UTI is suspected **in children aged 3 months or over: dipstick analysis**

- Leukocyte esterase
- Nitrites
- Protein
- Blood



→ Microscopy and Culture

→ Antibiotherapy

For all children presenting with an **unexplained fever of 38°C or higher, or loin pain/tenderness suggesting acute pyelonephritis**: **urine sample for microscopy and culture within 24 hours.**

- Pyuria
- Bacteriuria
- Heamaturia

BNF for Children | NICE National Institute for Health and Care Excellence | NHS Whittington Health NHS Trust

Clinical case

PATIENT DETAILS:

[redacted]

CLINICAL DETAILS:

Current Situation: Suspected UTI/ pyelonephritis

History of presenting complaint:

- Fever, lethargy
- Non-specific abdominal pain and 3 episodes of vomiting
- No preceding coryza or cough
- No specific urinary symptoms
- No diarrhoea

(Temperature managed with paracetamol)

Background: Recurrent UTIs (antibiotic prophylaxis)

Date of admission: 10/02/2025

BNF for Children | NICE National Institute for Health and Care Excellence | NHS Whittington Health NHS Trust

Medical Conditions & Background

Allergies: Peanuts

Recurrent UTI

- Nitrofurantoin 25mg/5ml oral suspension - 3.1 ml ON

Severe constipation

Started at 6 months old.

- Laxido Paedric oral powder 6.9 g - One Sachet BD

Anoretal Malformation

Spinal Abnormality (Sacral agenesis with fatty filum)

- **Spinal Issues** (Fatty Filum and Cord Tethering).
- **Incomplete Bladder Emptying**

BNF for Children | NICE National Institute for Health and Care Excellence | NHS Whittington Health NHS Trust

Recurrent UTI

March 2024 : E. coli UTI (1st episode)

The patient was admitted in the hospital with 2-day history of fever, abdominal pain, dark urine, reduced oral intake.

- Positive dipstick test.
- Culture: E.coli

Treatment: Ceftriaxone IV
On discharge: CO-AMOXICLAV

July 2024 : Pyeolonephritis

The patient was admitted in the hospital with fever, smelly urine.

Prophylaxis treatment: Trimethoprim 30mg

- Blood test showed raised **infection markers**
- Ultrasound scan of her urinary tract showed a pyelonephritis of the right upper pole.

Treatment: IV Ceftriaxone, one-off dose of Gentamicin due to ongoing fevers.

BNF for Children | NICE National Institute for Health and Care Excellence | NHS Whittington Health NHS Trust

Urinary tract-infection

[redacted]

March 2025

Symptoms: Fever, lethargy, small vomits.

Past medical history: Recurrent UTI and Incomplete Bladder Emptying

Prophylaxis: Nitrofurantoin 25mg/5ml oral suspension - 3.1 ml ON

Treatment:
- Ceftriaxone IV 80mg/Kg
- Paracetamol 120mg/5ml sugar free suspension - 180mg QD PRN

VALIDATION

NITROFURANTOIN
Prophylaxis 3 months to 11 years: 1 mg/kg PO

Dose = 15.5 mg
- **25mg ---> 5ml**
- **15.5 mg – -> 3.1 ml**

CEFTRIAXONE
Treatment
15 days to 11 years (body weight < 50kg)
- 50 mg/kg IV once daily (up to 80 mg/kg once daily in severe infections; max. per dose 2g)

PARACETAMOL
Child 2–3 years
- 180 mg, every 4–6 hours; maximum 4 doses per day

BNF for Children | NICE National Institute for Health and Care Excellence | NHS Whittington Health NHS Trust

Recurrent UTI

November 2024: E.coli UTI

The patient went to the GP due to concerns about the fever indicating a possible UTI.

Prophylaxis treatment: Nitrofurantoin 25mg/5mL

- Negative dipstick test
- Culture: E.coli.

Treatment: Oral Amoxicillin 3 days

March 2025

UTI?

BNF for Children | NICE National Institute for Health and Care Excellence | NHS Whittington Health NHS Trust

Urinary tract-infection

March 2025

Sonographic appearances of both kidneys and urinary bladder are do not demonstrate signs of acute infection

BLOOD CULTURE: No growth after 36 hours

URINE CULTURE

WBC	0 /mm3
RBC	0 /mm3.
Epithelial Cells	0 /mm3.
Bacteria	Seen

Urine Isolate (s):
- Escherichia coli
- Enterococcus faecalis

(Possible contamination)

BNF for Children | NICE National Institute for Health and Care Excellence | NHS Whittington Health NHS Trust

Urinary tract-infection

March 2025

Monitorization

- **Full blood count (FBC)**
- C Reactive Protein
- Liver function tests
- U + E (Including creatinine)

COMPLETE BLOOD COUNT	10.03	12.03		
Hb	130		g/L	110 - 140
Wbc	40.1	13.0	x 10^9/L	5 - 12
Platelets	292	227	x 10^9/L	140 - 400
MCV	77.9	79.8	fL	73 - 89
RBC	4.97	4.91	x 10^{12}/L	4.1 - 5.5
Hct	0.39	0.39	L/L	0.36 - 0.44
MCH	26.2	26.1	pg	23 - 31
MCHC	336	327	g/L	310 - 360
Nucleated RBC's	0.01	0.00	x 10^9/L	0 - 0.1
RDW	14.8	14.6	%	11.5 - 16
DIFFERENTIAL				
Neuts	32.7	6.7	x 10^9/L	1.5 - 8
Lymphs	4.1	4.8	x 10^9/L	1.5 - 9.5
Monos	3.3	1.1	x 10^9/L	0.3 - 1.1

BNF for Children | NICE National Institute for Health and Care Excellence | NHS Whittington Health NHS Trust

Urinary tract-infection

March 2025

Monitorization

- Full blood count (FBC)
- **C Reactive Protein**
- **Liver function tests**
- **U + E (Including creatinine)**

		10.03	12.03		
CRP					
	C Reactive Protein	64	41	mg/L	0 - 5
LFT					
	Bilirubin	4	<3	umol/L	0 - 21
	ALT	16	-	iu/L	0 - 28
UE CREATININE					
	Sodium	134	138	mmol/L	132 - 145
	Potassium	4.1	-	mmol/L	3.1 - 5.1
	Urea	3.5	4.5	mmol/L	1.8 - 6.4
	Creatinine	23	14	umol/L	15 - 31

BNF for Children | NICE National Institute for Health and Care Excellence | NHS Whittington Health NHS Trust

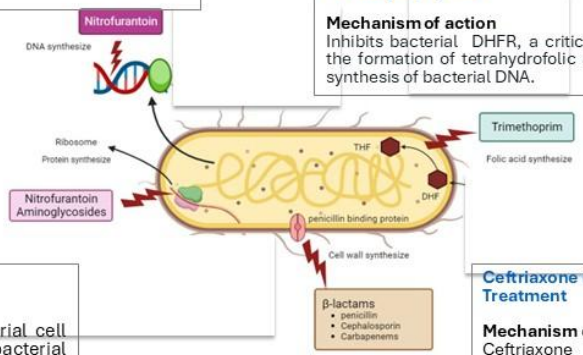
Urinary tract-infection

Nitrofurantoin
2nd line prophylaxis

Mechanism of action
Inhibits bacterial growth by disrupting bacterial cell wall synthesis, protein, and nucleic acid production.

Trimetropim (Antifolate antibiotic)
1st line prophylaxis

Mechanism of action
Inhibits bacterial DHFR, a critical enzyme that catalyzes the formation of tetrahydrofolic acid (THF) - prevents the synthesis of bacterial DNA.



Co-amoxiclav
Treatment

- **Amoxicillin** inhibits bacterial cell wall synthesis, leading to bacterial death.
- **Clavulanic acid** protects amoxicillin from beta-lactamase enzymes

Ceftriaxone (cephalosporin)
Treatment

Mechanism of action
Ceftriaxone is a **third-generation cephalosporin antibiotic** and works primarily by disrupting the synthesis of the bacterial cell wall.

BNF for Children | NICE National Institute for Health and Care Excellence | NHS Whittington Health NHS Trust

Urinary tract-infection

NITROFURANTOIN

Common Side Effects: ⚠

- Gastrointestinal: **Nausea, vomiting, diarrhoea, loss of appetite**
- Nervous System: **Headaches, dizziness, drowsiness**
- Skin: **Itching**

MHRA Yellow Card Reports (0-9 years old):

- Increased risk of **nervous system and skin-related adverse effects**

CEFTRIAXONE

Common Side Effects: ⚠

- Gastrointestinal: **Abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhoea**
- Hematological: **Leucopenia, neutropenia, eosinophilia, thrombocytopenia**
- Neurological: **Dizziness, headache**

- **MHRA Yellow Card Reports (0-9 years old):**
- **Gastrointestinal, nervous system, and skin-related adverse effects**

BNF for Children | NICE National Institute for Health and Care Excellence | NHS Whittington Health NHS Trust

Urinary tract-infection

MANAGEMENT PLAN

Repeat Renal Ultrasound
Antibiotic Treatment Plan: **IV Ceftriaxone** 80mg / Kg for **at least 5 days**

If **infection markers (CRP, WBC, creatinine)** improve:

--> Switch to oral **Co-Amoxiclav to complete a 7-day** course at home.

Discharge

Prophylaxis: Nitrofurantoin 25mg/5ml oral suspension

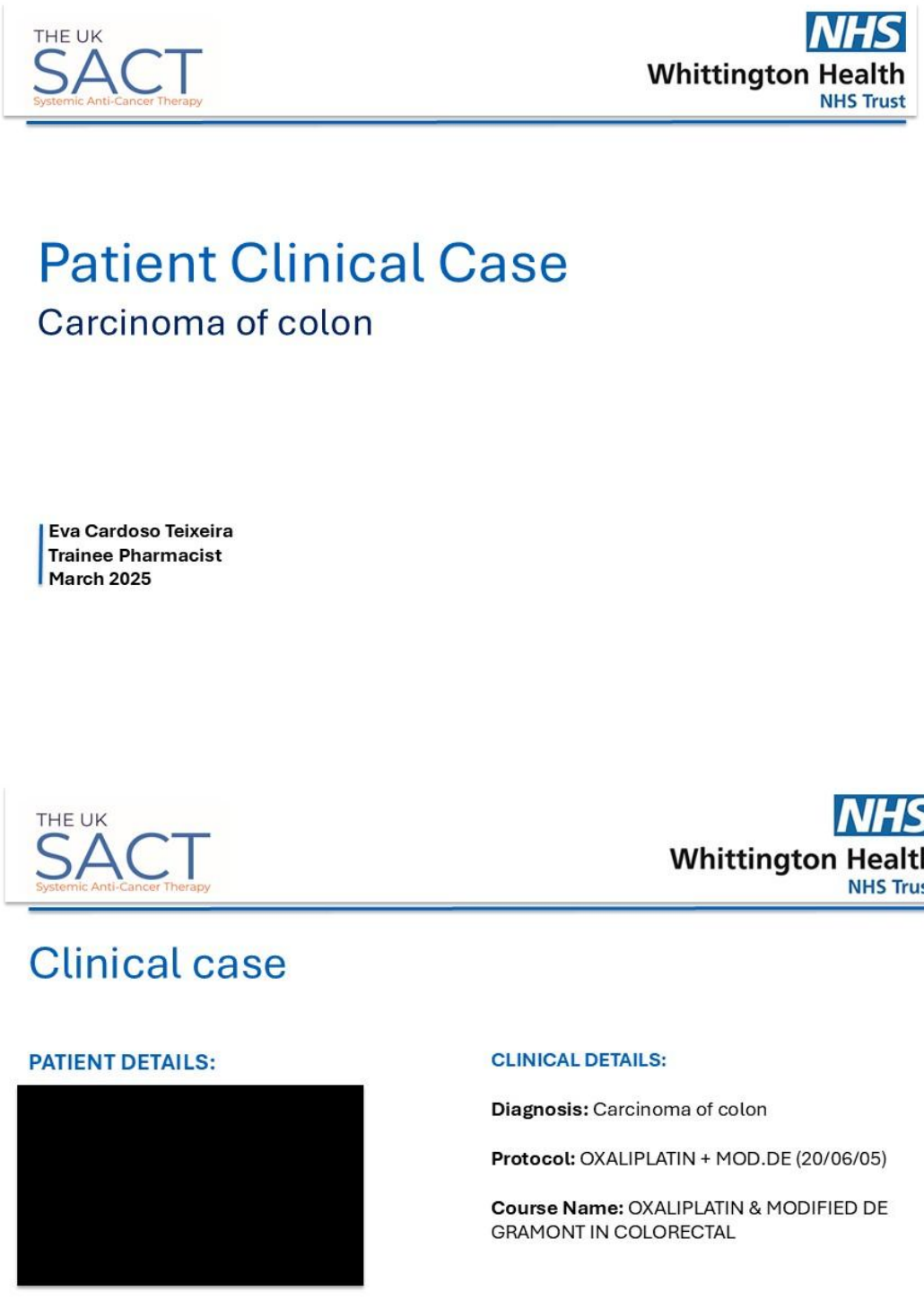
Prevention:

- Keep hydrated
- Pass urine every 2-3 hours during the day
- Preventing Constipation

Bibliography

- British National Formulary For Children. (2023). *BNFc Is Only Available in the UK | NICE*. NICE; NICE. https://bnfc.nice.org.uk/
- National Institute for Health and Care Excellence. (2024). *Find Guidance | NICE*. NICE. https://www.nice.org.uk/guidance
- *Eolas Medical*. (n.d.). Eolasmedical.com. https://www.eolasmedical.com/
- DrugBank. (2024). *DrugBank*. Go.drugbank.com. https://go.drugbank.com/
- *Reportingforms | Making medicines and medical devices safer*. (n.d.). Yellowcard.mhra.gov.uk. https://yellowcard.mhra.gov.uk/resources/reportingforms

Anexo 2. Apresentação do Carcinoma do Cólon



THE UK SACT Systemic Anti-Cancer Therapy

NHS Whittington Health NHS Trust

Patient Clinical Case

Carcinoma of colon

Eva Cardoso Teixeira
Trainee Pharmacist
March 2025

THE UK SACT Systemic Anti-Cancer Therapy

NHS Whittington Health NHS Trust

Clinical case

PATIENT DETAILS:

[redacted]

CLINICAL DETAILS:

Diagnosis: Carcinoma of colon

Protocol: OXALIPLATIN + MOD.DE (20/06/05)

Course Name: OXALIPLATIN & MODIFIED DE GRAMONT IN COLORECTAL

THE UK SACT Systemic Anti-Cancer Therapy

NHS Whittington Health NHS Trust

Medical Conditions

Allergies: NKDA

Type 2 diabetes mellitus

- Metformin 500mg tablets BD

Hypertension

- Candesartan 4mg tablets ON

Hyperlipoproteinaemia

- Atorvastatin 20mg tablets ON

THE UK SACT Systemic Anti-Cancer Therapy

NHS Whittington Health NHS Trust

Diagnosis

Outpatient letter (oncology) 28/02/2025

- PT4a N0 M0 G3 ileocaecal goblet cell adenocarcinoma V1

June 2024

Patient was admitted to **Whittington Hospital** with **abdominal pain:**

- CT scan showed **acute appendicitis** with **infection/inflammation**.
- Not suitable for immediate surgery → Treated with **antibiotics**.

Follow-up in **ambulatory care:**

- **Plan:** Repeat **CT scan in July**, **colonoscopy**, and clinic follow-up.

July 2024

CT scan shows reduced inflammation but a localized fluid-filled mass near the appendix tip.

October 2024

Colonoscopy is unremarkable

- **Exam findings:** Small, **palpable lump** in the **right lower quadrant**.

THE UK SACT Systemic Anti-Cancer Therapy

NHS Whittington Health NHS Trust

Diagnosis

December 2024

Emergency admission for **perforated appendicitis**
Emergency surgery to remove the affected part of the bowel.

Discharged with a **10-day antibiotic course**.

- **Plan:** Repeat **CT scan and colonoscopy** .

January 2025

Histology confirms cancer diagnosis:

- **PT4a N0 M0 G3 ileocaecal goblet cell adenocarcinoma V1**
- Adjuvant chemotherapy recommended.

February 2025

- No recurrence on PET scan.
- **Plan:** Start 6 months of **FOLFOX chemotherapy and Entecavir prophylaxis for Hepatitis B.**

THE UK SACT Systemic Anti-Cancer Therapy

NHS Whittington Health NHS Trust

Carcinoma of colon

pT4a N0 M0 G3 ileocaecal goblet cell adenocarcinoma V1

Globet cell carcinoma (GCC) of the appendix is uncommon, and most are diagnosed following incidental findings after appendicectomy or small bowel resection (carried out for **abdominal pain** and **right iliac fossa mass**).

- ✓ Rare type of cancer that arises from the goblet cells that are normally present in the lining of the appendix.
- ✓ Presence of tumour cells that secrete large amounts of mucin. This excess mucus production can cause the appendix to become enlarged and filled with mucus.

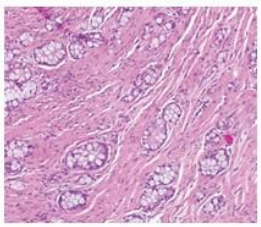


Fig 1. oblet cell adenocarcinoma showing tumor clusters

pT4a: The tumour has grown through the outer lining of the bowel wall and has spread into the tissue layer (peritoneum) covering the organs;

N0: No cancer cells in the lymph nodes

M0: No metastases

G3: This indicates a high-grade or poorly differentiated tumour, which tends to be more aggressive.

THE UK SACT Systemic Anti-Cancer Therapy

NHS Whittington Health NHS Trust

Carcinoma of colon

pT4a N0 M0 G3 ileocaecal goblet cell adenocarcinoma V1

DIAGNOSIS

Blood and / or urine:
Full blood count
Liver and kidney function
Biomarkers: CEA, Ca19-9, Ca-125.

Scans:

Imaging Tests:
- **CT** of chest, abdomen, and pelvis (or just chest and MRI of abdomen/pelvis).
- **FDG-PET** scan.

Histopathology :
- **Differentiation** and **cell shape**.
- **Synaptophysin;**
- **Chromogranin;**
- **CEA** (Carcinoembryonic Antigen).
- **Ki67** (a marker for cell proliferation).

THE UK SACT Systemic Anti-Cancer Therapy

NHS Whittington Health NHS Trust

Carcinoma of colon

Protocol: OXALIPLATIN + MOD.DE (20/06/05)

Course Name: OXALIPLATIN & MODIFIED DE GRAMONT IN COLORECTAL

Validation of the protocol

St Luke's SACT Protocols and Policies

OXALIPLATIN & MODIFIED DE GRAMONT (FOLFOX)

Indication: Adjuvant use in Stage III and high-risk Stage II colon and rectal cancer

Frequency:
2 weekly cycle
6 - **12** cycles
high-risk patients, with **T4** or N2 tumours, should be routinely offered **12 cycles.**

PATIENT XX
6-months treatment
12 cycles

Drugs:
- Calcium folinate (folinic acid)
- Oxaliplatin
- 5-Fluorouracil bolus
- 5-Fluorouracil infusion

THE UK SACT Systemic Anti-Cancer Therapy

NHS Whittington Health NHS Trust

Carcinoma of colon

OXALIPLATIN & MODIFIED DE GRAMONT (FOLFOX)

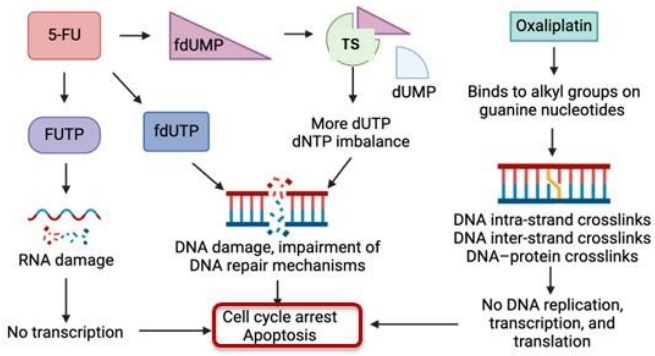
Oxaliplatin

Mechanism of action

Oxaliplatin induces DNA cross-links that disrupt DNA replication and translation.

5-FU (Fluorouracil)

5-FU is converted into three active metabolites: **FdUMP, FdUTP, and FUTP**, that induces DNA and RNA damages.
FdUMP inhibits thymidylate synthase (TS).



THE UK SACT Systemic Anti-Cancer Therapy

NHS Whittington Health NHS Trust

Carcinoma of colon

BSA =1.34 m²

Validation of the protocol

OXALIPLATIN & MODIFIED DE GRAMONT (FOLFOX)

Parental cytotoxic chart

Drugs/ Dosage:			**Actual dose**	**Dose**	**Band dose**
Calcium Folinate 350mg	IV	Day 1	350 mg	-	
Oxaliplatin 85mg/m2	IV	Day 1	110 mg	113.9 mg	110mg
5-Fluorouracil bolus 400mg/m2	IV	Day 1	550 mg	536 mg	550 mg
5-Fluorouracil infusion 2400mg/m2	IVI	Over 46 h	3150 mg	3126 mg	3150 mg

Interaction with current medication:

- Metformin 500mg
- Atorvasatin 20mg
- Candesartan 4mg

No interactions found.

THE UK SACT Systemic Anti-Cancer Therapy

NHS Whittington Health NHS Trust

Carcinoma of colon

Validation of the protocol

OXALIPLATIN & MODIFIED DE GRAMONT (FOLFOX)

1st Cycle

- **Ondansetron 8 mg** – IV slow bolus
- **Dexamethasone 20 mg** – Infuse over 20 min at 300 ml/hr
- **Calcium Folinate 350 mg** – Infuse over 2 hours at 125 ml/hr
- **Oxalilplatin 110mg** – Infuse over 2Hrs at a rate 250 ml/hr

TTA

11.03.2025

Loperamide 2mg	PRN
Domperidone 10mg	TDS (5 days)
Dexamethasone 4mg	BD (3 days)
Entecavir 0.5 mg	OM (14 days)

DAY 1 11.03.2025 → T=0h → T=2h → Home

Pre-chemotherapy

Blood tests
Approval to start 1st cycle

- **Fluorouracil 550 mg** – Slow bolus
- **Fluorouracil 3150 mg** – Infusion over 46 Hrs at a rate 5ml/hr

THE UK SACT Systemic Anti-Cancer Therapy

NHS Whittington Health NHS Trust

Carcinoma of colon

SCREENING

Blood tests should be taken 1 day before the 1st day of the treatment.

Regular investigations

- **Full blood count (FBC)**
- Liver function tests
- U + E (Including creatinine)
- Calcium & Magnesium
- Biomarkers: CA 19-9, CEA
- CT scan after 6 cycles
- DPD test baseline, if fluoropyrimidine naïve

COMPLETE BLOOD COUNT — **07.02.2025**

Hb		139	g/L	115 - 165
Wbc		6.2	x 10^9/L	3.5 - 12
Platelets		152	x 10^9/L	140 - 400
MCV		95.8	fL	78 - 98
RBC		4.25	x 10^{12}/L	3.8 - 5.8
Hct		0.41	L/L	0.37 - 0.5
MCH	*	32.7	pg	27 - 32
MCHC		342	g/L	310 - 360
Nucleated RBC's		0.00	x 10^9/L	0 - 0.1
RDW		13.6	%	11.5 - 16
Neutrophils		4.5	x 10^9/L	1.7 - 7.5

THE UK SACT
Systemic Anti-Cancer Therapy

NHS
Whittington Health
NHS Trust

Carcinoma of colon

SCREENING
Blood tests should be taken 1 day before the 1st day of the treatment.

Regular investigations

- Full blood count (FBC)
- **Liver function tests**
- **U + E (Including creatinine)**
- **Calcium & Magnesium**
- Biomarkers: CA 19-9, CEA
- CT scan after 6 cycles
- DPD test baseline, if fluoropyrimidine naïve

creatinine-clearance-cockcroft-gault-equation

eGFR/1.73m^2 > 90ml /min

07.02.2025

LFT

Total Protein	77	g/L	66 - 87
Albumin	48	g/L	35 - 50
Bilirubin	16	umol/L	0 - 21
Alkaline Phosphatase	61	iu/L	35 - 104
ALT	19	iu/L	0 - 33

UE CREATININE

Sodium	140	mmol/L	135 - 145
Potassium	4.9	mmol/L	3.5 - 5.1
Urea	4.7	mmol/L	2.9 - 8.2
Creatinine	59	umol/L	49 - 92

BONE

Calcium	2.61	mmol/L	2.15 - 2.55
Adjusted Calcium	2.57	mmol/L	2.15 - 2.55
Magnesium	0.93	mmol/L	0.65-1.05

THE UK SACT
Systemic Anti-Cancer Therapy

NHS
Whittington Health
NHS Trust

Carcinoma of colon

SCREENING
Blood tests should be taken 1 day before the 1st day of the treatment.

Regular investigations

- Full blood count (FBC)
- Liver function tests
- U + E (Including creatinine)
- Calcium & Magnesium
- Biomarkers: CA 19-9, CEA
- CT scan after 6 cycles
- **DPD test baseline**

07/02/2025

"No DPYD variants were found. DPYD deficiency is unlikely to be a cause of severe toxicity to fluoropyrimidine therapy. However, the presence of a rare variant which could cause toxicity cannot be excluded. The patient was genotyped for DPYD variants by loop - mediated isothermal amplification genotyping assays."

No DPYD mutations were found
The patient is **not expected** to have a **high risk of severe toxicity** from fluoropyrimidine-based chemotherapy.

THE UK SACT Systemic Anti-Cancer Therapy

NHS Whittington Health NHS Trust

Carcinoma of colon

Validation of the protocol

OXALIPLATIN & MODIFIED DE GRAMONT (FOLFOX)

MAIN TOXICITIES:

- **Myelosuppression** (Anemia, Neutropenia, Thrombocytopenia)
- Mucositis
- **Diarrhoea**
- Neurotoxicity
- allergic reactions
- **coronary artery spasm** (Fluorouracil)
- palmar / plantar erythema
- ovarian failure / infertility

Anti-emetics: highly emetogenic

Oxaliplatin

- **Peripheral sensory neuropathy:**
- Usually occurs after a cumulative dose of 800mg/m2. It is usually reversible.
- Some patients may experience **transient paraesthesia** (hands/feet) or **laryngopharyngeal dysaesthesia** (throat discomfort), usually starting during or shortly after infusion and lasting **minutes to a few days**.

THE UK SACT Systemic Anti-Cancer Therapy

NHS Whittington Health NHS Trust

Carcinoma of colon

Validation of the protocol

OXALIPLATIN & MODIFIED DE GRAMONT (FOLFOX)

MAIN TOXICITIES:

- **Myelosuppression** (Anemia, Neutropenia, Trombocitopenia)
- Mucositis
- **Diarrhoea**
- Neurotoxicity
- allergic reactions
- **coronary artery spasm** (Fluorouracil)
- palmar / plantar erythema
- ovarian failure / infertility

Anti-emetics: highly emetogenic

Fluorouracil

- **Coronary artery spasm** is a known side effect of **5-fluorouracil (5FU)**, especially in patients receiving it through **continuous infusion**.
- This spasm can cause **chest pain (angina)** but usually goes away once the infusion is **stopped**.

THE UK SACT Systemic Anti-Cancer Therapy

NHS Whittington Health NHS Trust

Carcinoma of colon

Dose Modification

OXALIPLATIN & MODIFIED DE GRAMONT (FOLFOX)

⚠ **Neurological toxicities & Diarrohea**

Hematological Toxicity

- **Neutrophils < 1.5 x 10^9/L**: Delay treatment for 1 week or until FBC recovers.
- **Platelets < 75 x 10^9/L**:
- **Metastatic Setting**: If neutropenia (<1.0 x 10^9/L) or thrombocytopenia (<50 x 10^9/L) occurs, reduce **Oxaliplatin** to **65 mg/m^2** and reduce **5FU** by **20%:** Consider **G-CSF prophylaxis for future cycles**.

1st Cycle — 2nd Cycle

Renal Impairment

CrCl > 30 ml/min: Oxaliplatin can be used at full dose but monitor renal function.
CrCl < 30 ml/min: Omit Oxaliplatin.

Hepatic Impairment:
- **Bilirubin > 3 x ULN**:
- Reduce both **Oxaliplatin** and **5FU** doses by **50%**.
- **Consider stopping treatment if liver function deteriorates significantly.**

THE UK SACT Systemic Anti-Cancer Therapy

NHS Whittington Health NHS Trust

Bibliography

Surrey, R. (2025, March 7). *SACT Protocols and Policies*. Royal Surrey NHS Foundation Trust. https://www.royalsurrey.nhs.uk/chemotherapy-policies-and-protocols?smbfolder=527

British National Formulary. (2024). *BNF | NICE*. NICE; NICE. https://bnf.nice.org.uk/ Chemotherapy Protocol COLORECTAL CANCER FLUOROURACIL, FOLINIC ACID (Modified de Gramont) and *OXALIPLATIN (FOLFOX)*. (n.d.). https://www.uhs.nhs.uk/Media/UHS-website-2019/Docs/Chemotherapy-SOPs1/Colorectal/Fluorouracil-FolinicAcid-Oxaliplatin.pdf

Digital Medicines Information Suite. (n.d.). MedicinesComplete. https://www.medicinescomplete.com/#/subscribe?pub=stockley

Anexo 3. Cartazes de Divulgação



farmácia lemos
fundada em 1780

Porto Editora

SEMANA DA SAÚDE

30 DE JUNHO A 4 DE JULHO

Cessação tabágica (30/06)

Glicemia, Colesterol, Pressão arterial (01/07)

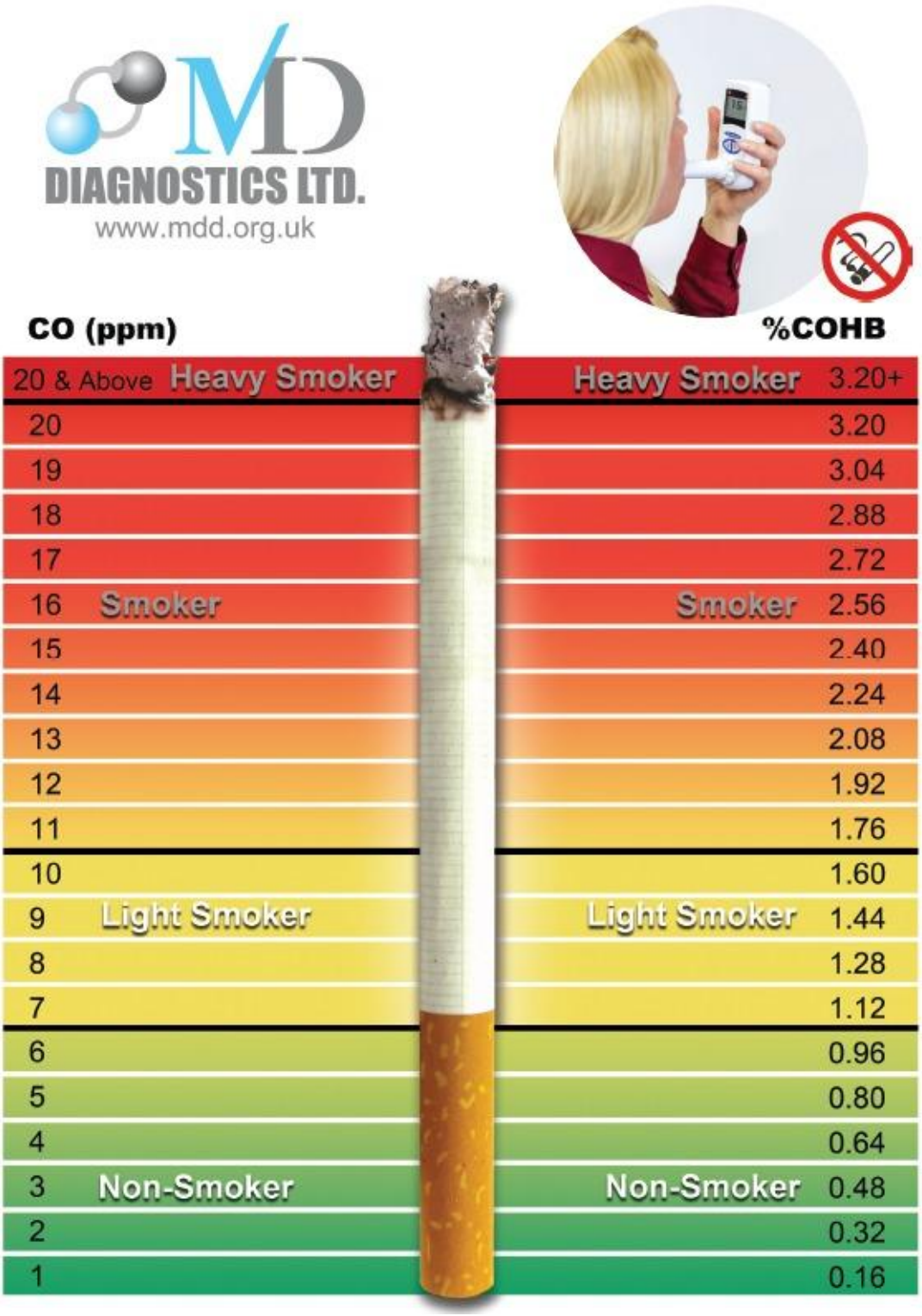
Fototipo e Hidratação da pele (02/07)

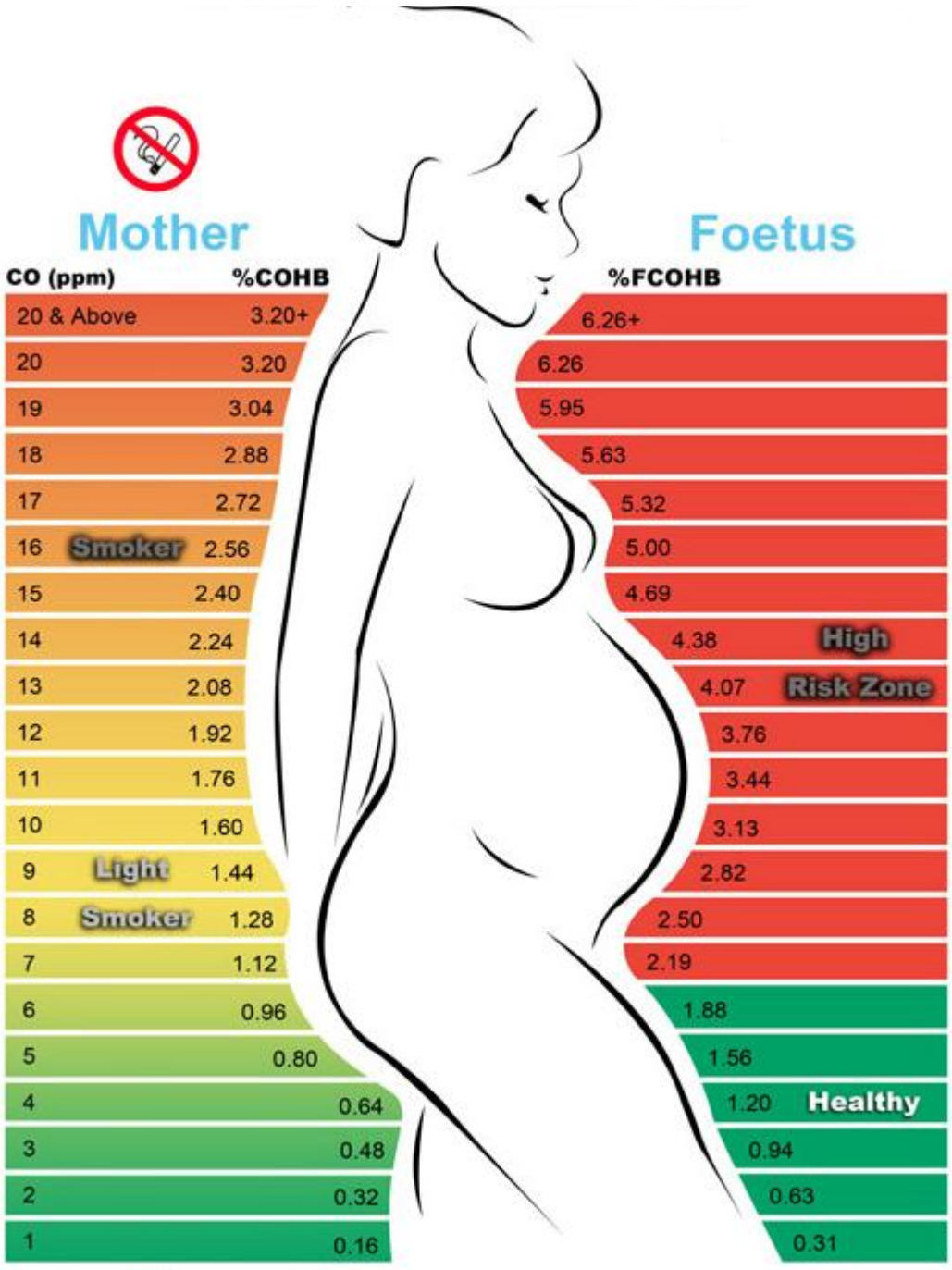
Saúde Capilar (03/07)

Saúde Venosa (04/07)



Anexo 4. Guias de valores que acompanham dispositivo CO Check Pro




Mother
Foetus
CO (ppm)
%COHB
%FCOHB
20 & Above
3.20+
6.26+
20
3.20
6.26
19
3.04
5.95
18
2.88
5.63
17
2.72
5.32
16
Smoker
2.56
5.00
15
2.40
4.69
14
2.24
4.38
High
13
2.08
4.07
Risk Zone
12
1.92
3.76
11
1.76
3.44
10
1.60
3.13
9
Light
1.44
2.82
8
Smoker
1.28
2.50
7
1.12
2.19
6
0.96
1.88
5
0.80
1.56
4
0.64
1.20
Healthy
3
0.48
0.94
2
0.32
0.63
1
0.16
0.31

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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