



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Francisco Xavier Leite Cerqueira da Motta

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Francisco Xavier Leite Cerqueira da Motta

Klinička Bolnica Dubrava

(24 de janeiro a 24 de abril de 2025)

Farmácia Aliança

(12 de maio a 12 de agosto de 2025)

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

Orientador: Professor Doutor Carlos Afonso

Monitor Farmácia Hospitalar: Prof. Dr. Sc. Ivana Marinović

Monitor Farmácia Comunitária: Dr. Carlos Costa Brás da Cunha
Dra. Susana Ferreira

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 referência. 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

Francisco Xavier Leite Cerqueira da Motta

Resumo

O presente relatório de estágio foi desenvolvido no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, apresenta as principais atividades realizadas e competências adquiridas ao longo dos seis meses de estágio em Farmácia Hospitalar e Farmácia Comunitária, refletindo a experiência prática e o contacto direto com estas duas vertentes da profissão farmacêutica.

A primeira parte do estágio foi realizada na Croácia, ao abrigo do programa Erasmus+, na Klinička Bolnica Dubrava, onde pude conhecer de perto a área da Farmácia Hospitalar. Neste contexto, tive a oportunidade de desenvolver capacidades relacionadas com a análise e validação de prescrições antibacterianas, preparação de manipulados e avaliação de interações entre fármacos. No presente relatório, destaco três atividades desenvolvidas. A primeira atividade consiste numa intervenção farmacêutica num caso de infeção de um paciente diabético, em que identifiquei e corriji uma prescrição antibacteriana inadequada. A segunda aborda a utilização de fármacos anti-hipertensores no tratamento da hipertensão severa durante a gravidez e as considerações clínicas essenciais para assegurar a segurança do tratamento. Por fim, a terceira atividade centra-se no processo de aquisição hospitalar e utilização da lenalidomida no tratamento de pacientes recentemente diagnosticados com mieloma múltiplo.

A nível da Farmácia Comunitária, realizei o meu estágio na Farmácia Aliança, no Porto, onde desenvolvi a vertente do aconselhamento farmacêutico e participei na realização de diferentes atividades que fazem parte do dia a dia de uma farmácia. De entre as atividades desenvolvidas, ao longo do relatório dou ênfase a três: a resolução de uma não-conformidade legal de uma receita através do contacto com o prescriptor, permitindo o acesso da utente à medicação; a elaboração de uma folha de registo para o despiste de infeções do trato urinário e aconselhamento farmacêutico em casos de infeções urinárias recorrentes; e uma intervenção derivada de uma revisão farmacoterapêutica.

Na segunda parte do relatório, realizo o desenvolvimento científico de dois temas com relevância clínica. No primeiro tema, exploro o potencial da fitoterapia no tratamento da psoríase, e no segundo, desenvolvo as abordagens farmacológicas e o uso *off-label* da ranolazina em casos de fibrilhação auricular.

Agradecimentos

*“Cheguei ao lugar
Que me viu nascer
À procura do caminho
Para quem eu quero ser*

*Hoje levo na memória,
Cada recanto teu em mim
Cada página desta história,
Anos dourados chegam ao fim”*

“Balada dos 100 Anos” - Grupo de Fados da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

Aos meus pais, que sempre me apoiaram e que se dedicaram a proporcionar-me as melhores oportunidades de educação e crescimento. O vosso investimento está nestas páginas e por isso esta conquista é também vossa. À minha irmã, que vai agora começar uma das etapas mais importantes da sua vida.

À AEFFUP e a todos aqueles que me acompanharam nesta aventura, por me terem mostrado que ser Estudante é mais do que ir às aulas, estudar e ser avaliado. Foi aqui que descobri o que é o Associativismo e entendi a importância e a extensão da representação estudantil. Obrigado por todas as reuniões que pareciam não ter fim à vista, todas as dores de cabeça e por todas as oportunidades que me deram. Foi aqui que aprendi que errar faz parte do percurso e que o essencial é encontrar soluções e encarar esses erros como oportunidade para crescer.

Ao Sport Rugby, a instituição que me introduziu ao rugby e que me transmitiu valores que vão muito além do campo. Foi aqui que encontrei uma Família e vivi momentos inesquecíveis, desde treinos menos bons às nossas vitórias. Aprendi o que é lutar por quem está ao nosso lado, a levantar-me após cada queda para fazer mais e melhor, mesmo quando o resultado parece decidido. Trabalho em equipa, esforço, disciplina e superação, aquilo que me deram e que levo comigo para a vida.

À equipa da Farmácia Aliança. Ao Dr. Gonçalo, à Dra. Susana, à Dra. Sónia, ao Dr. Carlos, à Paula, à Fátima, ao Marco, ao Pedro, à Filipa, à Ana e à Fátima, por todo o apoio que me deram ao longo do estágio e todos os ensinamentos que me transmitiram e que certamente irão fazer de mim um bom profissional.

À Bárbara, ao Rui e ao Zé, aos mais antigos, mas sempre presentes. Desde que entramos na faculdade, cada um seguiu o seu caminho e os encontros tornaram-se mais raros. Ainda

assim, saber que posso continuar a contar convosco para tudo é muito importante para mim. Um obrigado não chega pelo apoio que vocês são.

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e a todo o corpo docente, colaboradores, técnicos e funcionários com os quais contactei ao longo deste percurso e que me marcaram. À Praxe de Farmácia e a todos aqueles que dela fazem parte e com quem me cruzei ao longo destes 5 anos. Por todos os momentos vividos enquanto caloiro e enquanto doutor, que para sempre recordarei.

Ao GFFFUP, que tanto significou para mim. Um verdadeiro refúgio após longos dias de aulas e reuniões, um espaço onde me podia divertir, aprender e deixar tudo o resto para trás enquanto me entregava à música. Um profundo agradecimento a todos os Mitos e Senhores que passaram pelo Grupo antes de mim e que sempre lutaram por um “Horizonte Sobre o Muro”. Aos mais velhos e aos mais novos com quem me cruzei nos ensaios, nos palcos e nos jantares, por todos os momentos que pude viver convosco. Um agradecimento especial ao Nando e ao Nuno, por me terem convencido a embarcar nesta jornada, sem eles nada disto teria sido possível.

Ao Bons Universitários que Reúnem Risos, Amizades e Sonhos. À Mariana, à Erica, à Leite, à Fi, à Pipa, ao João, à Lara, à Khatriny, ao Nuno, ao Nando, à Carol e à Helena, pelas nossas discussões, risadas, sessões de estudo intensivas e por todos os momentos inesquecíveis pelos quais passamos.

To Tonka, Yazmina, Maria, Vlatka, and Magdalena, for being home away from home. Thank you for always making sure I was doing well, for welcoming me with open arms at the hospital, and for all the lessons you shared. Without you, it would not have been possible to have such a memorable experience. I can truly say I look back with great fondness, and I hope one day to meet you all again. I never imagined that, when I arrived in Croatia, I would meet people who could leave such a mark on me in such a short time. A simple thank you is not enough. Hvala, molim!

Obrigado a todos os Estudantes da FFUP, por terem feito esta caminhada memorável. Por todas as conversas nas mesas da cantina, na sala de estudo e na biblioteca. Por todas as festas, por todas as risadas, por todos os choros, por todos os desesperos, por todas as conquistas. Obrigado por me terem acompanhado.

Obrigado FFUP.

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos	v
Índice geral	vii
Índice de Figuras	viii
Índice de Tabelas	viii
Índice de Anexos	iv
Lista de Abreviaturas, Siglas e Acrónimos	x
PARTE 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar	1
Contextualization of the internship.....	1
Schedule of activities and explanation.....	2
Activities developed during the internship.....	4
Activity 1 - Pharmaceutical intervention in the dispensing of a reserve antibiotic prescribed at a suboptimal dose in a patient with diabetic foot infection (DFI).....	4
Activity 2 - Severe hypertension in pregnancy: Pharmacological approaches and clinical considerations.....	6
Activity 3 - Lenalidomide in multiple myeloma (MM): Hospital acquisition, clinical management, and thromboprophylaxis in newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients.....	8
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária	10
Contextualização do estágio.....	10
Cronograma de atividades e descrição.....	11
Atividades desenvolvidas no estágio.....	13
Atividade 1 - Intervenção farmacêutica na resolução de uma não-conformidade numa prescrição médica para o tratamento de uma rinosinusite bacteriana.....	13
Atividade 2 - Desenvolvimento de uma folha de registo para despiste de infeção do trato urinário (ITU) e apoio à intervenção farmacêutica.....	15
Atividade 3 - Revisão farmacoterapêutica e intervenção na prevenção secundária de AVC.....	17
PARTE 2. Temas de desenvolvimento	19
Tema 1: A fitoterapia no tratamento da psoríase.....	19
Tema 2: Abordagem farmacológica na fibrilhação auricular e o uso off-label da ranolazina.....	29
Conclusão global	40
Bibliografia	41
Anexos	60

Índice de Figuras

Figura 1: Visão geral da patogénese molecular da psoríase e terapias direcionadas; adaptado de (123).....	21
Figura 2: Estrutura molecular do ácido rosmarínico; adaptado de (136).....	25
Figura 3: Estrutura molecular da aloína; adaptado de (141).....	25
Figura 4: Estrutura molecular do kaempferol; adaptado de (147)	26
Figura 5: Estrutura molecular do licopeno; adaptado de (151).....	27
Figura 6: Estrutura molecular da emodina; adaptado de (156).....	27
Figura 7: Libertação de cálcio do retículo sarcoplasmático nos cardiomiócitos; adaptado de (170).....	31
Figura 8: Representação do efeito dos fármacos bloqueadores de canais de Na ⁺ pertencentes ao grupo Ic (A), Ia (B) e Ib (C) no potencial de ação em cardiomiócitos auriculares.....	33
Figura 9 - Representação do efeito dos fármacos β-bloqueadores no potencial de ação em células pacemaker. A vermelho, é possível observar a representação de potencial de ação no estado fisiológico. A azul é possível observar os efeitos dos fármacos β-bloqueadores no potencial de ação.....	34
Figura 10 - Representação do efeito dos fármacos bloqueadores de canais de K ⁺ no potencial de ação em cardiomiócitos auriculares. A vermelho, é possível observar a representação de potencial de ação no estado fisiológico. A azul é possível observar os efeitos dos fármacos bloqueadores de canais de K ⁺ no potencial de ação.....	34
Figura 11 - Representação do efeito dos fármacos bloqueadores de canais de Ca ²⁺ no potencial de ação em células pacemaker. A vermelho, é possível observar a representação de potencial de ação no estado fisiológico. A azul é possível observar os efeitos dos fármacos bloqueadores de canais de Ca ²⁺ no potencial de ação.....	35
Figura 12 – Estrutura molecular da ranolazina; adaptado de (180).....	36

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Activities developed throughout the Hospital Pharmacy Internship at KBD.....	2
Tabela 2 - Atividades desenvolvidas no período de estágio em Farmácia Comunitária.....	11

Índice de Anexos

Anexo 1: Example of a hospitalized patient's prescription.....	53
Anexo 2: Automated machine used in the preparation of individualized medication.....	53
Anexo 3: Individual sachets after preparation of individualized medication; on this image, duloxetine 60 mg capsules were sealed in individual sachets.....	54
Anexo 4: PowerPoint presentation used in internal training during the hospital pharmacy internship, entitled "How to Treat Hypertension: Pharmacological Approaches and Interventions"	55
Anexo 5: Example of a request form for obtaining lenalidomide in a hospital setting.....	65
Anexo 6: Receita eletrônica enviada pelo médico após a intervenção.....	66
Anexo 7: Folha de registo elaborada para despiste de infeções do trato urinário.....	67
Anexo 8: Tabela referente à folha terapêutica analisada.....	67

Lista de Abreviaturas, Siglas e Acrónimos

ACT1 - Act 1 adaptor protein, proteína adaptadora Act1

ACEi – Angiotensin-converting enzyme inhibitors, inibidores da enzima de conversão da angiotensina

ADN – Ácido desoxirribonucleico

AMPc – Adenosina monofosfato cíclico

AMR - Antimicrobial resistance, resistência antimicrobiana

AMS - Antimicrobial stewardship, gestão responsável de antimicrobianos

ARB – Angiotensin receptor blockers, bloqueadores do recetor de angiotensina

ARNm – ARN mensageiro

ATP – Adenosina trifosfato

AVC – Acidente vascular cerebral

AWARE - Access, watch, reserve; acesso, vigilância, reserva

BP - Blood pressure, pressão sanguínea

CaMKII – Proteína cinase II dependente de cálcio/calmodulina

COX – Ciclo-oxigenase

CRBN – Cereblon, proteína cereblon

DC – Dendritic cells, células dendríticas

DFI - Diabetic foot infection, infeção no pé diabético

ERPI – Estrutura residencial para pessoas idosas

FA – Fibrilhação auricular

IFN- α – Interferão *alfa*

IFN- β – Interferão *beta*

IFN- γ – Interferão *gama*

IKr - correntes retificadoras tardias de K⁺

ILs – Interleucinas

ILCs – Innate lymphoid cells, células linfóides inatas

ITU – Infeção do trato urinário

IV – Intravenous, intravenoso

JAK/STAT - Janus kinase-Signal transducer and activator of transcription, Transdutor de sinal e ativador da transcrição Janus quinase

KBD - Klinička Bolnica Dubrava

mDC – Myeloid dendritic cells, células dendríticas mielóides

MAPKs – Proteínas quinases ativadas por mitogéno

MM - Multiple myeloma, mieloma múltiplo

NCX-1 – co-transportador sódio-cálcio 1

NDMM - Newly diagnosed multiple myeloma, mieloma múltiplo recentemente diagnosticado

NF- κ B - Nuclear Factor *kappa*-light-chain-enhancer of activated B cells, fator nuclear potenciador da cadeia leve *kappa* de células B ativadas

NKs – natural killers, células natural killer

PAMs – Peptídeos antimicrobianos

pDCs – Plasmacytoid dendritic cells, células dendríticas plasmocitóides

PIM – Preparação Individualizada de Medicamentos

RAAS – Renin-angiotensin-aldosterone system, sistema renina-angiotensina-aldosterona RNA – Ácido ribonucleico

ROS – Reactive oxygen species, espécies reativas de oxigênio

SMX – Sulfamethoxazole, sulfametoxazol

STATs - Signal transducers and activators of transcription, transdutores de sinal e ativadores de transcrição

TASK-1 - TWIK-related Acid-Sensitive K⁺channel 1, canal de potássio *TWIK-related Acid-Sensitive*

TMP/SMX - Trimethoprim/sulfamethoxazole, trimetoprim/sulfametoxazol

TMP – Trimethoprim, trimetoprim

TNF- α – Tumor necrosis factor *alpha*, fator de necrose tumoral *alfa*

TNFRs – Tumor necrosis factor receptors, recetores de fatores de necrose tumoral TLRs – Toll-like receptors, recetores *Toll-like*

UDDDS - Unit Dose Drug Distribution System, sistema de distribuição de fármacos em dose unitária

VTE - Venous thromboembolism, tromboembolismo venoso

WHO - World Health Organization, Organização Mundial da Saúde

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1. Contextualization of the internship

My curricular internship experience in hospital pharmacy took place at Klinička Bolnica Dubrava (KBD), a university hospital located in Zagreb, Croatia. Between 24 January and 24 April of this year, as part of the Erasmus+ programme, I had the opportunity to explore and actively contribute to the delivery of hospital pharmacy services in a different healthcare system while also engaging in a multicultural and interdisciplinary environment.

KBD plays a major role in the Croatian healthcare system, providing not only health services to over 750,000 Zagreb inhabitants but also to the entire Croatia and surrounding countries (1). As a university hospital, KBD maintains close collaboration with several national and international faculties and institutes in the health sciences field and is committed to continuously introducing new and innovative diagnostic and surgical procedures to Croatians (1). It also hosts 12 reference centers recognised by the Ministry of Health of the Republic of Croatia in specialties such as neurology, psychiatry, and gastroenterology (1, 2)

The hospital's resilience and institutional importance are evident in its continued operation during different periods of war and, more recently, in its repurposing as Croatia's primary respiratory care center during the COVID-19 pandemic (1). These characteristics, along with the previously mentioned interdisciplinary environment, strong commitment to innovation, and positive feedback from former Erasmus+ programme students, were important factors in my decision to choose this institution for my internship.

The hospital pharmacy department, located on the hospital's basement floor, is led by Dr. Ivana Marinović, PhD, and comprises a team of clinical pharmacists, pharmacists, pharmacy technicians, and administrative and sanitary staff (3). The department is responsible for a wide range of activities that revolve around a drug's life cycle in hospital settings, patient monitoring, preparation of individual medication, and magistral preparation (3). One of the main objectives of the department is to ensure the safe and rational use of medicines and to optimize pharmacotherapy. This is made possible through collaboration with nurses and physicians from different departments, allowing the pharmacist to play an active role in therapeutic decision-making (3).

My internship programme was directly coordinated by Dr. Marinović, who promptly established an environment of open communication and continuous feedback, enabling adjustments to my rotation across the diverse activities carried out by the pharmacy department, in accordance with my interests and learning objectives. Both her guidance and the encouraging

knowledge development and research promoted by the team made this experience academically enriching. All communication, activities, and work developed and presented throughout this internship were conducted in English, which improved my communication skills with healthcare professionals in clinical and pharmaceutical contexts.

Overall, the internship at KBD provided me with a solid foundation for my professional development as a pharmacist by deepening my understanding of hospital operations and encouraging a proactive and critical approach to pharmaceutical care.

2. Schedule of Activities and Explanation

Throughout my internship at KBD, I engaged in the diverse settings and daily roles hospital pharmacists take on.

In order to provide a clear overview of the activities in which I took part in the hospital pharmacy department, I organized a table (Tabela 1) that outlines my schedule and tasks carried out throughout the internship. As shown in the table, I was often involved in different activities at the same time. This was due not only to the department office renovations, which increased demand for work in certain units, but also to my interest in deepening my experience in specific areas.

Tabela 1 - Activities developed throughout the Hospital Pharmacy internship at KBD.

Activities	January	February	March	April
Unit Dose Drug Distribution System (UDDDS)				
Magistral Preparation				
Antimicrobial Therapy Unit				
Clinical Pharmacy Intervention				
Expensive Drugs Unit				
Hematology Unit				

My initial contact with hospital pharmacy services was through the Unit Dose Drug Distribution System (UDDDS). In this unit, the pharmacist team is responsible for preparing individualized medications for each patient, as well as verifying changes in prescriptions (Anexo 1) that may result in unwanted interactions and compromise therapeutic outcomes (3). In the initial weeks, I was tasked with preparing the unitary doses using an automated machine (Anexo 2) that sealed tablets and capsules into individual sachets (Anexo 3). These sachets were then organized in specific drawers to be dispensed according to each patient's specific treatment plan. As I became more

familiar with the procedures taken by the team, I began assisting them on a near-daily basis in additional tasks, such as dispensing medication for patients in different wards and reviewing prescriptions for potential drug interactions that occasionally led to interventions.

In the Antimicrobial Therapy Unit, I was involved in evaluating the appropriateness of antimicrobial agents and dose regimens prescribed to patients. This was done by cross-checking the prescription information with the patients' laboratory analysis reports. After this process, if a discrepancy was found, it was my responsibility to justify the issue and identify and propose alternative therapeutic strategies, in order to prepare an intervention together with the pharmacist in charge of the unit. It was through my involvement in this unit that I developed the clinical intervention presented in this report as Activity 1.

During my time in the Magistral Preparation Unit, I had the opportunity not only to prepare various pharmaceutical formulations, but also to expand my understanding of the quality standards and acceptance criteria for compounding substances. For each substance received, the supplier is required to provide reports that prove its identity and quality, which are then compared to the European Pharmacopoeia substance specifications. Only if a substance fully complies with these requirements can it be used for compounding purposes. I also learned how to proceed if I found inconsistencies, such as incomplete certificates of analysis, to ensure both regulatory compliance and patient safety.

Later in the internship, I spent time in the Expensive Drugs Unit, which is responsible for overseeing the acquisition and management of medications used in oncology treatments. Here, I gained insight into the administrative and clinical processes involved in oncology therapy approval for hospital patients, which allowed me to develop Activity 3. Additionally, I learned about the pharmacist's role not only in verifying the prescription accuracy and appropriateness but also in assuring safe storage, handling, and dispensing of the medications.

Toward the end of my internship, I had the opportunity to visit the Hematology Department, where I was guided through several patient cases by one of the physicians. In this unit, I was shown how to assess therapeutic responses and evaluate treatment efficacy, as well as determine when adjustments are needed. I also interacted with patients and discussed with them their experiences regarding the therapy they were undergoing and their perceived role of pharmacists in supporting the treatment journey.

In addition to the work I developed in these units, I also conducted a presentation (Anexo 4) on the treatment of hypertension in patients presenting comorbidities, which led me to develop Activity 2. I also participated in the review of complex prescriptions that required clinical decision-making. Overall, this rotation allowed me to explore the full scope of hospital pharmacy practices, making the experience more diverse and enriching.

3. Activities developed during the internship

Activity 1 - Pharmaceutical intervention in the dispensing of a reserve antibiotic prescribed at a suboptimal dose in a patient with diabetic foot infection (DFI)

In the time I spent in the antimicrobial therapy unit, I encountered a case of a 72-year-old patient with a history of diabetes *mellitus* type 1, who had been prescribed a daily dose of 960 mg of trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) for the treatment of a DFI caused by the agent *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*). In patients with normal renal function parameters, the usual dose is 960 mg twice daily (8). Given that the patient presented normal kidney function and creatinine clearance, no dose adjustment is needed. Therefore, the prescribed dose was insufficient to reach the desired therapeutic effect, prompting an intervention to correct the dose.

With this activity, I intend to highlight the role of the clinical pharmacist, not only in the correction of suboptimal doses given to patients, but also in its importance and effectiveness in preventing and decreasing antimicrobial resistance (AMR).

AMR is a major global health concern (4, 5). The most recent projections reveal that by 2050, 10 million people are expected to annually perish due to complications associated with AMR, with elderly patients being the most vulnerable (4, 5). AMR can be driven by different practices conducted in the hospital environment, such as inappropriate antibiotic prescribing, including suboptimal dosing, which are linked to poor clinical outcomes and significant development of resistance (6, 7).

To combat this, the World Health Organization (WHO) created the AWARe (Access, Watch, Reserve) classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use (8). With this classification, we can divide the antibiotics into three groups. In the Access group, we can find the antibiotics used as first and second line treatments. In the Watch group, we encounter antibiotics that present a higher resistance and toxicity than those in the Access group. As for the antibiotics in the Reserve group, these are intended for limited and controlled use in clinical situations where others are ineffective to use for treatment (8, 9). Additionally, the use of Antimicrobial Stewardship (AMS) programs is essential to promote rational antibiotic use. These programs rely on targeted interventions for the hospital's clinical staff and have proven to be effective in reducing suboptimal prescriptions and limiting resistance development (9, 10, 11).

AMS programs are allowed to promote adaptations of the WHO AWARe classification, in order to enable hospitals to target their most pressing local resistance issues and guide the appropriate use of antibiotics based on their own resistance data and institutional protocols (9, 12). This is the case for TMP/SMX, being classified as an Access antibiotic by WHO AWARe classification, but in

KBD, due to the rise in AMR for TMP/SMX in Croatia, its use is meant to be as a Reserve Antibiotic, in order to help battle AMR issues (9, 12, 13).

TMP/SMX presents a broad spectrum of action, being composed of sulfamethoxazole (SMX) and trimethoprim (TMP), both synthetic compounds that work together synergistically, blocking enzymes that play an essential role in the microorganisms' metabolism of folates (14, 15). SMX is a sulfonamide responsible for impeding the formation of dihydrofolic acid from *para*-aminobenzoic acid, whilst TMP will block the conversion of dihydrofolic acid into tetrahydrofolic acid (15-18). These blockages, in turn, lead to the inhibition of bacterial biosynthesis of essential nucleic acids and proteins, promoting bactericidal activity (15, 16, 17, 18). Since both compounds are primarily excreted by the kidneys, a dose adjustment is needed in renally impaired patients (14, 15).

In this case, *S. epidermidis*, a well known Gram-positive and coagulase-negative bacteria found on human skin, was identified by laboratory exams as the infectious agent (19, 20). Despite its role in maintaining skin barrier function, *S. epidermidis* can become a pathogenic agent when it penetrates tissues in diabetic patients and give rise to DFIs (21, 22). Its pathogenicity relies mainly on the formation of a biofilm that prevents antibiotics from exerting their effects and facilitates resistance acquisition (19, 21). Given that the patient presented an infection with a multidrug-resistant *S. epidermidis* (MDRSE) strain susceptible to TMP/SMX, its use should be considered in treatment (14, 23).

Upon reviewing the patient's prescription form, I noted a daily dose of 960 mg of TMP/SMX, despite normal renal function values and a creatinine clearance of 88 mL/min. This raised concerns, as the standard regimen for infections susceptible to TMP/SMX is 960 mg twice a day (15). To rule out a dose adjustment due to impaired renal function, I reassessed the patient's kidney status through the parameters evaluated in the laboratory analysis report. Since no value indicated the presence of damage in the kidney function, and the creatinine clearance was well above the 15-30 mL/min range that justifies reduced doses, I confirmed the prescription represented a suboptimal dose (14).

Recognizing this discrepancy, I warned the clinical pharmaceutical team of the problem, and together with them, we intervened by contacting the prescribing physician, who promptly accepted the correction and prescribed a correct dose for the patient, of 960 mg of TMP/SMX twice daily.

This intervention, besides highlighting the importance and effectiveness of AMS programs at KBD, ensured that the patient received the correct treatment and reinforced the important role of the pharmacist in detecting inappropriate prescriptions and ensuring safe and effective antimicrobial use. Furthermore, it helped me to critically assess antimicrobial prescriptions based on patients' characteristics, laboratory reports, and institutional guidelines.

Activity 2 – Severe hypertension in pregnancy: Pharmacological approaches and clinical considerations

During my time in the UDDDS, I was challenged by the team to deliver a presentation on the treatment of hypertension (Anexo 4). The primary goal was to outline the general treatment plan and address potential cases I might encounter in the hospital setting, as well as to determine how I should intervene by identifying the appropriate therapeutic approach.

Severe hypertension in pregnancy is characterized by sustained systolic blood pressure (BP) values ≥ 160 mmHg and/or diastolic ≥ 110 mmHg (24, 25). This condition, like other hypertensive disorders, complicates around 10% of pregnancies and significantly increases fetal and maternal morbidity and mortality (24, 26, 27). Therefore, in these cases, careful management is essential to reduce BP values to $\leq 140/90$ mmHg, lowering maternal risk while ensuring fetal well-being (24, 25, 27).

To effectively manage hypertension in pregnancy, clinicians must first distinguish between gestational and chronic hypertension, as the underlying physiology and associated risks differ. Gestational hypertension develops after 20 weeks of gestation and usually resolves by six weeks postpartum, whereas chronic hypertension is present before pregnancy and persists beyond delivery (24, 27, 28). This distinction is crucial, as chronic hypertension is associated with higher maternal and fetal risks and may require therapeutic adjustments during pregnancy (24, 25, 26, 28).

During the first trimester of pregnancy, the *corpus luteum* stabilizes the pregnancy environment by prompting an increase in progesterone levels (29, 30). Progesterone will decrease calcium influx in vascular smooth muscle cells, lowering vascular resistance up to 30%, thus reducing BP, while supporting uteroplacental blood flow (27, 29). Later, in the third trimester, increased plasma volume and uterine compression result in a rise in vascular resistance, with BP values returning to pre-pregnancy levels or sometimes even higher (24, 25, 31, 32).

Understanding these mechanisms highlights the importance of establishing baseline BP values and monitoring fluctuations (33, 34, 35). This can be done through prenatal consultations, in which antihypertensive therapy initiation or adjustment and the comorbidities presented by the mother are also evaluated (24, 25, 27). All the information obtained in these consultations is critical to prevent complications and optimize outcomes for both mother and fetus (24, 25, 33, 34).

Most patients with hypertension are treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) or angiotensin receptor blockers (ARBs) due to their safety and efficacy (24, 27, 36). However, in pregnancy, they are contraindicated due to their teratogenic effects, as the inhibition of the fetus's renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) will impair renal and lung development and

increase the risk of congenital malformations (24, 37, 38). In these cases, therapy should be switched, typically to a β -blocker, or withdrawn temporarily, as BP often declines in early pregnancy (24, 37, 38).

In severe hypertension during pregnancy, rapid treatment with intravenous (IV) labetalol, oral immediate-release nifedipine, or IV hydralazine is recommended, with the choice of agent used guided by maternal comorbidities, such as asthma and renal impairment (24, 25).

IV labetalol is the first-line treatment, allowing dose titration based on clinical response (24, 25, 38, 39). Its ability to block α -1 adrenergic receptors induces peripheral vasodilation, lowering systemic vascular resistance, while β -1 and β -2 adrenergic receptor blocking activity reduces heart rate and myocardial contractility, both essential for BP control (24, 39, 40). The initial dose should be a 2-4 mg/min infusion until the target BP is reached, followed by 5-20 mg/h dose (24, 39, 40). Compared with hydralazine, labetalol acts more slowly but provides a stable BP reduction with fewer maternal side effects (24, 41, 42). However, it is contraindicated in patients with asthma due to the risk of β -2-mediated bronchospasms. In such cases, oral immediate-release nifedipine is preferred (24, 41, 42).

As a dihydropyridine calcium channel blocker, nifedipine inhibits the L-type calcium channels in vascular smooth muscle cells, inducing vasodilation and lowering peripheral vascular resistance (43, 44). The oral immediate-release form of nifedipine has an onset of action of 20 minutes and is given in 20 mg doses every 8 hours (24, 43, 44). While effective in lowering BP, it presents a potential for side effects such as fetal hypoperfusion due to the sudden decrease in BP (24, 43, 44). In addition, as nifedipine is extensively metabolized by the liver, IV hydralazine and labetalol are preferred alternatives when hepatic impairment is present (24, 25, 43, 44).

IV hydralazine is reserved for cases where neither labetalol nor nifedipine are suitable (45, 46). As a direct arterial vasodilator, it relaxes smooth muscle via inhibition of calcium release through inositol triphosphate (IP3) pathways, reducing vascular resistance (24, 41, 45, 46). The recommended dose is 10 mg every 4 to 6 hours, as needed (24, 45, 46). In comparison with the previously mentioned drugs, hydralazine promotes a faster drop in BP but with a less predictable effect, and is associated with more frequent maternal and fetal side effects. (24, 25, 47, 48).

Through this project, I was able to deepen my understanding of how hypertension and antihypertensive therapy affect pregnancy, and how maternal comorbidities influence the selection of pharmacological agents in a severe hypertension crisis. It also highlighted the importance of prenatal consultations, which provide critical information to optimize maternal and fetal outcomes in a severe hypertension crisis.

Activity 3 – Lenalidomide in Multiple Myeloma (MM): Hospital Acquisition, Clinical Management, and Thromboprophylaxis in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Patients

During my internship, I had the opportunity to be involved in the Expensive Drugs Unit, responsible for managing cancer treatment drugs, such as lenalidomide. This allowed me to closely observe the processes of acquisition and dispensation taken by the responsible pharmacist to ensure the validation and safety of such therapies. In addition, the visit to the hematology department and the contact with doctors, nurses and patients made clear the important role the pharmacist has in avoiding and managing possible adverse effects in patients undergoing cancer treatments.

MM is a hematologic neoplasm characterized by the uncontrolled clonal proliferation of plasma cells within the bone marrow, compromising its function (49, 50, 51, 52). It mainly affects the elderly population and represents approximately 1.8% of all adult cancer diagnoses and 10% of blood cancers (51, 53). For diagnosis, either $\geq 10\%$ of clonal plasma cells in the bone marrow or an extramedullary plasmacytoma proven by biopsy must be present. In addition to this, findings must be accompanied by at least one myeloma-defining event, critical for the confirmation of the diagnosis, such as the presence of hypercalcemia, renal impairment, anemia, and bone lesions, also known as CRAB criteria (49, 50, 51, 52).

In NDMM patients, the treatment strategy aims to achieve deep and durable responses, as relapse is a very common occurrence due to the emergence of treatment-resistant subclones, usually undetectable in early stages (49, 50, 54). Therefore, triple regimens with high efficacy and manageable toxicity are used. These typically include lenalidomide, dexamethasone, and a proteasome inhibitor such as bortezomib or carfilzomib (54, 55).

Lenalidomide, an immunomodulatory imide drug (IMiD), works by inhibition of blood vessel formation and cancer cell growth, while enhancing T lymphocyte and natural killer (NK) cell-mediated immune mechanisms to disrupt the interaction between myeloma cells and bone marrow environment (49, 50, 51, 56). Its binding to cereblon (CRBN), a primary molecular target, plays an important role in the degradation processes of critical proteins for myeloma cell proliferation and survival. Therefore, mutations on CRBN can explain the emergence of lenalidomide-resistant clonal cells and contribute to the resurgence of MM (51, 54, 57).

For the acquisition of lenalidomide, the hospital follows a strict and highly regulated process that involves a request form (Anexo 5), provided by a pharmaceutical company. The clinician completes the first section, providing patient information, treatment details, and a signed consent in which the patient declares awareness of the drug's risks. The pharmacist then validates the request after ensuring the form is complete and clinically appropriate for the patient, resorting to

laboratory analysis results, such as platelet and neutrophil count, and creatinine clearance. Once validated, the request is sent to the pharmaceutical company, which supplies the drug that will be stored in the pharmacy department's safe until dispensation. This process, at KBD, used to require approval by the hospital's therapeutic committee, but, since last year, this is no longer the case, and the national Croatian insurance no longer covers the medication costs, making pharmacist verification essential to ensure the rational hospital's funds allocation.

The standard dosing for lenalidomide in triple regimens for NDMM patients is 25 mg/day oral intake on the first 21 days of the 28-day cycles, with dose adjustments required based on kidney function status (50, 56). Lenalidomide's notable adverse effects in NDMM patients, such as an increased risk of venous thromboembolism (VTE), highlight the importance of monitoring the patient's condition and, therefore, the pharmacist's role doesn't end after drug dispensing (58, 59, 60, 61).

Since the risk of VTE is at its highest within the first six months after diagnosis, thromboprophylaxis is of extreme importance (49, 50, 61). This risk is mainly driven by alterations in coagulation parameters, such as reduced thrombin and prothrombin time, that promote a shift to a hypercoagulable state, while platelet function remains normal (62, 63). Thromboprophylaxis drug decisions rely on IMPEDE and SAVES scores, compounded by factors such as patient-specific characteristics and the dose of corticosteroids used in the regimen. As high doses of dexamethasone are commonly used in association with lenalidomide, the preferred choice for prophylaxis rests on the use of direct oral anticoagulants (DOACs), such as rivaroxaban, due to their capacity to reduce rates of VTE (49, 50, 61).

Rivaroxaban is a direct Factor Xa inhibitor, an enzyme responsible for the formation of fibrin necessary for clot formation, which leads to the interruption of the coagulation cascade and consequently a reduced risk of thrombus development (63, 64). Due to its predictable pharmacokinetics, routine monitoring of rivaroxaban is unnecessary, being only used in emergencies like unplanned surgeries to assess drug levels, or to determine patient adherence to prophylaxis measures (65, 66, 67). In these cases, since regular coagulation tests, such as the international normalized ratio (INR), do not correlate well with rivaroxaban's activity, anti-factor Xa and liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) are used to obtain reliable results (64, 66, 67).

Overall, this activity highlighted how pharmacists contribute to VTE prevention in NDMM patients through proper risk assessment, drug selection, and patient education, while providing me with valuable insight into the hospital's drug acquisition processes and their clinical and regulatory responsibilities in oncology care.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1. Contextualização do estágio

Após a conclusão do estágio em Farmácia Hospitalar, realizei entre os dias 13 de maio e 13 de agosto o meu estágio em Farmácia Comunitária nas instalações da Farmácia Aliança, situada na Rua da Conceição 2-18, no Porto.

A Farmácia Aliança é uma instituição centenária que faz parte do grupo Fastfarma, Farmácias Lda., que por sua vez, engloba a Farmácia de Santo António, em Rio Meão, o Espaço de Saúde Lionesa, em Leça do Balio, e clínicas de saúde que prestam serviços diferenciados, como podologia, naturopatia e terapêuticas não convencionais (68).

Sendo uma farmácia localizada no centro da cidade do Porto, a procura pelos seus serviços provém em grande parte da população idosa residente nas zonas circundantes, que pode encontrar um atendimento personalizado e adaptado às suas necessidades. Entre os serviços prestados destacam-se a determinação de parâmetros bioquímicos, a preparação individualizada de medicamentos (PIM) e o aconselhamento farmacêutico. Paralelamente, a localização atrai também um elevado número de turistas que frequentemente procuram produtos cosméticos, suplementação nutricional e a resolução de situações clínicas ligeiras (SCL).

De modo a assegurar a continuidade na qualidade dos cuidados prestados, a Farmácia Aliança investe, ao longo do ano, na realização de formações que permitam uma atualização contínua das práticas e serviços farmacêuticos em conformidade com os progressos técnicos e científicos.

A celebração de protocolos com diversas instituições ligadas à saúde e à prestação de cuidados, como a TRUST e Estruturas Residenciais para Pessoas Idosas (ERPIs) da rede DomusVi, permite que os serviços da Farmácia Aliança e do grupo Fastfarma, se estendam a diferentes pontos do país, desde Viana do Castelo até Lisboa. Nestes contextos, farmacêuticos, enfermeiros e técnicos de farmácia colaboram de forma integrada para garantir que a medicação é cuidadosamente preparada e chega em segurança a quem dela mais necessita.

A nível organizacional, a Farmácia Aliança encontra-se sob a Direção Técnica do Dr. Carlos Cunha, que é responsável pela gestão da equipa de farmacêuticos, técnicos de farmácia e enfermeiras que garante o seu funcionamento (68). No âmbito do estágio, fui acompanhado tanto pelo Dr. Carlos Cunha como pela Dra. Susana Ferreira, que me orientaram nas diferentes tarefas e atividades que desenvolvi, possibilitando um processo de aprendizagem dinâmico e de encontro com as minhas expectativas.

Foi-me assim possível complementar as aprendizagens adquiridas no estágio de farmácia hospitalar, desenvolvendo mais as competências na comunicação com os pacientes e consolidando o papel do farmacêutico comunitário no apoio direto ao utente.

2. Cronograma de atividades e descrição

Na tabela 2 apresento aquela que foi a distribuição temporal das atividades em que me envolvi ao longo do estágio na Farmácia Aliança

Tabela 2 – Atividades desenvolvidas no período de estágio em farmácia comunitária.

Atividades	maio	junho	julho	agosto
Gestão de Encomendas				
Medição de Parâmetros Bioquímicos				
Preparação de Encomendas				
PIM				
Atendimento autônomo				
Aconselhamento farmacêutico				
Preparação de Manipulados				
Controlo de <i>stocks</i> e prazos de validade				
Consultas de Tricologia				
Naturopatia				
Formações				

Nas primeiras semanas de estágio, dediquei-me sobretudo ao apoio na receção e gestão de encomendas, o que me permitiu conhecer melhor os produtos e compreender as dinâmicas da logística e gestão de *stock*. No *back-office*, aprendi a a dar entrada de encomendas no *software* SIFARMA 2000 e a armazenar corretamente os diferentes produtos de saúde. Progressivamente, comecei a intervir na realização de encomendas diárias e instantâneas, contribuindo assim para a gestão eficiente dos *stocks*.

A medição de parâmetros bioquímicos como a glicemia, o perfil lipídico e a pressão sanguínea foi outra das atividades em que estive envolvido desde cedo. Esta prática permitiu-me acompanhar a evolução clínica de vários utentes e dar os primeiros passos no aconselhamento farmacêutico, através de medidas farmacológicas e não farmacológicas. Este primeiro contacto direto com os utentes revelou-se uma preparação indispensável para o atendimento ao balcão, reforçando as competências de comunicação e abordagem personalizada.

Com o apoio de toda a equipa da Farmácia Aliança, iniciei gradualmente a minha experiência no atendimento ao balcão. O contacto diário com diversas situações clínicas permitiu-me também consolidar competências na validação de prescrições e na dispensa de produtos de saúde. Associado a isto, e tendo em conta as necessidades individuais de cada utente, pude desenvolver a

vertente do aconselhamento farmacêutico, tendo tido impacto direto na promoção da saúde e resolução de problemas, conforme mostram as atividades desenvolvidas nesta secção.

Ao longo de praticamente todo o estágio estive envolvido no processo de PIM, que considero ter sido uma experiência bastante enriquecedora, pelo impacto direto que pude desempenhar na adesão à terapêutica e à segurança do utente. Sob a orientação do Dr. Gonçalo Sousa, assegurei a correta preparação da medicação para os utentes em ERPIs, em conformidade com as prescrições médicas. Para tal, usei a mesma máquina automática (Anexo 2) com a qual trabalhei no estágio em Farmácia Hospitalar, o que revelou ser uma vantagem na minha adaptação a esta tarefa. As alterações diárias que surgiam na medicação de utentes, bem como a presença de esquemas complexos devido à polimedicação, exigiram constante atenção aos detalhes, acompanhada de uma dupla verificação final.

A elevada afluência à Farmácia Aliança para a preparação de medicamentos manipulados proporcionou-me ainda uma experiência prática no laboratório da farmácia, sempre sob a supervisão da Dra. Susana Ferreira. Estive assim envolvido na produção de medicamentos homeopáticos e cápsulas de minoxidil, garantindo a qualidade e segurança de todo o processo até à obtenção e dispensa do produto final.

Ao longo do estágio, participei também em formações que abrangeram as áreas da prestação de cuidados de saúde a animais e linhas de produtos cosméticos. Estas formações revelaram-se particularmente relevantes, uma vez que me permitiram adquirir conhecimentos adicionais e contribuíram para a minha progressão no aconselhamento farmacêutico.

Por fim, destaco dois serviços diferenciadores da Farmácia Aliança nos quais estive também envolvido: as consultas de Tricologia, sob a responsabilidade da Dra. Susana Ferreira e o aconselhamento farmacêutico focado na Naturopatia e acompanhamento de psoríase, sob a orientação da Dra. Sónia Correia. Nas consultas de Tricologia tive a oportunidade de perceber como diferentes fatores ambientais e genéticos podem influenciar a saúde capilar, e como a indicação de produtos adequados ao problema capilar é fundamentada numa avaliação detalhada da espessura, densidade e crescimento do cabelo. Na área da Naturopatia, entre diferentes contextos, pude acompanhar e perceber de que modo os produtos naturais podem complementar o tratamento da psoríase.

Deste modo, o estágio na Farmácia Aliança proporcionou-me a participação em diversos serviços prestados na área de Farmácia Comunitária e introduziu-me ao que é ser um farmacêutico comunitário em Portugal. Foi assim possível consolidar e adquirir novas competências que certamente irão ser essenciais no meu futuro enquanto profissional de saúde.

3. Atividades desenvolvidas no estágio

Atividade 1: Intervenção farmacêutica na resolução de uma não-conformidade numa prescrição médica para o tratamento de uma rinossinusite bacteriana

Durante o meu estágio em farmácia comunitária, tive a oportunidade de acompanhar e participar em diversos atendimentos ao público. Estas experiências proporcionaram-me um contacto frequente com diferentes tipos de prescrições médicas e permitiram-me aprofundar o conhecimento relativamente a como proceder à sua validação e garantir a sua conformidade legal. Deste modo, fui capaz de identificar situações em que as prescrições não se encontravam válidas e intervir ativamente na resolução do problema, assegurando o acesso do utente aos cuidados de saúde necessários.

No contexto da prescrição de medicamentos e produtos de saúde, é possível fazer uma distinção entre aquilo que são as prescrições eletrónicas e as prescrições manuais (69). A prescrição eletrónica pode ser dividida em prescrição eletrónica materializada e desmaterializada, ou receita sem papel (RSP). Esta última é validada e registada na Base de Dados Nacional de Prescrições (BDNP), sendo assim possível garantir a sua autenticidade, rastreabilidade e segurança (69). No que toca à prescrição eletrónica materializada, a mesma é impressa após o processo de validação, sendo um recurso nos casos em que o modelo desmaterializado não se encontra disponível (69). Por sua vez, a prescrição manual é utilizada em casos de falência do sistema informático ou quando o utente não possui acesso às prescrições eletrónicas (69).

O processo de verificação final das prescrições é essencial para que o farmacêutico assegure tanto a conformidade legal como a correta dispensa dos medicamentos, devendo sempre considerar as particularidades de cada tipo de receita médica, de modo a garantir a segurança e eficácia no tratamento (69, 70, 71).

A presença de não conformidades é mais frequente em prescrições manuais e pode englobar a ausência de informação essencial referente ao prescriptor ou ao utente, bem como a escrita ilegível (70, 71, 72). Para colmatar estes e outros problemas, foi implementado o regime de prescrições eletrónicas, que não só melhora a rastreabilidade e precisão das informações, como também supera significativamente as limitações associadas às receitas manuais (73, 74).

A maior parte das irregularidades em prescrições com que me deparei durante o estágio ocorreu em casos de utentes estrangeiros que recorriam a teleconsultas. O facto de, por vezes, não compreenderem a posologia nem a indicação terapêutica dos fármacos indicou-me que poderiam ter ocorrido falhas na comunicação entre médico e paciente. Nesse contexto, coube-me esclarecer os utentes sobre a correta utilização do medicamento, garantir a compreensão da posologia, dos

cuidados a ter e dos objetivos de cada fármaco relativamente aos sintomas apresentados, contribuindo assim para a sua educação em saúde.

Um exemplo prático de uma prescrição médica que não se encontrava válida e no qual intervi, envolveu uma utente estrangeira que tinha recorrido a uma teleconsulta para obtenção de uma receita médica para o tratamento de uma rinossinusite bacteriana. A utente apresentava congestão nasal, dores nas regiões malar e supraorbital, tosse e mencionou ter tido febre noturna nos últimos dias. A prescrição que lhe foi fornecida continha azitromicina, prednisolona, um antitússico em solução oral e uma solução para lavagem nasal.

De acordo com as orientações europeias, o tratamento de primeira linha para rinossinusites bacterianas consiste geralmente na utilização de amoxicilina em associação com ácido clavulânico (75, 76). No entanto, antibióticos macrólidos, como a azitromicina, constituem uma alternativa terapêutica válida, devido à elevada eficácia na erradicação de patógenos causadores de sinusite bacteriana e reduzida probabilidade de recidiva. (76, 77, 78). A prescrição de prednisolona não é uma prática comum em casos de rinossinusite, sendo apenas recomendada em situações de inflamação marcada dos seios perinasais, devido ao seu efeito anti-inflamatório, não devendo a sua utilização exceder um período de 3 a 5 dias (79). Por outro lado, a solução para lavagem nasal tem um papel adjuvante, contribuindo para a redução da inflamação e recuperação da função normal da mucosa, enquanto que o antitússico irá aliviar a irritação da mucosa e tratar a tosse (75, 76).

Ao proceder à análise da prescrição enviada por correio eletrónico, constatei que se tratava de uma receita manual assinada e posteriormente digitalizada e remetida à utente. Nesta situação, não era possível proceder à validação da receita, dado que a receita manual não estava em formato físico, o que me impedia de proceder à dispensa da medicação. Face a esta circunstância, solicitei apoio à equipa da farmácia para confirmar o procedimento adequado. Foi-me indicado que deveria explicar à utente o motivo da impossibilidade de efetuar a dispensa e verificar a possibilidade de contactar o médico responsável para emissão de uma nova prescrição válida.

A utente mostrou-se compreensiva e colaborativa, sendo que com a sua ajuda foi possível estabelecer contacto com o médico. Uma vez que erros semelhantes já tinham sido realizados pelo mesmo prescritor, a intervenção direta com o médico revelou ser essencial para a prevenção de erros futuros. Após um esclarecimento detalhado do problema, o médico emitiu uma receita eletrónica materializada (Anexo 6), que pode ser validada e utilizada para a dispensa segura da medicação, garantindo o acesso da utente ao tratamento adequado.

Através desta atividade foi-me possível reforçar a importância do farmacêutico na validação das prescrições e na educação dos utentes quanto aos seus aspetos legais, evidenciando também o meu papel na resolução prática do caso e na garantia de um acesso seguro e legal ao tratamento.

Atividade 2: Desenvolvimento de uma folha de registo para despiste de infeção do trato urinário (ITU) e apoio à intervenção farmacêutica

A presente atividade surgiu a partir de um desafio lançado pela equipa da Farmácia Aliança, com o objetivo de melhorar a comunicação em saúde junto dos utentes que recorriam ao serviço de despiste de ITUs. Nesse sentido, procedi à elaboração de uma folha de registo (Anexo 7) que permite facilitar aos utentes a interpretação de parâmetros clínicos relevantes e apoiar o farmacêutico na definição de um plano de ação que visa medidas de profilaxia em situações de ITUs recorrentes.

As ITUs estão entre as infeções mais comuns a nível mundial, com elevada prevalência e impacto na qualidade de vida dos utentes, devido à persistência de sintomas que interferem na realização de atividades diárias e também por estarem associadas a uma maior predisposição à ansiedade e à depressão (80, 81, 82). A nível epidemiológico, afetam principalmente mulheres sexualmente ativas, grávidas ou no período pós-menopausa, estando frequentemente associadas a agentes patogénicos como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis* (80, 81, 82). Estima-se que cerca de 50% das mulheres desenvolvam pelo menos um episódio de ITU ao longo da vida, e que 30% destes casos evoluam para ITUs recorrentes, definidas como 3 ou mais episódios em 12 meses, ou 2 episódios nos últimos 6 meses (80, 83, 84). A gestão destas infeções implica frequentemente o recurso a antibioterapia, representando 15% das prescrições de antibióticos, o que reforça a preocupação de resistências bacterianas e a necessidade de elaborar estratégias de profilaxia, nas quais o farmacêutico pode intervir (80, 81, 82, 83).

Neste contexto, o farmacêutico comunitário desempenha um papel central na deteção precoce e no aconselhamento de ITUs recorrentes, assegurando o acesso a testes de despistagem, interpretando corretamente os resultados e orientando o utente conforme a situação clínica (80)

A interpretação dos resultados dos testes de despistagem de ITUs recorrendo a tiras reativas exige espírito crítico por parte do farmacêutico, correlacionando os dados obtidos com os sintomas e histórico do paciente. Um resultado positivo de nitritos indica a presença de bactérias gram-negativas capazes de converter nitratos em nitritos, mas a obtenção de um resultado negativo não exclui a presença de uma infeção, podendo esta ser provocada por bactérias gram-positivas (80, 86, 87). Por outro lado, a presença de leucócitos sugere processos inflamatórios que podem estar ou não associados a ITUs, requerendo cautela na comunicação de resultados (80, 88). Já a deteção do grupo *heme* pode indicar a presença de infeções ou situações mais graves em que é recomendada uma intervenção médica urgente (89, 90).

É também essencial avaliar o provável local da infeção e a sua gravidade, considerando características do utente e a presença de fatores de risco não modificáveis, como doenças crónicas.

Deve também ser considerada a frequência de ITUs e o histórico recente de antibioterapia para o seu tratamento (80, 81, 82).

Na abordagem inicial, a prevenção de ITUs recorrentes deve privilegiar a adoção de medidas não farmacológicas, com destaque para a educação do utente relativamente a cuidados muitas vezes negligenciados, como a hidratação regular e uma correta higiene íntima (80, 82, 91, 92). Estas medidas demonstraram a sua eficácia na redução do número de episódios de ITUs, embora se reconheça a menor efetividade em comparação com intervenções farmacológicas (80, 82, 92). No entanto, quando as medidas não farmacológicas se revelam insuficientes, o farmacêutico tem um papel central no direcionamento para as opções farmacológicas disponíveis (80, 82, 85).

Durante o atendimento autónomo, participei no aconselhamento de utentes que procuravam soluções farmacológicas para a prevenção de ITUs. Entre as opções de intervenção farmacêutica disponíveis destacam-se os produtos à base de arando vermelho e D-manose (93, 94). Os diferentes estudos existentes revelam algumas discrepâncias nos resultados obtidos com a utilização de D-manose na prevenção de ITUs (80, 93, 94, 95). No entanto, o uso de arando vermelho mostra benefícios na redução de recorrências, com efeitos marcantes na redução da adesão bacteriana e efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios (80, 93, 94).

Paralelamente, é também relevante a explicação das opções sujeitas a prescrição médica, como antibioterapia profilática, reposição de estrogénio e imunoterapia oral, que exigem uma avaliação clínica criteriosa, tendo em conta o histórico de recorrência e os fatores de risco do utente (96, 97). A profilaxia com antibióticos continua a ser a estratégia de eleição para a prevenção de ITUs recorrentes, preferencialmente englobando esquemas curtos com doses elevadas, associados à diminuição de resistência bacteriana e duração do tratamento, sendo os agentes mais eficazes o TMP/SMX e a nitrofurantoína (80, 95, 96, 97).

O desenvolvimento de vacinas e imunomoduladores, alguns dos quais já disponíveis, tem demonstrado potencial na redução de recorrências e melhoria da qualidade de vida, embora se mantenha a necessidade de estudos que permitam que a sua eficácia supere a dos agentes antimicrobianos, contribuindo para a diminuição de resistências (80, 98, 99).

Através da utilização da folha de registo elaborada, é possível comunicar de forma clara as informações e recomendações transmitidas durante o atendimento e após a realização do teste de despiste de ITUs. A secção frontal da folha dispõe de espaço para anotação de resultados e identificação do utente, enquanto que a secção traseira é destinada a observações clínicas. Esta organização proporciona assim uma visão abrangente do estado clínico do utente, facilita a comunicação e assegura a partilha de informação entre profissionais de saúde, de forma análoga à monitorização de outros parâmetros bioquímicos.

Atividade 3: Revisão farmacoterapêutica e intervenção na prevenção secundária de AVC

No contexto da atividade farmacêutica, fui abordado por uma utente que procurava obter esclarecimentos relativamente ao regime terapêutico de um familiar com historial clínico de um acidente vascular cerebral (AVC) isquémico, ocorrido três meses antes.

A visita à farmácia foi despoletada por um pico hipertensivo transitório, em que a pressão sanguínea atingiu um valor de 160/100 mmHg, ocorrido na noite anterior e acompanhado por dor de cabeça e visão turva, mas que rapidamente estabilizou. A utente pretendia uma avaliação do esquema terapêutico, visando compreender a indicação de cada fármaco e que fatores poderiam ter contribuído para o episódio relatado.

Ao analisar o impresso da folha terapêutica (Anexo 8) fornecida pelo hospital, constatei a ausência de agentes anti-hipertensores, situação que considerei particularmente relevante considerando o antecedente de AVC isquémico. Assim, tentei compreender se desde a emissão desta prescrição teria ocorrido algum ajuste terapêutico que justificasse essa ausência, tendo a utente confirmado que não tinha havido qualquer alteração nesse sentido.

Tendo em conta que a hipertensão corresponde a um fator de risco para o desenvolvimento de AVCs, este achado evidenciou uma potencial falha terapêutica (24, 100, 101). A situação permitiu-me então desenvolver esta atividade, na qual pretendo sublinhar a importância do farmacêutico na revisão sistemática da medicação, na educação para a saúde e na orientação de utentes para reavaliações clínicas urgentes.

O AVC é a segunda principal causa de morte a nível mundial e uma das principais fontes de incapacidade, sendo responsável por 12 milhões de novos casos e 7 milhões de mortes anualmente (100, 101, 102). Aproximadamente 1 em cada 4 pessoas irá sofrer um AVC ao longo da sua vida e atualmente, 94 milhões de pessoas vivem com comorbilidades derivadas da doença (102). Em pacientes idosos, a taxa de recorrência é cerca de 10% no primeiro ano após o evento, um valor que tende a aumentar no longo prazo (103). É assim possível perceber a importância da terapia farmacológica que visa sobretudo prevenir estas recorrências.

O AVC isquémico ocorre quando os vasos sanguíneos cerebrais se encontram obstruídos, o que limita o fornecimento de oxigénio e nutrientes ao cérebro (100, 102). Esta limitação compromete a viabilidade de tecidos cerebrais, dando origem a uma área de necrose irreversível (100, 102). A evolução clínica depende do restabelecimento do fluxo sanguíneo e da rapidez da intervenção, uma vez que a ausência de perfusão nestes tecidos gera excitotoxicidade, stress oxidativo e inflamação, que contribuem para a progressiva morte neuronal e agravam as sequelas (100, 102, 103).

A hipertensão arterial é o principal fator de risco modificável para eventos vasculares cerebrais (24, 100, 101, 102). Valores elevados de pressão sanguínea estão ligados ao desenvolvimento de

aterosclerose, com formação de placas ateroscleróticas no tecido arterial, e a um aumento do risco de trombose e embolismo (104, 105). Paralelamente, a sobrecarga hemodinâmica que afeta os vasos sanguíneos contribui para a fragilidade vascular, o que pode favorecer AVCs hemorrágicos (100, 102). A evidência relativa ao uso de agente anti-hipertensores em pacientes após um AVC demonstra que promovem uma redução de 20% no risco de recorrência, com os inibidores da enzima conversora da angiotensina, isolados ou em associação, a revelarem maior eficácia relativamente a outras classes (100, 106, 107). Assim, a terapêutica anti-hipertensora é um pilar essencial da abordagem crónica após AVC.

A utilização de estatinas assume também um papel essencial na prevenção secundária do AVC através da redução da progressão da aterosclerose e da estabilização de placas nas artérias (108, 109). Apesar de, em doses elevadas, esta terapêutica mostrar melhores resultados na diminuição significativa de eventos de AVC isquémico, o familiar encontra-se a tomar doses baixas de estatinas, levantando a possibilidade de subtratamento (109, 110). Além do mecanismo mencionado, estes fármacos estão associados à melhoria da função endotelial e à modulação da inflamação vascular, devendo ser prescritos independentemente dos valores lipídicos de cada indivíduo (110, 111).

Simultaneamente, a inclusão de agentes antiagregantes plaquetários é essencial na prevenção de AVCs, atuando como inibidores da agregação plaquetária e prevenindo a formação de trombos (101, 112, 113). Quando iniciado precocemente após AVC, o clopidogrel demonstrou a capacidade de reduzir significativamente a recorrência de AVCs, sem aumentar de forma relevante o risco de hemorragia (112, 113). Esta terapêutica é indicada a longo prazo, podendo ser utilizada em monoterapia ou associação com outros antiagregantes, conforme o perfil de risco do doente e a tolerância clínica observada (112, 113). Neste caso, o familiar apresenta uma toma diária de clopidogrel 75 mg na sua terapêutica.

Sendo estes os principais fármacos utilizados na prevenção secundária de AVC, com o objetivo de reduzir recorrências, foi essencial avaliar se estavam corretamente prescritos. A ausência do agente anti-hipertensor na terapêutica levantou especial preocupação, sobretudo após o episódio de hipertensão transitória ocorrido na noite anterior.

Procedi com a explicação à utente da gravidade da situação, destacando a necessidade de uma revisão terapêutica urgente por parte do médico, e aproveitei para esclarecer, de forma detalhada, a indicação de cada fármaco presente na folha terapêutica, reforçando a compreensão do regime e promovendo a educação em saúde.

Na semana seguinte, a utente retornou à farmácia e informou que a situação havia sido resolvida com a introdução do agente anti-hipertensor losartan 50 mg na terapêutica. Esta situação permitiu-me, assim, evidenciar o papel farmacêutico na deteção de falhas terapêuticas e na educação do utente, contribuindo para a otimização da terapêutica e segurança do paciente.

Parte 2. Temas de desenvolvimento

Tema 1: A fitoterapia no tratamento da psoríase

Durante o meu estágio na Farmácia Aliança, tive a oportunidade de contactar com diferentes vertentes do aconselhamento farmacêutico, destacando-se o acompanhamento de utentes com psoríase. Uma parte significativa destes pacientes recorria aos serviços da farmácia para obter orientação na utilização de produtos naturais como parte integrante do seu tratamento. A crescente procura por este tipo de soluções, aliada ao elevado grau de satisfação dos utentes ao utilizar os produtos recomendados, despertou o meu interesse em explorar de forma mais aprofundada o papel da fitoterapia no tratamento desta condição.

Assim, procedi à análise dos fitoconstituintes presentes nos produtos disponibilizados na farmácia para apoio no tratamento da psoríase. O objetivo passou por compreender de que forma é que estes compostos contribuem para o controlo da doença e quais os mecanismos de ação subjacentes.

Psoríase

A psoríase é uma doença crónica, inflamatória e proliferativa de pele, caracterizada pela presença de placas eritematosas associadas a processos de descamação, predominantemente localizadas no tronco, nas extremidades e no couro cabeludo (114, 115). Estas lesões resultam da hiperproliferação de queratinócitos, estimulada pela ativação de linfócitos T, que desencadeia um processo inflamatório persistente (114, 115). Sendo as principais células da epiderme, os queratinócitos são responsáveis pela renovação e diferenciação do tecido cutâneo. No entanto, na psoríase, a hiperplasia epidérmica associada à diferenciação anómala dos queratinócitos, denominada paraqueratose, reflete o papel crítico que estes desempenham na formação das lesões (114, 115). Clinicamente, a doença manifesta-se por surtos recorrentes de agravamento, intercalados por períodos de melhoria, associados à exposição solar e ao contacto com a água do mar, que contribuem para a redução da inflamação cutânea (114, 116, 117).

Do ponto de vista epidemiológico, a psoríase afeta aproximadamente 3% da população mundial, sendo mais frequente em adultos caucasianos, e com picos de diagnóstico em indivíduos na faixa etária entre os 15 e os 30 anos e entre os 50 e os 60 anos (114, 115, 118). Para além das manifestações cutâneas, a psoríase compromete significativamente a qualidade de vida dos pacientes, estando associada a um risco acrescido de depressão e ansiedade, bem como de doenças cardiovasculares, renais e alguns tipos de cancro cutâneo (114, 115, 118).

Esta patologia apresenta heterogeneidade clínica, manifestando-se de diferentes formas (114, 115). A psoríase em placas é o subtipo mais comum, representando 85-90% dos casos e é

caracterizada pela presença de lesões eritematosas descamativas bem delimitadas (114, 115). A psoríase gutata surge frequentemente em crianças, após infecções das vias respiratórias superiores e é o subtipo com prognóstico mais favorável (114, 115). A psoríase pustulosa pode ser localizada ou difusa e corresponde a cerca de 3% dos casos de psoríase, distinguindo-se dos restantes subtipos pela presença de pústulas estéreis sobre o eritema (114, 115). Já a psoríase eritrodérmica corresponde a uma forma grave da doença que chega a envolver até 90% da superfície corporal, com inflamação difusa, dor intensa, prurido e edema associados (114, 115). Para além destas, existem também outras variantes, como a psoríase inversa e a ungueal (114, 115, 118).

Os efeitos inflamatórios que caracterizam a psoríase não se restringem à pele, podendo, em 30% dos casos, provocar inflamação de articulações e do tecido conjuntivo, originando assim a artrite psoriática, que afeta principalmente a zona dos pés e das mãos (114, 115, 118). Em situações mais avançadas desta doença, que correspondem a cerca de 10%, a coluna vertebral pode ser afetada, manifestando-se como espondilite anquilosante (114, 115).

Processos inflamatórios na psoríase

A patogénese da psoríase envolve interações entre células do sistema imunitário inato, como células dendríticas (DCs), neutrófilos e células linfóides inatas (ILCs), e células do sistema imunitário adaptativo, nomeadamente linfócitos Th1 e Th17 (114, 119, 120). A comunicação entre estas células contribui para a contínua ativação do eixo TNF- α /IL-23/IL-17, ligado a processos inflamatórios cutâneos e consequente aparecimento e manutenção da psoríase (119, 121, 122).

Embora os diferentes tipos de psoríase exibam características clínicas diferentes, os mecanismos pelos quais se desenvolvem são semelhantes (119, 120). Deste modo, ao analisar a fisiopatologia da psoríase em placas, é possível compreender os processos fundamentais presentes nas outras variantes da doença (Figura 1) (119, 120). As diferenças observadas entre os subtipos de psoríase, devem-se, em grande medida, a variações genéticas que modulam componentes específicos envolvidos na resposta inflamatória (119, 121).

Em zonas cutâneas sujeitas a traumas, infeções ou stress, os queratinócitos promovem a libertação de peptídeos antimicrobianos (PAMs), nomeadamente de LL-37, β -defensinas e proteínas S100, que desempenham um papel importante como iniciadores da resposta inflamatória (114, 121, 123, 124). Tanto o LL-37 como as β -defensinas têm a capacidade de estabelecer ligações com o ácido desoxirribonucleico (ADN) e ácido ribonucleico (RNA), originando complexos que ativam recetores *toll-like* (TLRs) em células dendríticas plasmocitóides (pDCs) e células dendríticas mielóides (mDCs) (121, 123, 124).

No caso do LL-37, a formação de complexos com o ADN ou ARN provoca a ativação do TLR7 e TLR8 nas mDCs, e do TLR9 nas pDCs, o que desencadeia a produção de interferão *alfa* (IFN- α) e

interferão *beta* (IFN- β), ambos interferões do tipo I e importantes na ativação de mDCs (121, 123, 124). Deste modo é possível a ativação e diferenciação de linfócitos Th1 e Th17, o que resulta na secreção de diversas citocinas como o fator de necrose tumoral *alfa* (TNF- α), interferão *gama* (IFN- γ) e interleucinas (ILs) como a IL-17 e IL-22, responsáveis por perpetuar a inflamação (121, 123, 124). Paralelamente, a ativação de mDCs permite também que estas migrem para os vasos linfáticos, onde secretam TNF- α , IL-12 e IL-23 (121, 123, 124). Assim, o LL-37 contribui para um ciclo de autoamplificação inflamatório que envolve múltiplas vias inflamatórias (121, 124).

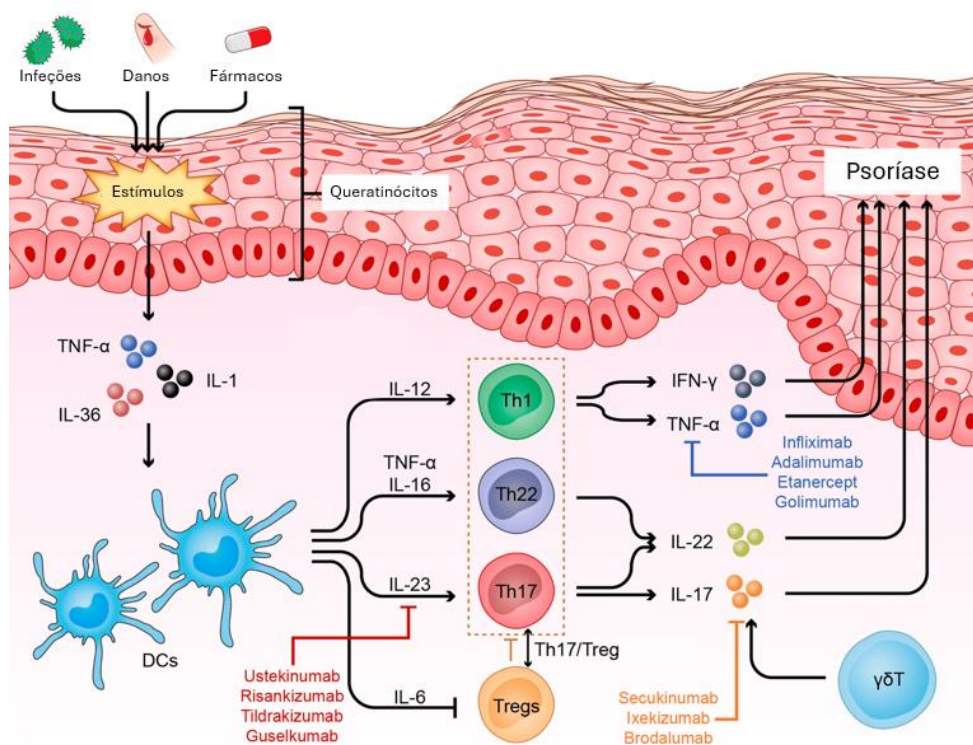


Figura 1 – Visão geral da patogênese molecular da psoríase; adaptado de (123)

O TNF- α é uma citosina pró-inflamatória central na patogênese da psoríase, produzida por diferentes tipos de células, como os queratinócitos, células dendríticas e linfócitos (114, 120, 123, 124). A sua ação ocorre por ligação aos recetores de fatores de necrose tumoral (TNFRs), TNFR1 e TNFR2, e traduz-se na ativação das vias de sinalização do fator nuclear *kappa* B (NF- κ B) e das proteínas quinases ativadas por mitogénio (MAPKs), que promovem a transcrição de genes pró-inflamatórios (123, 124). Para além disso, apresentam a capacidade de ativar células dendríticas e estimular a produção e secreção de IL-12 e IL-23 que reforçam a diferenciação e sustentam a função de células Th1 e Th17 (123, 124). A infiltração de células inflamatórias no tecido cutâneo é também facilitada pela atividade de TNF- α , uma vez que tem a capacidade de promover o aumento da expressão de moléculas de adesão endoteliais (114, 123, 124).

A secreção de IL-23 pelas mDCs é essencial para assegurar a atividade de células Th17 que secretam diferentes isoformas da IL-17, como IL-17A, IL-17C e IL-17F, bem como TNF- α (123, 124). A sua ação ao nível de ILCs e de células *natural killers* (NKs) promove também a secreção de IL-17 e de IL-22 (123, 124). Esta última, por sua vez, induz a produção de proteínas S100 que promovem um novo recrutamento de células envolvidas na inflamação (114, 123, 124).

De entre as formas de IL-17, a isoforma IL-17A é a que se encontra mais ativa nos casos de lesões psoriáticas (124). A sua ação pode ser exercida através de dois mecanismos principais, um deles dependente da proteína adaptadora ACT 1 (ACT1) e que envolve a ativação das vias de sinalização de NF- κ B e MAPKs, essenciais à expressão de genes inflamatórios e à estabilização de ARN mensageiro (ARNm) de citocinas (123, 124). Por outro lado, pode atuar de forma independente de ACT1, mas mediada pela via de sinalização do transdutor de sinal e ativador da transcrição Janus quinase (JAK/STAT), em que os transdutores de sinal e ativadores de transcrição (STAT), STAT1 e STAT3, assumem a expressão de genes inflamatórios e sustentam a diferenciação de células Th17 (123, 124). Para além disto, a IL-17 tem a capacidade de exercer uma atividade direta sobre os queratinócitos estimulando a sua proliferação e a secreção de PAMs (114, 123, 124).

Além das vias inflamatórias clássicas mediadas por estas citocinas, o *stress* oxidativo também revela ter um papel central na psoríase, uma vez que a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) em excesso nos queratinócitos e células imunitárias contribui para a ativação de vias de sinalização da inflamação, reforçando a produção de citocinas pró-inflamatórias (123, 124).

Através da compreensão de como interagem estes diferentes compostos no processo da psoríase, é possível entender o porquê do eixo TNF- α /IL-23/IL-17 ser essencial no mesmo. A sua ação coordenada permite um ciclo de autamplificação de inflamação e promove processos de infiltração celular e hiperproliferação (121, 123, 124).

Abordagens terapêuticas

Para o tratamento da psoríase é possível recorrer a diferentes abordagens terapêuticas, cuja seleção depende da gravidade da doença, da extensão e localização das lesões, assim como da resposta individual do paciente (125, 126, 127). De um modo geral, as opções convencionais podem ser agrupadas em quatro categorias, sendo elas as formulações tópicas, a fototerapia, os fármacos de administração oral e os agentes biológicos (114, 115, 125, 126, 127).

Os corticosteróides tópicos constituem a primeira linha de tratamento da psoríase, sobretudo nos casos leves a moderados da doença, e estão disponíveis em várias formulações, como cremes, pomadas, loções ou géis, e são classificados de acordo com a sua potência vasoconstritora, apresentando assim diferentes eficácias no tratamento (114, 125, 126). Alguns exemplos são o dipropionato de betametasona, utilizado em casos que requerem uma intervenção de um

corticosteróide mais potente, e a hidrocortisona, nos casos menos graves (122, 125, 126). A sua eficácia é justificada pelos efeitos anti-inflamatórios, antiproliferativos, imunossuppressores e vasoconstritores que exercem, essenciais na redução da inflamação local e no controlo da hiperproliferação dos queratinócitos (122, 125, 126). No que diz respeito ao seu mecanismo de ação, este envolve a ligação a recetores intracelulares de corticosteróides que regulam a transcrição de genes associados à síntese de mediadores pró-inflamatórios (125, 126). O tratamento deve ser limitado a ciclos de quatro semanas consecutivas, de modo a prevenir o aparecimento de efeitos adversos locais como atrofia cutânea, estrias, foliculite e púrpura (125, 126).

Os análogos da vitamina D, como o calcipotriol e o calcitriol, integram também a primeira linha de tratamento, podendo ser usados isoladamente ou em associação ao tratamento com corticosteróides tópicos (114, 122, 127, 128). Ao ligarem-se aos recetores intracelulares de vitamina D, exercem efeitos anti-inflamatórios, nomeadamente por inibição da atividade da via NF- κ B, e redução da expressão de PAMs (122, 127, 128). Deste modo, contribuem para a normalização do ciclo celular epidérmico, uma vez que promovem processos ligados à diferenciação de queratinócitos e à diminuição da sua hiperproliferação (122, 127, 128).

A fototerapia consiste numa das opções de segunda linha, nomeadamente em casos moderados a graves que não respondem de forma adequada às formulações tópicas (114, 125, 126). Dentro das modalidades disponíveis, a terapia com radiação ultravioleta B (UV-B) de banda estreita é a mais comum, dada a sua eficácia e melhor perfil de segurança (114, 125, 126). Os seus efeitos passam pela regulação da proliferação de queratinócitos e pela redução da secreção de citocinas pró-inflamatórias (114, 125, 126). Apesar da sua eficácia, apresenta limitações como a necessidade de múltiplas sessões semanais em ambiente clínico e o risco de efeitos adversos cutâneos (125, 126).

Nos casos em que a extensão das lesões excede a capacidade de controlo com fármacos de aplicação tópica e com fitoterapia, há a necessidade de recorrer a fármacos de administração oral (122, 126, 127). Entre os utilizados destaca-se a ciclosporina, que exerce o seu efeito imunossupressor através da inibição da produção de IL-2 e da diferenciação de células T, mas que requer vigilância devido ao risco acrescido de hipertensão e arritmias (126, 127). O metotrexato, outra opção relevante, atua na redução do RNAm e da IL-17, atenuando a inflamação, pelo que é necessário cuidado relativamente aos efeitos que pode provocar no trato gastrointestinal (126, 127). Já a acitretina, um retinóide sintético, estabelece ligação com recetores nucleares envolvidos nos processos de diferenciação celular e queratinização, podendo melhorar as lesões. (126, 127).

Quando estes tratamentos não permitem atingir um controlo adequado da psoríase, a utilização de agentes biológicos surge como alternativa fundamental (114, 115, 126, 127). Estes fármacos podem ser classificados em diferentes grupos, normalmente de acordo com o seu alvo

molecular, destacando-se neste caso os inibidores que atuam no ponto-chave da psoríase, o eixo TNF- α /IL-23/IL-17 (122, 126, 127).

Os inibidores de TNF- α como o infliximab atuam por ligação às proteínas solúveis e transmembranares desta citocina, impedindo a sua interação com os recetores e a ativação da cascata inflamatória (122, 126, 127). O infliximab distingue-se por possuir um início de ação mais rápido quando comparado com os restantes agentes da sua categoria (122, 126, 127). No entanto, o seu uso está associado a efeitos adversos significativos, como infeções graves e doenças autoimunes (122, 126, 127).

O ustekinumab, um inibidor de IL-23, atua por bloqueio simultâneo de IL-12 e IL-23, enquanto que os restantes fármacos desta classe atuam apenas sobre o IL-23 (126, 127). Ensaios clínicos já demonstraram taxas de resposta clínicas elevadas e perfil de segurança globalmente aceitável. Os efeitos adversos mais frequentes incluem infeções respiratórias e cefaleias (126, 127).

Entre os inibidores de IL-17 podemos destacar o bimekizumab, um anticorpo monoclonal que neutraliza a isoforma IL-17A, tendo sido recentemente aprovado para utilização em adultos com psoríase moderada a grave (122, 126, 127). Os resultados e ensaios clínicos demonstraram uma melhoria significativa em apenas quatro semanas de tratamento e manutenção da eficácia até 1 ano (122, 126, 127).

Fitoterapia na psoríase

Face à complexidade da psoríase e às limitações das terapias convencionais, tem-se observado um crescente interesse na utilização de abordagens complementares, como a fitoterapia. (114, 129). Esta consiste na utilização de partes e compostos provenientes de plantas para prevenir, curar ou tratar doenças (129, 130, 131, 132). Os produtos fitoterápicos apresentam-se em diferentes formulações e destacam-se pela versatilidade e potencial terapêutico dos seus constituintes que exibem, entre outras, propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e antimicrobianas (129, 130, 133). No caso da psoríase, estima-se que cerca de 50% dos pacientes com psoríase recorram a estas alternativas, motivados sobretudo pela perceção de maior segurança, redução de custos e eficácia no alívio sintomático (114, 129).

Ácido rosmarínico

O ácido rosmarínico (Figura 2) é um composto polifenólico presente em plantas como *Rosmarinus officinalis*, *Ocimum basilicum* e *Salvia officinalis*, reconhecido pelas suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, o que lhe confere potencial para utilização em tratamentos de psoríase (134, 135).

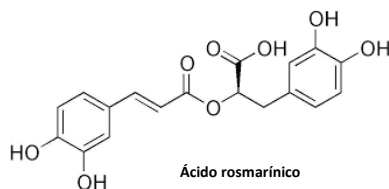


Figura 2 – Estrutura molecular do ácido rosmarínico; adaptado de (136)

Os estudos realizados sobre a atividade do ácido rosmarínico realçam a capacidade de inibição de vias de sinalização ligadas aos processos inflamatórios da psoríase, como NF- κ B e JAK/STAT, contribuindo assim para a melhoria de sintomas na psoríase (134, 135, 137). Um dos mecanismos pelo qual o ácido rosmarínico atua envolve a redução da expressão de STAT1 total e fosforilada, assim como os níveis da proteína JAK2, estando o efeito dependente da sua concentração (135). Com esta inibição, os níveis de citocinas pró-inflamatórias produzidas através desta via também diminuem, promovendo uma menor hiperproliferação de queratinócitos (134, 135). Em concentrações elevadas, o ácido rosmarínico demonstrou ter maior atividade do que a dexametasona na redução da expressão de STAT1, demonstrando assim o seu potencial comparativamente a tratamentos convencionais (135).

Por outro lado, o ácido rosmarínico tem também a capacidade de atuar sobre a ciclo-oxigenase (COX), reduzindo a expressão da mesma e a consequente produção e libertação de prostaglandinas que promovem a amplificação do processo inflamatório e aumento de ROS que contribuem para o *stress* oxidativo (135, 138).

Aloína

A aloína é um composto glicosídeo que faz parte da família das antraquinonas e que pode ser encontrado em plantas da espécie *Aloe vera*, sendo reconhecido pelas suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e protetoras vasculares (139, 140).

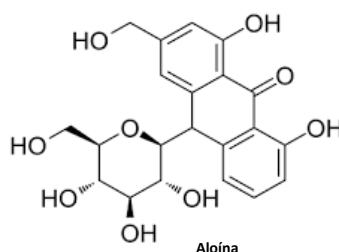


Figura 3 – Estrutura molecular da aloína; adaptado de (141)

A grande capacidade de absorção cutânea de extratos de *Aloe vera* contendo aloína permite reduzir a proliferação de queratinócitos e prevenir a formação de placas psoriáticas (139, 142). A aloína está presente em diversas aplicações tópicas usadas para auxiliar na regeneração da pele, devido à sua boa tolerabilidade e baixa toxicidade local (139). Isto faz da aloína um bom candidato a ser incorporado em adesivos terapêuticos para o tratamento da psoríase (139, 140).

Associado a isto, a aloína tem o potencial de atenuar processos essenciais à inflamação na psoríase, interferindo em vias de sinalização como NF- κ B e MAPK, além de regular negativamente os níveis de prostaglandinas através da inibição da COX (139, 140).

A nível de efeitos vasoprotetores, atua através da inibição da expressão de moléculas de adesão celular, tendo assim repercussões a nível da migração leucocitária e permeabilidade endotelial que garantem a integridade vascular e impedem a entrada de mediadores inflamatórios (142, 143).

Kaempferol

O kaempferol é um composto flavonóide de baixo peso molecular que pode ser encontrado em plantas da espécie *Allium schoenoprasum* e *Artemisis dracunculus* (144, 145). Existem atualmente diversos estudos que comprovam as suas atividades antioxidantes, anti-inflamatórias e anticancerígenas, reiterando o seu potencial em terapias para doenças crónicas (145, 146).

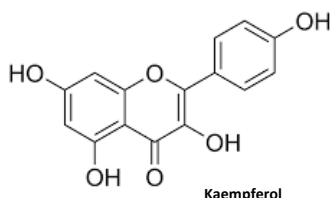


Figura 4 – Estrutura molecular do kaempferol; adaptado de (147)

No contexto da psoríase, o kaempferol demonstra a capacidade de inibir a via NF- κ B e a produção de citocinas essenciais para o funcionamento do eixo TNF- α /IL-23/IL-17 (145, 146). Deste modo, é possível diminuir a infiltração de mediadores inflamatórios em zonas da epiderme e impedir processos de hiperproliferação de queratinócitos (145). Por outro lado, tem também a capacidade de inibir a produção de ROS, contribuindo assim para a redução do *stress* oxidativo (145). Já a sua atividade ao nível da via de sinalização JAK/STAT ocorre por ligação a domínios de JAK1, STAT1 e STAT3 que impedem a expressão de mRNAs de mediadores pró-inflamatórios (146).

A presença de kaempferol em formulações tópicas como hidrogéis já demonstrou melhorias significativas em pacientes com psoríase associadas à diminuição dos níveis de IL-17, o que leva ao aumento da pesquisa por mais formulações semelhantes no tratamento da psoríase (147, 148).

Licopeno

O licopeno é um composto carotenoide responsável pela pigmentação em diferentes vegetais e frutas (149, 150). Pode ser encontrado em plantas da espécie *Solanum lycopersicum* e *Capsicum annum* e possui propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, sendo capaz de neutralizar ROS e prevenir danos no DNA, mesmo em doses reduzidas (149, 150).

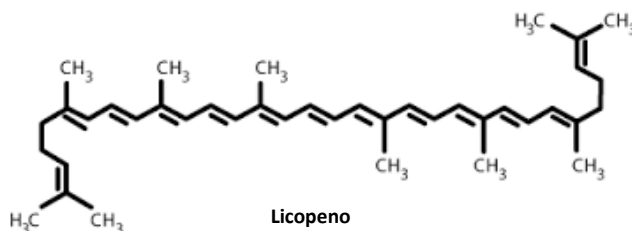


Figura 5 – Estrutura molecular do licopeno; adaptado de (151)

Em modelos experimentais, o licopeno mostrou a capacidade de reduzir o *stress* oxidativo mitocondrial e inibir a ativação da via de sinalização NF-κB (149, 150). O mecanismo de ação pelo qual atua nesta via envolve a ligação à subunidade IκBα, o que impede que a mesma seja fosforilada e posteriormente degradada. Deste modo, não é possível a translocação do complexo para o núcleo, uma vez que está inativo, o que leva ao bloqueio da cascata inflamatória (149, 152).

Relativamente à redução do *stress* oxidativo, a mesma é devida à captura e neutralização de singletos de oxigênio, o que impede danos celulares como a ocorrência de mutações (149, 150).

A sua capacidade de inibir processos essenciais à produção de citocinas inflamatórias envolvidas na psoríase demonstra o seu potencial terapêutico na doença (149, 150, 152).

Emodina

Outra antraquinona com propriedades anti-inflamatorias, antiproliferativas e regeneradoras teciduais com especial interesse na utilização em casos de psoríase é a emodina (Figura 6) (153, 154). Esta pode ser encontrada em plantas da espécie *Aloe vera* e *Rheum rhabarbarum* (154, 155).

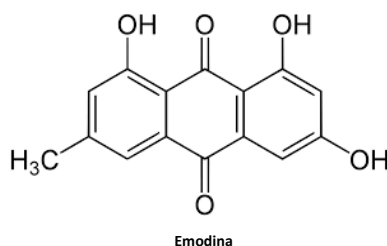


Figura 6 – Estrutura molecular da emodina; adaptado de (156)

Os estudos realizados sobre este composto apontam evidências de que a sua incorporação em hidrogéis tópicos promove a redução da espessura da epiderme e a diminuição de escamação,

comuns na psoríase (154, 155). Associado a isto, assinalam também a capacidade de diminuição significativa de mediadores inflamatórios, nomeadamente de TNF- α e IL-23, e a atuação ao nível da via MAPKs, comprometendo a ativação da via NF- κ B e processos de *stress* oxidativo (154, 155).

De um modo geral, a emodina apresenta uma boa absorção cutânea com eficácia dependente da concentração, não demonstrando toxicidade dérmica aguda, o que reitera o seu potencial como agente para uso em formulações tópicas no tratamento da psoríase (154).

Conclusão e perspectivas futuras

A análise das terapêuticas convencionais e da fitoterapia no tratamento da psoríase permitiu evidenciar os pontos fortes e as limitações de cada abordagem. Embora a utilização destes tratamentos permaneça o padrão de referência devido à robustez de evidências, existe um espaço significativo para integrar os fitoconstituintes como parte complementar na gestão da doença. A utilização de compostos derivados de plantas já faz parte de algumas orientações para o tratamento da psoríase, reconhecendo o seu impacto na modulação de processos inflamatórios (114, 125, 126).

Apesar do crescente interesse na fitoterapia, é importante reforçar que, embora os seus benefícios imediatos estejam extensamente descritos na literatura, existem dados limitados sobre a sua segurança a longo prazo (130, 131, 132). Deste modo, é essencial desenvolver estudos futuros que deixem claros os impactos prolongados da utilização de fitoterapia no tratamento da psoríase, avaliando a sua segurança e a eficácia em comparação com tratamentos convencionais.

No que diz respeito a perspectivas futuras, podem ser evidenciados alguns avanços em ambos os campos, indicando as tendências e expectativas para o desenvolvimento de novas estratégias (129, 130). Na terapêutica convencional é possível observar avanços e um crescente interesse no desenvolvimento de novos tratamentos biológicos altamente específicos e que prometem maior eficácia e segurança do que os atuais (122, 124, 129, 130). Já ao nível da fitoterapia, diversos estudos têm-se focado em estratégias para otimizar a entrega tópica dos compostos, recorrendo a tecnologias como microagulhas, nanopartículas e hidrogéis, com o principal objetivo de aumentar a biodisponibilidade e eficácia dos fitoconstituintes (122, 147, 148).

Em suma, é expectável que, no futuro próximo, o tratamento da psoríase com recurso a fármacos tradicionais mantenha o seu papel central, enquanto que os compostos derivados de plantas se consolidam como opções adjuvantes. Com a realização de ensaios clínicos mais robustos que consigam fornecer dados comparativos em relação às terapias convencionais, e com o desenvolvimento de sistemas de entrega mais eficazes, é esperado que o papel da fitoterapia no tratamento da psoríase se torne cada vez mais relevante.

Tema 2: Abordagem farmacológica na fibrilhação auricular e o uso *off-label* da ranolazina

A fibrilhação auricular (FA) é uma arritmia supraventricular caracterizada por alterações estruturais que promovem impulsos elétricos irregulares nas aurículas, o que compromete o seu correto funcionamento e consequentemente a função cardíaca (157, 158, 159). Esta doença afeta cerca de 2% da população mundial, embora a prevalência real possa ser superior, uma vez que muitos casos permanecem assintomáticos (157, 160, 161). A sua prevalência aumenta com a idade e na presença de comorbilidades como hipertensão, obesidade e doença renal crónica (157, 158, 159). Por outro lado, está associada a um risco elevado de eventos cardiovasculares graves, incluindo AVC, insuficiência cardíaca e enfarte do miocárdio, o que contribui para o aumento da mortalidade nesta população (157, 158, 160).

Apesar do elevado impacto clínico da FA, as opções terapêuticas disponíveis apresentam limitações em termos de eficácia e segurança, estando frequentemente associadas a efeitos adversos, incluindo propriedades pró-arrítmicas e toxicidade sistémica (161, 162, 163). As abordagens não farmacológicas revelam ser mais eficazes, no entanto, destinam-se apenas a subpopulações específicas que cumprem determinados critérios de elegibilidade e implicam custos elevados (157, 163, 164). Neste contexto, a falta de avanços científicos recentes no desenvolvimento de novas estratégias farmacológicas para o tratamento de FA, associada aos efeitos secundários das terapêuticas atuais e limitações, reforça a necessidade de inovação terapêutica nesta área (161, 162, 165).

Patogénese

A FA resulta da interação entre fatores desencadeantes e áreas vulneráveis do tecido auricular, derivadas de alterações a nível estrutural e elétrico que comprometem o seu normal funcionamento (157, 159, 160). Estas alterações a ativação de focos ectópicos e formação de circuitos de reentrada, mecanismos essenciais à manutenção e progressão da FA para um estado crónico (157, 159, 160). Os focos ectópicos originam impulsos elétricos independentes do nóculo sinusal, o que leva à presença de diferentes circuitos elétricos em simultâneo nas aurículas. (157, 159, 160).

Fatores desencadeantes

Entre as causas cardíacas da FA destacam-se situações como valvulopatias e insuficiência cardíaca, nas quais o aumento da pressão auricular promove processos compensatórios de dilatação e remodelação estrutural, alterando os impulsos elétricos nos cardiomiócitos (159, 160, 163). Doenças que promovem estados de fibrose do músculo cardíaco contribuem também para esta remodelação, com a formação de áreas heterogéneas (159, 160, 163).

Para além das causas cardíacas, existem outros fatores que podem precipitar a FA por aumentarem a instabilidade do miocárdio (157, 158). A hipóxia, por exemplo, pode induzir a FA através da ativação de focos ectópicos localizados no local de junção das veias pulmonares com a aurícula esquerda (157, 159, 160). A estimulação do sistema nervoso simpático, provocada por situações como consumo de simpaticomiméticos, sépsis ou feocromocitoma, promove a libertação de catecolaminas que atuam nos recetores adrenérgicos β -1, o que aumenta a instabilidade cardíaca (157, 159, 160). Além disso, situações como a hipocalcemia e a hipomagnesemia perturbam a atividade dos miócitos, elevando ainda mais o risco de arritmia (159, 160).

Remodelação cardíaca

A remodelação da zona auricular é um dos principais mecanismos envolvidos na manutenção e perpetuação da FA, englobando alterações estruturais e elétricas que favorecem processos de atividade ectópica e circuitos de reentrada (166-168). Assim, estas modificações sustentam o ritmo descoordenado da arritmia e promovem a sua transição para processos crónicos (166, 167, 168)

Estruturalmente, a remodelação auricular está associada à fibrose e a alterações na matriz extracelular que comprometem a condutividade normal nos cardiomiócitos (169). A fibrose resulta da diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos produtores de colagénio, processo que é facilitado pela presença do fator de crescimento transformador *beta* 1 (TGF- β 1) em resposta a uma exposição prolongada à angiotensina II (169). Paralelamente, os processos de dilatação auricular provocados por um aumento da pressão na aurícula esquerda aumentam a área de superfície disponível para a formação de circuitos de reentrada. Isto, em conjunto com a deposição de materiais extracelulares, promove uma condução elétrica heterogénea que contribui para a reentrada e atividade ectópica (160, 166, 168).

Por outro lado, a remodelação elétrica auricular é devida a alterações na expressão de canais iónicos. A presença de mutações nos canais de sódio (Na^+), de cálcio (Ca^{2+}) e de potássio (K^+) reduz a densidade da corrente e encurta o período refratário, durante o qual a célula é incapaz de gerar outro potencial, o que contribui para a heterogeneidade na condução elétrica e formação de circuitos de reentrada (160, 166, 168).

Para além destas remodelações, a comunicação intercelular também vai ser alvo de alterações devido à diminuição de expressão de conexinas, proteínas essenciais para a condução elétrica entre cardiomiócitos nas *gap junctions* (160, 162). Como resultado, a condução será lenta e heterogénea, favorecendo os locais que sustentam os circuitos de reentrada e aumentando as descargas ectópicas (160, 162).

Desequilíbrios no Ca^{2+} intracelular

Em condições fisiológicas, por ação de um estímulo que atinge o limiar de potencial de ação do cardiomiócito, ocorre a abertura de canais de Na^+ dependentes de voltagem, permitindo a sua entrada no meio intracelular e invertendo a carga elétrica da membrana (166, 167). À medida que se inicia a repolarização, estes canais fecham e ocorre a abertura dos canais de K^+ , promovendo o retorno do potencial de membrana para valores mais negativos (167, 168, 169). Simultaneamente, os canais de Ca^{2+} do tipo L encontram-se abertos, o que dá origem à fase de repolarização sustentada, ou *plateau* (167, 168, 169).

Durante esta fase, o influxo de Ca^{2+} ativa os recetores RyR2 do retículo sarcoplasmático (Figura 7), promovendo a libertação adicional de Ca^{2+} para o citoplasma (165, 167, 168). No final do *plateau*, os canais de Ca^{2+} fecham, enquanto a saída de K^+ continua, concluindo assim a repolarização e permitindo que a célula retorne ao estado de repouso (165, 167, 168). O Ca^{2+} intracelular é posteriormente recaptado pela ATPase do sarcoplasma e retículo, SERCA, e parcialmente removido para o meio extracelular através do co-transportador sódio-cálcio 1, NCX-1, o que garante a homeostase do Ca^{2+} durante o ciclo cardíaco (168, 169, 170). Ambos os mecanismos são modulados por cinases intracelulares, como a proteína cinase A (PCA) e a proteína cinase II dependente de cálcio/calmodulina (CaMKII).

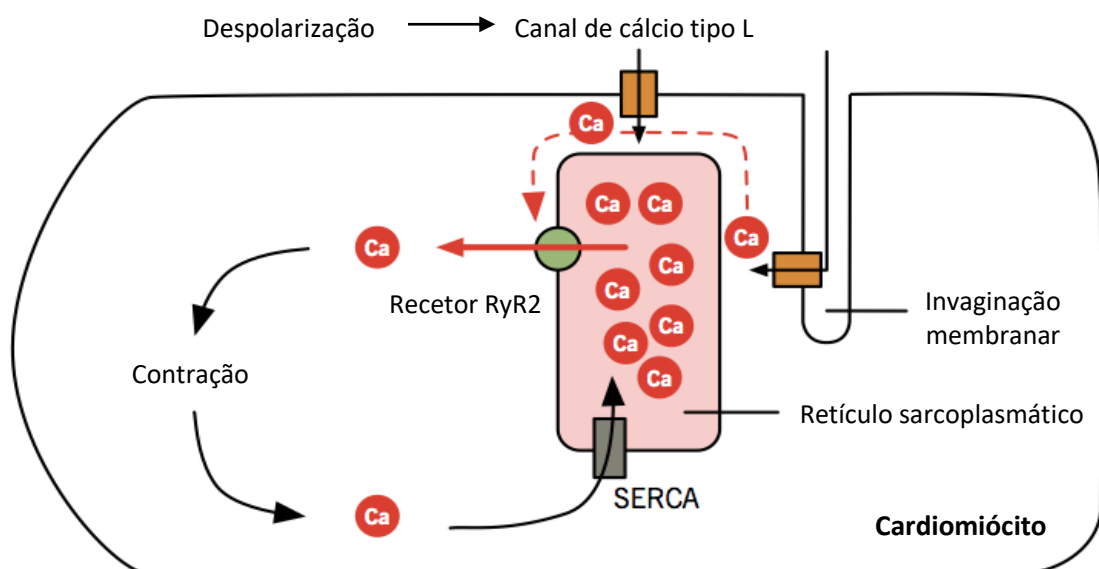


Figura 7 – Libertação de cálcio do retículo sarcoplasmático nos cardiomiócitos; adaptado de (170)

Na fibrilhação auricular, o desequilíbrio de Ca^{2+} intracelular é um dos principais motores da arritmia (165, 167). As alterações a nível genético que ocorrem em canais de Na^+ , derivadas da remodelação elétrica, prolongam a sua abertura durante o processo de repolarização, sendo

necessário um processo de inversão na função de NCX-1, comparativamente ao estado fisiológico (167, 169). Deste modo, o transportador é essencial para permitir que o cálcio permaneça no meio intracelular e que o sódio passe para o meio extracelular, de modo a que seja retomada a repolarização normal (167, 169).

Paralelamente, com o aumento de Ca^{2+} no citoplasma, o retículo sarcoplasmático torna-se instável devido à ativação de CaMKII e à hiperfosforilação do recetor RyR2, que promovem a libertação espontânea de Ca^{2+} durante o processo de diástole (167, 169). Esta sobrecarga é ainda intensificada por alterações nos canais de Ca^{2+} tipo L, que encurtam o período refratário e aumentam a suscetibilidade a arritmias (167, 169).

Assim, em conjunto com a desregulação dos níveis de Ca^{2+} , uma condução elétrica heterogénea e processos constantes de remodelação, estabelecem um ciclo vicioso que sustenta e perpetua a FA (167, 168, 169). Deste modo, é possível explicar a progressão da doença de episódios paroxísticos ou momentâneos para formas persistentes ou permanentes (168, 169).

Terapia convencional

O tratamento da FA é particularmente complexo, não só pela heterogeneidade dos pacientes, mas pela necessidade de abordar e tratar simultaneamente múltiplas comorbidades que condicionam a evolução da doença (159, 160). Neste sentido, a abordagem clínica a adotar tem como base quatro eixos fundamentais: a prevenção de eventos cardiovasculares e controlo de comorbidades, a prevenção de eventos tromboembólicos, o controlo de ritmo e frequência e a capacitação do doente (159, 160, 165). Deste modo, é possível diminuir o número de hospitalizações e reduzir o risco de AVCs, melhorando a qualidade de vida do utente e os resultados a longo prazo (159, 160).

A terapêutica farmacológica antiarrítmica constitui uma vertente essencial no controlo do ritmo e da frequência cardíacos, sendo os fármacos utilizados tradicionalmente classificados pelo sistema de classificação de Vaughan Williams, de acordo com o seu mecanismo de ação a nível iónico (159, 160). Esta classificação permite assim uma abordagem racional e comparativa entre os diferentes agentes (160).

- Bloqueadores de Canais de Na^+

Os bloqueadores de canais de Na^+ , classe I de Vaughan Williams, são importantes na terapêutica da FA devido à sua capacidade de reduzir a excitabilidade do músculo cardíaco, tornando-o menos responsivo a estímulos externos, o que reduz o risco de arritmias e promove um ritmo cardíaco uniforme (160, 171, 172, 173). Esta classe pode ser dividida em três subclasses: Ia, da qual fazem

parte a disopiramida, procainamida e quinidina; Ib, que contém a lidocaína e a mexiletina; e a Ic, que conta com a flecainida e a propafenona (160, 171).

Ao nível mecanístico, através do bloqueio dos canais, o Na^+ não consegue entrar na célula, o que leva a uma diminuição da quantidade de cargas positivas presentes no interior, em comparação com o estado fisiológico (160, 171, 174). Assim, é necessário mais tempo para que a célula complete o processo de despolarização e gere o potencial de ação (171, 174). A distinção destes compostos em subclasses prende-se sobretudo com a capacidade de inibição dos canais de Na^+ , tendo os compostos do grupo Ic a maior eficácia e os do grupo Ib a menor (171, 174).

No caso dos fármacos do grupo Ic (Figura 8A), a sua atividade provoca apenas efeitos ao nível da despolarização, não apresentando praticamente efeitos na duração total do potencial (171, 172, 174). Contrariamente, os do Ia (Figura 8B) não provocam variações tão intensas quanto os Ic ao nível da despolarização, mas promovem um aumento da duração do potencial por apresentarem efeitos adicionais ao nível do bloqueio dos canais de K^+ , afetando a repolarização (171, 172, 174). Já os compostos do grupo Ib (Figura 8C) são os que apresentam efeitos menos notáveis na despolarização (171, 172, 174). No entanto, a duração do potencial de ação é mais curta devido ao bloqueio seletivo dos canais de Na^+ na forma ativa e inativa, o que promove o encurtamento do período refratário (171, 172, 174).

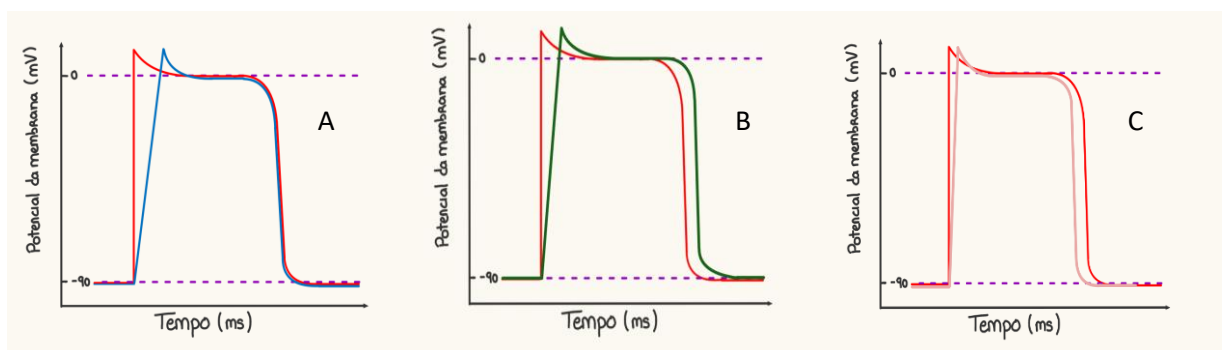


Figura 8 – Representação do efeito dos fármacos bloqueadores de canais de Na^+ pertencentes ao grupo Ic (A), Ia (B) e Ib (C) no potencial de ação em cardiomiócitos auriculares. A vermelho, é possível observar a representação de potencial de ação no estado fisiológico. A azul, verde e rosa é possível observar os efeitos dos fármacos das classes Ic, Ia e Ib, respetivamente, no potencial de ação.

- β -bloqueadores

Pertencentes à classe II da classificação de Vaughan Williams, os β -bloqueadores como o atenolol, o bisoprolol e o metoprolol, são essenciais para reduzir a velocidade com que os impulsos elétricos atravessam o nó auriculoventricular (160, 171, 174).

A inibição dos recetores $\beta 1$ adrenérgicos em células *pacemaker* impede a ligação das catecolaminas ao mesmo (171, 174). Assim, a transformação de adenosina trifosfato (ATP) em adenosina monofosfato cíclico (AMPC) é afetada, não permitindo a ativação da proteína cinase A (PCA) e consequente fosforilação de canais de cálcio do tipo L para a entrada de Ca^{2+} na célula (171, 174). Uma vez que o Ca^{2+} entra em menores quantidades imediatamente antes da despolarização, enquanto a célula ainda está em repouso, esta última etapa prolonga-se, criando uma menor frequência de potenciais de ação que passam pelo nódulo auriculoventricular (Figura 9) (160, 171, 174).

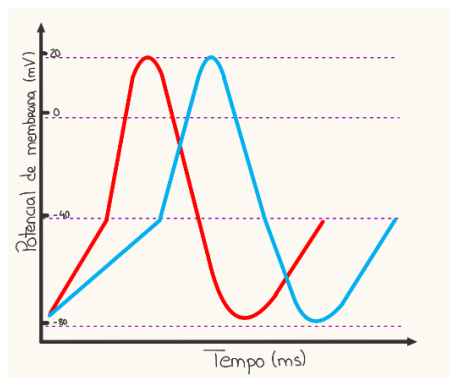


Figura 9 - Representação do efeito dos fármacos β -bloqueadores no potencial de ação em células *pacemaker*. A vermelho, é possível observar a representação de potencial de ação no estado fisiológico. A azul é possível observar os efeitos dos fármacos β -bloqueadores no potencial de ação.

- Bloqueadores de Canais de K^+

Fármacos como a amiodarona e o sotalolol, responsáveis por bloquear os canais de K^{2+} , fazem parte da classe III da classificação de Vaughan Williams (160, 171, 174).

Devido ao bloqueio dos canais de potássio, estes fármacos provocam alterações ao nível da condução do potencial ao longo da fase de repolarização (Figura 10) (171, 174).

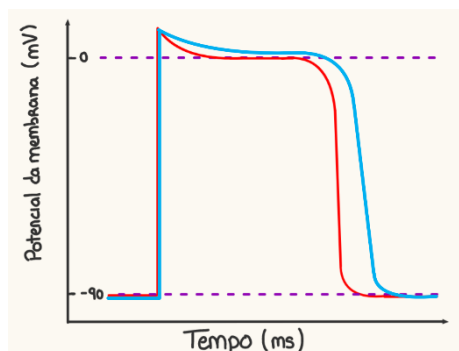


Figura 10 - Representação do efeito dos fármacos bloqueadores de canais de K^+ no potencial de ação em cardiomiócitos auriculares. A vermelho, é possível observar a representação de potencial de ação no estado fisiológico. A azul é possível observar os efeitos dos fármacos bloqueadores de canais de K^+ no potencial de ação.

Uma vez que a saída de K^+ para o meio extracelular vai diminuir, a repolarização vai durar mais tempo e, como tal, a duração total do potencial de ação aumenta (Figura 10) (170, 171). Ao tornar este período de repolarização mais longo, estamos a dificultar uma despolarização rápida para reduzir o desencadeamento de arritmias (160, 171, 174).

- Bloqueadores de Canais de Ca^{2+}

As não dihidropiridinas bloqueadoras dos canais de Ca^{2+} , verapamil e diltiazem, pertencem à classe IV da classificação de Vaughan Williams, e exercem o seu efeito no controlo da frequência através do bloqueio dos canais de Ca^{2+} do tipo L, presentes em células *pacemaker* (160, 171, 174).

Estes fármacos inibem o fluxo de Ca^{2+} responsável pela transição para a despolarização, o que se traduz no prolongamento do tempo necessário para atingir o limiar de disparo, e reduzem a contribuição do Ca^{2+} para o processo de despolarização diastólica (Figura 11) (175). Deste modo, é possível diminuir a frequência cardíaca e restringir a quantidade de impulsos auriculares transmitidos aos ventrículos (160, 171, 174, 175).

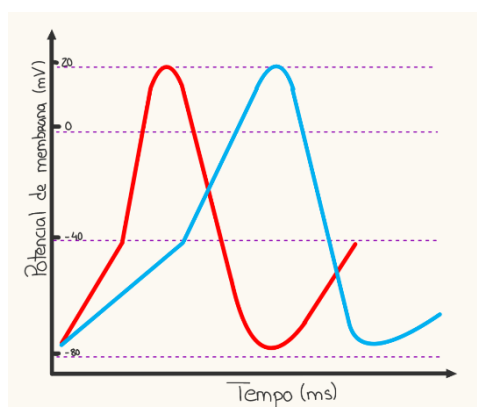


Figura 11 - Representação do efeito dos fármacos bloqueadores de canais de Ca^{2+} no potencial de ação em células *pacemaker*. A vermelho, é possível observar a representação de potencial de ação no estado fisiológico. A azul é possível observar os efeitos dos fármacos bloqueadores de canais de Ca^{2+} no potencial de ação.

A Ranolazina e o seu papel na FA

A ranolazina (Figura 12) é um derivado da piperazina desenvolvido originalmente para o tratamento sintomático da angina estável, de forma a reduzir a frequência dos episódios e reduzir o risco de enfarte agudo do miocárdio e contribuir para a diminuição da mortalidade (160, 176, 177). Em pacientes que apresentem intolerância ou uma resposta terapêutica ineficaz aos fármacos de primeira linha, a ranolazina está indicada, em associação com outros fármacos fundamentais na abordagem de doenças cardiovasculares, como adjuvante na terapêutica (160, 176, 177).

Durante os processos isquêmicos, é possível observar um aumento significativo de correntes tardias de sódio nas células cardíacas, o que promove a entrada contínua de íons Na^+ nestas células (178, 179). Esta sobrecarga de Na^+ vai ser responsável por interferir na função do NCX, promovendo o seu funcionamento do modo inverso, em que o Na^+ será retirado da célula e ocorre entrada de Ca^{2+} (178, 179). Por sua vez, os valores elevados de Ca^{2+} no interior da célula, principalmente durante o processo de diástole, comprometem o relaxamento ventricular, resultando num miocárdio mais rígido, no aumento da tensão da parede ventricular e na limitação da perfusão coronária (178, 179). Estas alterações resultam numa maior necessidade no consumo de oxigénio para a realização das funções metabólicas e agravam os desequilíbrios entre necessidade e oferta (178, 179).

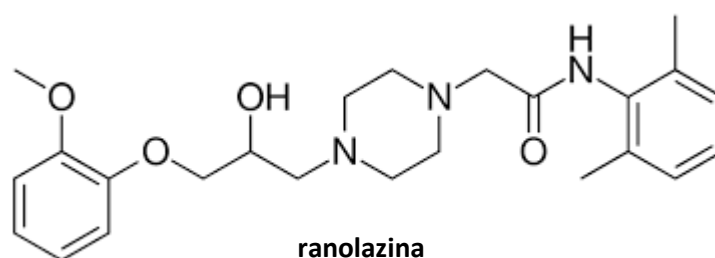


Figura 12 – Estrutura molecular da ranolazina; adaptado de (180)

Neste contexto, a ranolazina vai atuar na inibição das correntes tardias de Na^+ , desencadeadoras deste processo, o que promove a redução de sobrecarga de Ca^{2+} no interior da célula em períodos de diástole, culminando na redução de rigidez miocárdica e do consumo de oxigénio (178, 179, 181, 182). Tem assim um papel essencial no correto funcionamento do músculo cardíaco e na redução de eventos isquémicos (181, 182).

Contrariamente aos fármacos de primeira linha, a ranolazina apresenta efeitos negligenciáveis ao nível da pressão arterial e frequência cardíaca, focando-se o seu impacto na modulação da homeostase iónica celular cardíaca (160, 181, 182).

O seu esquema terapêutico habitual consiste na administração oral de 375 mg duas vezes ao dia, podendo a posologia ser aumentada posteriormente para 500 mg e 750 mg duas vezes ao dia, de acordo com a resposta clínica do doente e a sua tolerabilidade (176, 177). Esta necessidade de ajuste gradual relaciona-se com as características farmacocinéticas da molécula, que é metabolizada a nível hepático através do CYP3A4, na maior parte, e pelo CYP2D6, em menor grau (176, 177). Neste contexto, é relevante considerar o potencial de interações farmacológicas, como a coadministração de inibidores potentes do CYP3A4, uma vez que esta é contraindicada devido ao aumento significativo das concentrações plasmáticas da ranolazina (176, 177). Por outro lado, a

administração concomitante com inibidores moderados de CYP3A4, como diltiazem e verapamil, pode implicar uma redução na dose de ranolazina no esquema terapêutico (176, 177).

A ranolazina apresenta uma segurança globalmente favorável, com os efeitos adversos mais comuns a serem tonturas, cefaleias, náuseas e palpitações (160, 181, 182, 183). Em contrapartida, os efeitos adversos mais graves, como a síncope, hematúria, leucopenia e insuficiência renal, merecem especial atenção (176, 177). A incidência de efeitos adversos é mais comum em populações idosas, o que reforça a necessidade de monitorização e avaliação criteriosa de relação risco-benefício para estes casos (176, 182, 183).

A ranolazina apresenta um potencial significativo no tratamento da FA devido às suas propriedades moduladoras de canais iônicos envolvidos nos processos que favorecem a ocorrência de arritmias (160, 184, 185). O interesse clínico no seu uso como agente antiarrítmico deve-se à sua capacidade de prolongar o intervalo QT, que representa o tempo necessário para a despolarização e repolarização ventricular ao longo do ciclo cardíaco (160, 184, 185). Por norma, alterações ao nível do intervalo QT estão associadas ao desenvolvimento de arritmias potencialmente fatais, como a Torsades de Pointes (160, 184). No entanto, tal não se verifica com a utilização de ranolazina, o que lhe confere um perfil de segurança superior em comparação com outros fármacos capazes de modular diferentes canais iônicos (160, 184). Assim sendo, interessa explorar o seu potencial ao nível da inibição da corrente tardia de Na^+ , da corrente retificadora tardia de K^+ e da corrente de Ca^{2+} derivada dos canais do tipo L, em arritmias supraventriculares, como a FA (160, 181, 182, 184).

Nas correntes retificadoras retardadas de K^+ (IKr), a função primordial é contribuir para a fase de repolarização do potencial de ação (160, 176, 185). Neste caso, a ranolazina é responsável por prolongar a duração do potencial de ação e o período refratário efetivo, o que torna o tecido auricular menos permissivo a circuitos de reentrada, essenciais para a evolução da FA (160, 176, 185). A expressão mínima das IKr nos ventrículos associada aos efeitos nas aurículas, permite que o processo decorra sem aumentar o risco de arritmias ventriculares (160, 176, 185).

De modo complementar, a ranolazina atua sobre os *TWIK-related Acid-Sensitive K^+ channel 1* (TASK-1), cuja expressão está em maior número nas aurículas e favorece o encurtamento dos potenciais de ação e do período refratário efetivo, processos que são anulados pela ação do bloqueio dos TASK-1 pela ranolazina (160, 176, 185). Deste modo é possível reduzir a excitabilidade das células auriculares e a formação de focos ectópicos (160, 176, 185).

Por outro lado, o fármaco exerce o seu efeito ao nível da corrente tardia de Na^+ (160, 181, 182). Este efeito é particularmente relevante ao nível auricular, uma vez que, em comparação com os ventrículos, apresentam uma maior despolarização em repouso e uma fase de repolarização mais lenta, o que favorece a ligação seletiva de ranolazina a estes (160, 181, 182). O bloqueio destas

correntes está dependente da frequência cardíaca, sendo mais pronunciado em ritmos rápidos (181, 182). Clinicamente, esta inibição traduz-se numa redução da velocidade de condução do potencial nas aurículas e no estabelecimento de refratariedade após repolarização (160, 181, 182).

A relevância clínica destes mecanismos antiarrítmicos tem sido confirmada em diversos ensaios clínicos (160, 181, 182, 185). O estudo MERLIN-TIMI 36 demonstrou a capacidade da ranolazina de reduzir, de forma consistente, a incidência de FA em pacientes com síndromes coronárias agudas, registando uma diminuição de 30% na ocorrência de novos episódios e na sua recorrência, quando comparada com o placebo (186). Análises subsequentes evidenciaram que a ranolazina contribuiu para a diminuição da carga global da arritmia em casos de FA paroxística, bem como uma menor incidência de efeitos adversos relacionados (185, 186). Os resultados de seguimento deste estudo confirmaram uma redução no número de doentes que desenvolveram episódios de FA, em comparação com o grupo placebo, tanto com a ranolazina em monoterapia, como em combinações terapêuticas com amiodarona, dronedarona e ivabradina (185, 186). O papel da ranolazina é também importante ao nível de contextos de curto prazo, em doentes submetidos a cirurgias valvulares, tendo sido demonstrado que a sua utilização é eficaz na redução da incidência de FA pós-operatória (185, 186).

Outros estudos, como o RAFFAELLO, investigaram o papel da ranolazina na prevenção de recorrências da FA após cardioversão elétrica em doentes com FA persistente, em que foi possível observar uma tendência para menor taxa de recorrências nos grupos tratados com doses intermédias a elevadas (500-750 mg duas vezes por dia) de ranolazina (185, 187). Isto reforça a noção de que os efeitos antiarrítmicos da ranolazina ocorrem em doses mais elevadas, sugerindo assim um limiar terapêutico necessário para que as suas propriedades moduladoras de canais iónicos se traduzam num benefício clínico (185, 187).

Conclusão e perspectivas futuras

A ranolazina apresenta-se como um fármaco com potencial clínico relevante no contexto da FA, podendo o seu uso ir além daquelas que são as indicações terapêuticas no tratamento da angina, devido à sua capacidade de modular correntes iónicas (188). Os principais efeitos benéficos do seu uso em casos de FA advêm da inibição da corrente tardia de Na^+ e da inibição de IKr e TASK-1 , prolongando assim a duração do potencial de ação e o período refratário efetivo de células auriculares (160, 181, 182, 185). Deste modo permite reduzir a excitabilidade e a propensão para mecanismos de reentrada de circuito e focos ectópicos (160, 181, 182, 185). Este perfil farmacodinâmico, aliado ao facto de não trazer efeitos adversos como a Torsades de Pointes, confere-lhe uma vantagem em relação a outros agentes com ação multicanal, como a amiodarona (160, 184, 185).

Do ponto de vista clínico, os ensaios realizados sustentam estes processos mecanísticos ao demonstrarem reduções na incidência e na recorrência de episódios de FA, sobretudo em contextos de síndromes coronárias agudas ou após cardioversão elétrica (160, 181, 182, 185). Observa-se assim uma tendência consistente de benefício para doses médias a altas, particularmente quando a ranolazina é associada a outros agentes antiarrítmicos (160, 185, 186).

Apesar destes avanços, a ranolazina permanece em investigação para o uso no tratamento da FA, não estando ainda consolidada no tratamento (160, 181, 182, 185). Contudo, dado o seu perfil de segurança e seletividade auricular, bem como os resultados encorajadores de estudos recentes, poderá eventualmente assumir um papel importante como terapêutica adjuvante da FA. De modo a clarificar quais as populações de doentes que mais beneficiam da sua utilização em casos de FA e qual a dose terapêutica que permite maximizar a eficácia antiarrítmica sem comprometer a saúde dos pacientes, é necessária a realização de mais estudos que se foquem nestas questões (160, 182, 185).

Conclusão global

A realização do estágio curricular proporcionou-me o primeiro contacto direto com a prática profissional farmacêutica, nas vertentes da Farmácia Hospitalar e da Farmácia Comunitária. Esta experiência permitiu-me integrar e aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo do curso em situações concretas, promovendo uma ligação entre a teoria e a prática.

O estágio em Farmácia Hospitalar, realizado na Croácia, permitiu-me conhecer o funcionamento de um sistema de saúde distinto do português, bem como contactar com as diferentes responsabilidades atribuídas ao farmacêutico hospitalar. Durante este período pude compreender a sua importância na avaliação de esquemas terapêuticos complexos e na definição de planos de tratamento, enquanto membro integrante de equipas multidisciplinares, de modo a garantir a segurança dos pacientes. O seu papel envolve, de um modo global, garantir o acesso dos utentes aos medicamentos e assegurar a integridade da cadeia de aprovisionamento farmacêutico.

Com a experiência em Farmácia Comunitária, foi-me possível intervir na dimensão mais próxima ao paciente, nomeadamente através do aconselhamento farmacêutico e da educação em saúde. Para além disso, pude também intervir na resolução de situações clínicas ligeiras, onde apliquei o conhecimento adquirido ao longo do curso e o integrei com a experiência prática e métodos de trabalho da equipa que me acompanhou ao longo destes três meses de estágio.

Assim sendo, a realização deste estágio, para além de marcar uma nova etapa no ciclo de estudo em que estou inserido, revelou-se essencial para adquirir experiência e aprofundar conhecimentos que serão determinantes para o meu futuro enquanto farmacêutico. Este percurso permitiu consolidar a minha compreensão sobre o papel central do farmacêutico como agente promotor de saúde e reforçar a sua importância na contribuição para a melhoria contínua da qualidade dos cuidados em saúde.

Bibliografia

1. Dubrava KB. History and Development. Available from: <https://www.kbd.hr/o-nama/povijest-i-razvoj/>. [Acedido a 12 fevereiro 2025]
2. Dubrava KB. Reference Centers. Available from: <https://www.kbd.hr/referentni-centri/>. [Acedido a 12 fevereiro 2025]
3. Dubrava KB. Clinical Pharmacy. Available from: <https://www.kbd.hr/odjeli-zavodi-klinike/bolnicka-ljekarna/djelatnosti-centralne-bolnicke-ljekarne/klinicka-farmacija/>. [Acedido a 12 fevereiro 2025]
4. Mestrovic T, Ikuta KS, Swetschinski L, Gray A, Robles Aguilar G, Han C, et al. The burden of bacterial antimicrobial resistance in Croatia in 2019: a country-level systematic analysis. *Croat Med J.* 2023;64(4):272–83. doi: 10.3325/cmj.2023.64.272 [Acedido a 8 abril 2025]
5. Collaborators GBDAR. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet.* 2024;404(10459):1199–226. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01867-1 [Acedido a 8 abril 2025]
6. Skender K, Machowska A, Khare S, Singh V, Lundborg CS, Sharma M. Antibiotic prescribing practices, perceived constraints, and views on antimicrobial resistance among general and orthopedic surgeons in central India. *Sci Rep.* 2025;15(1):25099. doi: 10.1038/s41598-025-11173-w [Acedido a 5 agosto 2025]
7. Vu HTL, Pham TTT, Duong YH, Truong QA, Nguyen HK, Nguyen TTC, et al. Antibiotic prescribing practices of medical doctors in a resource-limited setting and the influence of individual perceptions and stewardship support: a survey in three tertiary hospitals in Vietnam. *JAC Antimicrob Resist.* 2024;6(2):dlae064. doi: 10.1093/jacamr/dlae064 [Acedido a 5 agosto 2025]
8. Organization WH. AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use, 2023. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.04>. [Acedido a 5 agosto 2025]
9. Abu-Ajaleh S, Darwish Elhajji F, Al-Bsoul S, Abu Farha R, Al-Hammouri F, Amer A, et al. An Evaluation of the Impact of Increasing the Awareness of the WHO Access, Watch, and Reserve (AWaRe) Antibiotics Classification on Knowledge, Attitudes, and Hospital Antibiotic Prescribing Practices. *Antibiotics (Basel).* 2023;12(6). doi: 10.3390/antibiotics12060951 [Acedido a 5 agosto 2025]
10. Naseralallah L, Koraysh S, Aboujabal B, Alasmar M. Effectiveness of pharmacist-led antimicrobial stewardship programs in perioperative settings: A systematic review and meta-

analysis. *Res Social Adm Pharm.* 2024;20(11):1023–37. doi: 10.1016/j.sapharm.2024.08.006 [Acedido a 5 agosto 2025]

11. Monmaturapoj T, Scott J, Smith P, Abutheraa N, Watson MC. Pharmacist-led education-based antimicrobial stewardship interventions and their effect on antimicrobial use in hospital inpatients: a systematic review and narrative synthesis. *J Hosp Infect.* 2021;115:93–116. doi: 10.1016/j.jhin.2021.06.003 [Acedido a 6 agosto 2025]

12. Croatia MoHotRo. National program for the control of bacterial resistance to antibiotics 2017–2021. 2017. Available from: <https://zdravstvo.gov.hr> [Acedido a 6 agosto 2025]

13. Arjana Tambić Andrašević ; Klinika za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević” Z, Hrvatska mail ; Sandra Lucić ; Klinika za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević”, Zagreb, Hrvatska ; Tera Tambić ; Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Zagreb, Hrvatska. Antibiotic resistance in Croatia. *Medicina Fluminensis.* 2018;54(3):312–21. Available from: <https://hrcak.srce.hr/en/clanak/299631> [Acedido a 6 agosto 2025]

14. INFOMED. Resumo das características do medicamento. [Cotrimoxazol ratiopharm, 800 mg + 160 mg, comprimidos]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>. [Acedido a 6 agosto 2025]

15. Online D. Sulfamethoxazole. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01015>. [Acedido a 6 agosto 2025]

16. PubChem. Sulfamethoxazole. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5329>. [Acedido a 6 agosto 2025]

17. Online D. Trimethoprim. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00440>. [Acedido a 6 agosto 2025]

18. PubChem. Trimethoprim. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5578>. [Acedido a 6 agosto 2025]

19. Lee E, Anjum F. *Staphylococcus epidermidis* Infection. ed. Treasure Island (FL): 2025, p. [Online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33085387> [Acedido a 7 agosto 2025]

20. Severn MM, Horswill, A.R. *Staphylococcus epidermidis* and its dual lifestyle in skin health and infection. *Nature Reviews Microbiology.* 2023;21:91–111. doi: <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00780-3> [Acedido a 7 agosto 2025]

21. Afonso AC, Oliveira D, Saavedra MJ, Borges A, Simoes M. Biofilms in Diabetic Foot Ulcers: Impact, Risk Factors and Control Strategies. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15). doi: 10.3390/ijms22158278 [Acedido a 9 agosto 2025]

22. Anusic M, Marijan T, Mlinaric Dzepina A, Ticic V, Grskovic L, Vranes J. A First Report on

- Multidrug-Resistant *Escherichia coli* O25 ST131 Dissemination in an Outpatient Population in Zagreb, Croatia. *Antibiotics (Basel)*. 2025;14(2). doi: 10.3390/antibiotics14020109 [Acedido a 9 agosto 2025]
23. Siciliano V, Passerotto RA, Chiuchiarelli M, Leanza GM, Ojetto V. Difficult-to-Treat Pathogens: A Review on the Management of Multidrug-Resistant *Staphylococcus epidermidis*. *Life (Basel)*. 2023;13(5). doi: 10.3390/life13051126 [Acedido a 9 agosto 2025]
24. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024;45(38):3912–4018. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178 [Acedido a 12 agosto 2025]
25. Cifkova R. Hypertension in Pregnancy: A Diagnostic and Therapeutic Overview. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2023;30(4):289–303. doi: 10.1007/s40292-023-00582-5 [Acedido a 12 agosto 2025]
26. Bajpai D, Popa C, Verma P, Dumanski S, Shah S. Evaluation and Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Kidney360*. 2023;4(10):1512–25. Doi: 10.34067/KID.0000000000000228 [Acedido a 12 agosto 2025]
27. Newman C, Petruzzi V, Ramirez PT, Hobday C. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2024;20(2):4–12. doi: 10.14797/mdcvj.1305 [Acedido a 12 agosto 2025]
28. Alan T. Tita MD, Ph.D., Jeff M. Szychowski, Ph.D., Kim Boggess, M.D., Lorraine Dugoff, M.D., Baha Sibai, M.D., Kirsten Lawrence, M.D., Brenna L. Hughes, M.D. <https://orcid.org/0000-0001-8950-1204>, Joseph Bell, M.D., Kjersti Aagaard, M.D., Ph.D., Rodney K. Edwards, M.D., Kelly Gibson, M.D., David M. Haas, M.D., Lauren Plante, M.D., Torri Metz, M.D., Brian Casey, M.D., Sean Esplin, M.D., Sherri Longo, M.D., Matthew Hoffman, M.D., George R. Saade, M.D., Kara K. Hoppe, D.O., Janelle Foroutan, M.D., Methodius Tuuli, M.D., Michelle Y. Owens, M.D., Hyagriv N. Simhan, M.D., Heather Frey, M.D., Todd Rosen, M.D., Anna Palatnik, M.D., Susan Baker, M.D., Phyllis August, M.D., M.P.H., Uma M. Reddy, M.D., Wendy Kinzler, M.D., Emily Su, M.D., Iris Krishna, M.D., Nicki Nguyen, M.D., Mary E. Norton, M.D., Daniel Skupski, M.D., Yasser Y. El-Sayed, M.D., Dotum Ogunyemi, M.D., Zorina S. Galis, Ph.D. <https://orcid.org/0000-0001-6686-4766>, Lorie Harper, M.D., Namasivayam Ambalavanan, M.D., Nancy L. Geller, Ph.D., Suzanne Oparil, M.D., Gary R. Cutter, Ph.D., and William W. Andrews, M.D., Ph.D., for the Chronic Hypertension and Pregnancy (CHAP) Trial Consortium. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *The New England Journal of Medicine*. 2022;386(19):1781–92. doi: 10.1056/NEJMoa2201295 [Acedido a 12 agosto 2025]
29. Cable JK, Grider MH. Physiology, Progesterone. ed. Treasure Island (FL): 2025, p. [Online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32644386> [Acedido a 13 agosto 2025]
30. Holesh JE, Bass AN, Lord M. Physiology, Ovulation. ed. Treasure Island (FL): 2025, p.

[Online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28723025> [Acedido a 13 agosto 2025]

31. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr.* 2016;27(2):89–94. doi: 10.5830/CVJA-2016-021 [Acedido a 13 agosto 2025]

32. Kepley JM, Bates K, Mohiuddin SS. *Physiology, Maternal Changes.* ed. Treasure Island (FL): 2025, p. [Online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30969588> [Acedido a 13 agosto 2025]

33. Countouris M, Mahmoud Z, Cohen JB, Crousillat D, Hameed AB, Harrington CM, et al. Hypertension in Pregnancy and Postpartum: Current Standards and Opportunities to Improve Care. *Circulation.* 2025;151(7):490–507. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.073302 [Acedido a 13 agosto 2025]

34. Dutra G, Dutra LDC, Fonseca G, Nascimento Junior MBD, Lucena EES. Prenatal Care and Hypertensive Gestational Syndromes: A Systematic Review. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018;40(8):471–6. doi: 10.1055/s-0038-1660526 [Acedido a 13 agosto 2025]

35. Radparvar AA, Vani K, Fiori K, Gupta S, Chavez P, Fisher M, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: Innovative Management Strategies. *JACC Adv.* 2024;3(3):100864. doi: 10.1016/j.jacadv.2024.100864 [Acedido a 13 agosto 2025]

36. Johanna A. van der Zande M, b · Karishma P. Ramlakhan, MD, PhDa · Katja Prokselj, MD, PhDc · Edison Muñoz-Ortiz, MDd · Amalia Baroutidou, MDe · Magdalena Lipczynska, MD, PhDf · Edit Nagy, MD, PhDg · Tobias Rutz, MD, PhDh · Arie Franx, MD, PhDi · Roger Hall, MD, PhDj · Mark R. Johnson, MD, PhDj · Jolien W. Roos-Hesselink, MD, PhD. ACE Inhibitor and Angiotensin Receptor Blocker Use During Pregnancy: Data From the ESC Registry Of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). *The American Journal of Cardiology.* 2024;230:27–36. doi: [Acedido a 15 agosto 2025]

37. Lovegrove E, Robson J, McGettigan P. Pregnancy protection and pregnancies in women prescribed ACE inhibitors or ARBs: a cross-sectional study in primary care. *Br J Gen Pract.* 2020;70(700):e778–e84. doi: 10.3399/bjgp20X712997 [Acedido a 15 agosto 2025]

38. Tabitha Quebedeaux MD P, Jay Davis MD, Asha J. Heard MD, MPH. Hypertensive Disorders in Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America.* 2025;52(3):533–45. doi: 10.1016/j.ogc.2025.05.006 [Acedido a 15 agosto 2025]

39. Online D. Labetalol. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00598>. [Acedido a 15 agosto 2025]

40. INFOMED. Resumo das características do medicamento. [Labetalol Pharmakern 5 mg/ml solução injetável]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>. [Acedido a 15 agosto 2025]

41. Sagir Muhammad HU, Yahaya Musa Dawha, Anisah Yahya, Ayoola Yekeen, Babagana Bako
Comparison of intravenous labetalol and hydralazine for severe hypertension in pregnancy in
Northeastern Nigeria: A randomized controlled trial. *Pregnancy Hypertension*. 2022;29:1–6. doi:
10.1016/j.preghy.2022.05.001 [Acedido a 16 agosto 2025]
42. Eustace Ehikioya OEO, Maame Akosua E. Beeko, Rafia Abanga, Namtor Nicole I. Abah, Lilian
Briggs, Patience N. Nwimo, Papa Kwame A. Beeko, Onyinyechukwu B. Nwachukwu, Caroline C.
Okoroafor. Comparing Intravenous Labetalol and Intravenous Hydralazine for Managing Severe
Gestational Hypertension. *Cureus Journal of Medical Science*. 2023. doi: 10.7759/cureus.42332
[Acedido a 16 agosto 2025]
43. Huang KY, Tseng PT, Wu YC, Tu YK, Stubbs B, Su KP, et al. Do beta-adrenergic blocking agents
increase asthma exacerbation? A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*.
2021;11(1):452. doi: 10.1038/s41598-020-79837-3 [Acedido a 16 agosto 2025]
44. Booker WA, Siddiq Z, Huang Y, Ananth CV, Wright JD, Cleary KL, et al. Use of Antihypertensive
Medications and Uterotonics During Delivery Hospitalizations in Women With Asthma. *Obstet
Gynecol*. 2018;132(1):185–92. doi: 10.1097/AOG.0000000000002685 [Acedido a 16 agosto 2025]
45. PubChem. Nifedipine. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4485>.
[Acedido a 16 agosto 2025]
46. Online D. Nifedipine. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01115>. [Acedido a
16 agosto 2025]
47. PubChem. Hydralazine. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3637>.
[Acedido a 16 agosto 2025]
48. Online D. Hydralazine. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01275>. [Acedido
a 16 agosto 2025]
49. Shaji K. Kumar MD NSCM, Kehinde Adekola MD, MSCI, Larry D. Anderson Jr MD, PhD,
Muhammed Baljevic MD, Rachid Baz MD, Erica Campagnaro MD, Jorge J. Castillo MD, Caitlin Costello
MD, Christopher D’Angelo MD, Srinivas Devarakonda MD, Noura Elsedawy MD, Alfred Garfall MD,
Kelly Godby MD, Jens Hillengass MD, PhD, Leona Holmberg MD, PhD, Myo Htut MD, Carol Ann Huff
MD, Malin Hultcrantz MD, PhD, Yubin Kang MD, Sarah Larson MD, Hans C. Lee MD, Michaela Liedtke
MD, Thomas Martin MD, James Omel MD, Timothy Robinson MD, PhD, Aaron Rosenberg MD,
Douglas Sborov MD, MSc, Mark A. Schroeder MD, Daniel Sherbenou MD, PhD, Attaya
Suvannasankha MD, Jason Valent MD, Asya Nina Varshavsky-Yanovsky MD, PhD, Rashmi Kumar
PhD, and Jenna Snedeker MS, ASCP. Multiple Myeloma, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice
Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2023;21(12). doi:
10.6004/jnccn.2023.0061 [Acedido a 20 agosto 2025]
50. Shaji K. Kumar MD NSCM, Kehinde Adekola MD, MSCI, Larry D. Anderson Jr MD, PhD,

Muhamed Baljevic MD, Rachid Baz MD, Erica Campagnaro MD, Jorge J. Castillo MD, Caitlin Costello MD, Christopher D'Angelo MD, Srinivas Devarakonda MD, Noura Elsedawy MD, Alfred Garfall MD, Kelly Godby MD, Jens Hillengass MD, PhD, Leona Holmberg MD, PhD, Myo Htut MD, Carol Ann Huff MD, Malin Hultcrantz MD, PhD, Yubin Kang MD, Sarah Larson MD, Hans C. Lee MD, Michaela Liedtke MD, Thomas Martin MD, James Omel MD, Timothy Robinson MD, PhD, Aaron Rosenberg MD, Douglas Sborov MD, MSc, Mark A. Schroeder MD, Daniel Sherbenou MD, PhD, Attaya Suvannasankha MD, Jason Valent MD, Asya Nina Varshavsky-Yanovsky MD, PhD, Rashmi Kumar PhD, and Jenna Snedeker MS, ASCP. Multiple Myeloma, Version 2.2026, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf. [Acedido a 20 agosto 2025]

51. Tingting Jiang HS, Yanping Li, Yuanlin Wu, Yue Ming, Chen Li, Ruqiu Fu, Lu Feng, Ziwei Li, Li Li, Rui Ni and Yao Liu. Post-marketing safety of immunomodulatory drugs in multiple myeloma: A pharmacovigilance investigation based on the FDA adverse event reporting system. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13. doi: 10.3389/fphar.2022.989032 [Acedido a 20 agosto 2025]

52. Paul G. Richardson BGD, Laura Rosiñol, Maria-Victoria Mateos, Angela Dispenzieri, Philippe Moreau, Shaji Kumar, Noopur Raje, Nikhil Munshi, Jacob P. Laubach, Peter O'Gorman, Elizabeth O'Donnell, Peter Voorhees, Thierry Facon, Joan Bladé, Sagar Lonial, Aurore Perrot, Kenneth C. Anderson. Clinical perspectives on the optimal use of lenalidomide plus bortezomib and dexamethasone for the treatment of newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica*. 2023;108(11). doi: 10.3324/haematol.2022.282624 [Acedido a 21 agosto 2025]

53. Artur Jurczynszyn MB, David H. Vesole, Taya Salman, Paul G. Richardson, Kenneth Anderson. New therapies in multiple myeloma: benefits and limitations. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2025;135(4). doi: 10.20452/pamw.16994 [Acedido a 21 agosto 2025]

54. John R. Jones NW, Cody Ashby, Brian A. Walker, Chris Wardell, Charlotte Pawlyn, Leo Rasche, Lorenzo Melchor, David A. Cairns, Walter M. Gregory, David Johnson, Dil B. Begum, Sidra Ellis, Amy L. Sherborne, Gordon Cook, Martin F. Kaiser, Mark T. Drayson, Roger G. Owen, Graham H. Jackson, Faith E. Davies, Mel Greaves, Gareth J. Morgan. Clonal evolution in myeloma: the impact of maintenance lenalidomide and depth of response on the genetics and sub-clonal structure of relapsed disease in uniformly treated newly diagnosed patients. *Haematologica*. 2019;104(7). doi: 10.3324/haematol.2018.202200 [Acedido a 21 agosto 2025]

55. Yuan Xiao Zhu C-XS, Laura A. Bruins, Xuewei Wang, Daniel L. Riggs, Brooke Porter, Jonathan M. Ahmann, Cecilia Bonolo de Campos, Esteban Braggio, P. Leif Bergsagel & A. Keith Stewart. Identification of lenalidomide resistance pathways in myeloma and targeted resensitization using cereblon replacement, inhibition of STAT3 or targeting of IRF4. *Blood Cancer Journal*. 2019;9. doi: 10.1038/s41408-019-0173-0 [Acedido a 21 agosto 2025]

56. INFOMED. Resumo das características do medicamento. [Lenalidomida Generis 2,5 mg cápsulas]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>. [Acedido a 21 agosto 2025]
57. Sarah Gooding NA-P, Fadi Towfic, María Ortiz Estévez, Philip P. Chamberlain, Kao-Tai Tsai, Erin Flynt, Marissa Hirst, Dan Rozelle, Paula Dhiman, Paola Neri, Karthik Ramasamy, Nizar Bahlis, Paresh Vyas, Anjan Thakurta. Multiple cereblon genetic changes are associated with acquired resistance to lenalidomide or pomalidomide in multiple myeloma. *Blood*. 2021;137(2):232–7. doi: 10.1182/blood.2020007081 [Acedido a 21 agosto 2025]
58. Serena Chew P, BCOP; Salma Afifi, PharmD, BCOP; Michelle Nadeau Nguyen, PharmD, BCPS; Man-Yee Merl, PharmD, BCOP. Thromboprophylaxis in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Received Lenalidomide-Based Regimens. *Journal of Hematology, Oncology, Pharmacy*. 2019;9(3):127–32. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.2321.2321> [Acedido a 21 agosto 2025]
59. Agency MaHPR. Lenalidomide: risk of thrombosis and thromboembolism. Available from: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/lenalidomide-risk-of-thrombosis-and-thromboembolism#:~:text=Evidence%20from%20clinical%20trials%20and%20case%20reports,and%20cerebrovascular%20accident%2C%20in%20patients%20with%20myeloma.&text=appropriate%20thrombotic%20prophylactic%20medication%20should%20be%20considered,of%20risks%20and%20benefits%20in%20individual%20patients>. [Acedido a 22 agosto 2025]
60. Smitha Patiyl Menon MBBS SVRM, Martha Lacy MD, Patrizia Falco MD, Antonio Palumbo MD. Thromboembolic events with lenalidomide-based therapy for multiple myeloma. *International Interdisciplinary Journal of the American Cancer Society*. 2008;112(7):1522–8. doi: 10.1002/cncr.23336 [Acedido a 22 agosto 2025]
61. Charalampos Charalampous UG, Prashant Kapoor, Moritz Binder, Francis K. Buadi, David Dingli, Angela Dispenzieri, Amie L. Fonder, Morie A. Gertz, Wilson Gonsalves, Suzanne R. Hayman, Miriam A. Hobbs, Yi L. Hwa, Taxiarchis Kourelis, Martha Q. Lacy, Nelson Leung, Yi Lin, Rahma Warsame, Robert A. Kyle, S. Vincent Rajkumar, Shaji Kumar. Thrombosis in multiple myeloma: Risk estimation by induction regimen and association with overall survival. *American Journal of Hematology*. 2023;98(3):413–20. doi: 10.1002/ajh.26806 [Acedido a 22 agosto 2025]
62. Li P, Xu B, Xu J, Xu Y, Wang Y, Chen C, et al. Lenalidomide Promotes Thrombosis Formation, but Does Not Affect Platelet Activation in Multiple Myeloma. *Int J Mol Sci*. 2023;24(18). doi: 10.3390/ijms241814097 [Acedido a 22 agosto 2025]
63. Panpan Li BX, Jiadai Xu, Yawen Wang, Yanyan Xu, Chen Chen, Peng Liu. The Mechanism Underlying Lenalidomide-Induced Thrombosis Susceptibility. *Blood*. 2023;142. doi: 10.1182/blood-2023-185515 [Acedido a 22 agosto 2025]

64. Jayakumar J, Khan F, Ayyazuddin M, Turku D, Ginjupalli M, Kalaivani Babu A, et al. Beyond Routine Monitoring: A Comprehensive Review of Direct Oral Anticoagulants and the Role of Coagulation Profiles in Their Management. *Cureus*. 2025;17(3):e80469. doi: 10.7759/cureus.80469 [Acedido a 22 agosto 2025]
65. Singh R, Emmady PD. Rivaroxaban. ed. Treasure Island (FL): 2025, p. [Online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32491434> [Acedido a 22 agosto 2025]
66. Miceli G, Ciaccio AM, Tuttolomondo A. Challenges and Opportunities of Direct Oral Anticoagulant (DOAC) Therapy in Complex Clinical Scenarios: A Comprehensive Review and Practical Guide. *J Clin Med*. 2025;14(9). doi: 10.3390/jcm14092914 [Acedido a 22 agosto 2025]
67. Smrithi Sukumar B, Melissa Cabero, BS, Sharon Tiu, BA, Margaret C. Fang, MD, Scott C. Kogan, Janice B. Schwartz, MD. Anti-factor Xa activity assays of direct-acting oral anticoagulants during clinical care: An observational study. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2021;5(4). doi: 10.1002/rth2.12528 [Acedido a 22 agosto 2025]
68. Fastfarma F, Lda. Farmácia Aliança. Available from: <http://www.farmacia-alianca.com/>. [Acedido a 21 julho 2025]
69. INFARMED. Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. In: INFARMED, 2025. [Acedido a 26 agosto 2025]
70. Inamdar S. Z* KR, Kotnal R.B, Kulkarni R. V, Simpi C. C, Singh. A, Reddy A. G, P. Jagdeesh, K. Manitheja, N.Arun and B. Vishal. Assessment of Nonconformity to Prescription Writing Requirements and Prescription Errors: A Community Based Study. *Indian Journal of Pharmacy Practice*. 2014;7(3):36–41. doi: 10.5530/ijopp.7.3.8 [Acedido a 26 agosto 2025]
71. Wudneh Simegn BW, Mohammed Seid, Ayalew Zewdie, Dawit Wondimsegn, Chilot Abyu, Asmamaw Emagn Kasahun, Abdulwase Mohammed Seid, Gashaw Sisay & Yigizie Yeshaw. Assessment of prescribing errors reported by community pharmacy professionals. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*. 2022;15. doi: 10.1186/s40545-022-00461-9 [Acedido a 26 agosto 2025]
72. Eby Cheikh El Khou MAY, Sid'El Wafi Baba, Raafa Ben Saada. Regulatory non-compliance of medical prescriptions: Implications for the dispensing of health products in pharmacies in the wilayas of Nouakchott. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2025;83(4):769–75. doi: 10.1016/j.pharma.2025.02.005 [Acedido a 26 agosto 2025]
73. Lambert A, Hombourger B, Salleron J, Chergui F, Vallance C, Nicolas N, et al. Impact of Electronic Transition and Prefilled Templates on Drug Prescription Compliance: Retrospective Study. *J Med Internet Res*. 2025;27:e57782. doi: 10.2196/57782 [Acedido a 26 agosto 2025]
74. Tariq RA, Vashisht R, Sinha A, Scherbak Y. Medication Dispensing Errors and Prevention. ed.

Treasure Island (FL): 2025, p. [Online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30085607> [Acedido a 26 agosto 2025]

75. Kwon E, Hathaway C, Sutton AE. Acute Sinusitis. ed. Treasure Island (FL): 2025, p. [Online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31613481> [Acedido a 26 agosto 2025]

76. Arcimowicz M. Acute sinusitis in daily clinical practice. *Polish Journal of Otolaryngology*. 2021;75(4). doi: 10.5604/01.3001.0015.2378 [Acedido a 27 agosto 2025]

77. Patel PH, Hashmi MF. Macrolides. ed. Treasure Island (FL): 2025, p. [Online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31855339> [Acedido a 27 agosto 2025]

78. Elnaseeh W, Yousif Elamin M, Bandar Alsliham R, Bandar Alotaibi L, Abdulaziz Alaiban H, Fouzy Kattan M, et al. Efficacy and safety of azithromycin in treating sinusitis patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trails. *Ann Med Surg (Lond)*. 2025;87(4):2324–35. doi: 10.1097/MS9.0000000000003182 [Acedido a 27 agosto 2025]

79. Hodgens A, Sharman T. Corticosteroids. ed. Treasure Island (FL): 2025, p. [Online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32119499> [Acedido a 27 agosto 2025]

80. Farmácias ANF. Abordagem na Situação Clínica Ligeira Infecção do Trato Urinário. In: Farmácias ANF, editor. 2025. [Acedido a 29 agosto 2025]

81. G. Bonkat (Chair) JKVc, T. Cai, S.E. Geerlings, B. Köves, A. Pilatz, J. Medina-Polo, L. Schneidewind, S. Schubert, R. Veeratterapillay, F. Wagenlehner; Guidelines Associates: K. Bausch, W. Devlies,, L. Leitner GM, F.P. Stangl; Guidelines Office: H. Ali. EAU Guidelines on Urological Infections 2025 29 agosto 2025. Available from: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2025_2025-05-24-110339_pxm.pdf. [Acedido a 29 agosto 2025]

82. Zachary Nelson ATA, Nathan P Beahm, Michelle Blyth, Matthew Cappiello, Danielle Casaus, Fernando Dominguez, Susan Egbert, Alexandra Hanretty, Tina Khadem, Katie Olney, Ahmed Abdul-Azim , Gloria Aggrey, Daniel T Anderson, Mariana Barosa, Michael Bosco, Elias B Chahine, Souradeep Chowdhury, Alyssa Christensen, Daniela de Lima Corvino, Margaret Fitzpatrick, Molly Fleece, Brent Footer, Emily Fox , Bassam Ghanem, Fergus Hamilton, Justin Hayes, Boris Jegorovic, Philipp Jent, Rodolfo Norberto Jimenez-Juarez, Annie Joseph, Minji Kang, Geena Kludjian, Sarah Kurz, Rachael A Lee, Todd C Lee, Timothy Li, Alberto Enrico Maraolo, Mira Maximos, Emily G, McDonald, Dhara Mehta, William Justin Moore, Cynthia T Nguyen, Cihan Papan, Akshatha Ravindra, Brad Spellberg, Robert Taylor, Alexis Thumann, Steven Y C Tong , Michael Veve, James Wilson, Arsheena Yassin, Veronica Zafonte, Alfredo J Mena Lora. Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Management of Urinary Tract Infections in Pediatrics and Adults: A WikiGuidelines Group Consensus Statement. *JAMA Network Open*. 2024;7(11). doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.44495 [Acedido a 29 agosto 2025]

83. Mlugu EM, Mohamedi JA, Sangeda RZ, Mwambete KD. Prevalence of urinary tract infection and antimicrobial resistance patterns of uropathogens with biofilm forming capacity among outpatients in morogoro, Tanzania: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2023;23(1):660. doi: 10.1186/s12879-023-08641-x [Acedido a 29 agosto 2025]
84. Schmiemann G, Kranz J, Mandraka F, Schubert S, Wagenlehner F, Gagyor I. The Diagnosis, Treatment, and Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection. *Dtsch Arztebl Int.* 2024;121(11):373–82. doi: 10.3238/arztebl.m2024.0068 [Acedido a 29 agosto 2025]
85. Peiffer-Smadja N, Allison R, Jones LF, Holmes A, Patel P, Lecky DM, et al. Preventing and Managing Urinary Tract Infections: Enhancing the Role of Community Pharmacists-A Mixed Methods Study. *Antibiotics (Basel).* 2020;9(9). doi: 10.3390/antibiotics9090583 [Acedido a 29 agosto 2025]
86. Oliveira J, Reygaert WC. Gram-Negative Bacteria. ed. Treasure Island (FL): 2025, p. [Online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30855801> [Acedido a 30 agosto 2025]
87. Sizar O, Leslie SW, Unakal CG. Gram-Positive Bacteria. ed. Treasure Island (FL): 2025, p. [Online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29261915> [Acedido a 30 agosto 2025]
88. Mank V, Azhar W, Brown K. Leukocytosis. ed. Treasure Island (FL): 2025, p. [Online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32809717> [Acedido a 30 agosto 2025]
89. Ogun AS, Joy NV, Valentine M. Biochemistry, Heme Synthesis. ed. Treasure Island (FL): 2025, p. [Online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30726014> [Acedido a 30 agosto 2025]
90. Clinic C. Hematuria. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/15234-hematuria>. [Acedido a 30 agosto 2025]
91. Zemdeg J, Iroz A, Vecchio M, Roze S, Lotan Y. Water intake and recurrent urinary tract infections prevention: economic impact analysis in seven countries. *BMC Health Serv Res.* 2023;23(1):1197. doi: 10.1186/s12913-023-10234-y [Acedido a 30 agosto 2025]
92. Vincenzo Iossa SM, Giovanni Battista Clemente, Francesco Chiaramonti, Cosimo Ciotta, Savio Domenico Pandolfo, Achille Aveta, Roberto Buonopane, Antonio Di Girolamo, Felice Fiore, Gaetano Sessa, Raffaele Vitale, Ernesto di Mauro, Alfonso Boris Di Pasquale & Vittorio Imperatore Comparison of increased hydration, d-mannose, and antibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infection prevention in premenopausal women: a three-arm randomized-controlled study. *International Urology and Nephrology.* 2025. doi: 10.1007/s11255-025-04747-0 [Acedido a 30 agosto 2025]
93. Ala-Jaakkola R, Laitila A, Ouwehand AC, Lehtoranta L. Role of D-mannose in urinary tract infections - a narrative review. *Nutr J.* 2022;21(1):18. doi: 10.1186/s12937-022-00769-x [Acedido

a 31 agosto 2025]

94. Williams G, Hahn D, Stephens JH, Craig JC, Hodson EM. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;4(4):CD001321. doi: 10.1002/14651858.CD001321.pub6 [Acedido a 31 agosto 2025]
95. Aggarwal N, Leslie SW. Recurrent Urinary Tract Infections. ed. Treasure Island (FL): 2025, p. [Online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32491411> [Acedido a 31 agosto 2025]
96. Douglas Luchristta NYS, Yasmeen Brutonb, Anthony G. Viscob. Extended Treatment-dose Antibiotic Therapy vs Low-dose Prophylaxis for the Management of Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Peri- and Post-menopausal Women. *Urology.* 2025;198:29–35. doi: 10.1016/j.urology.2024.12.029 [Acedido a 31 agosto 2025]
97. Alghoraibi H, Asidan A, Aljawaied R, Almukhayzim R, Alsaydan A, Alamer E, et al. Recurrent Urinary Tract Infection in Adult Patients, Risk Factors, and Efficacy of Low Dose Prophylactic Antibiotics Therapy. *J Epidemiol Glob Health.* 2023;13(2):200–11. doi: 10.1007/s44197-023-00105-4 [Acedido a 31 agosto 2025]
98. Iftimie S, Ladero-Palacio P, Lopez-Azcona AF, Pujol-Galarza L, Pont-Salvado A, Gabaldo-Barrios X, et al. Evaluating the use of Uromune((R)) autovaccine in recurrent urinary tract infections: a pilot unicenter retrospective study in Reus, Spain. *BMC Infect Dis.* 2025;25(1):117. doi: 10.1186/s12879-025-10524-2 [Acedido a 31 agosto 2025]
99. Nickel JC, Kelly KL, Griffin A, Elterman D, Clark-Pereira J, Doiron RC. MV140 sublingual vaccine reduces recurrent urinary tract infection in women Results from the first North American clinical experience study. *Can Urol Assoc J.* 2024;18(2):25–31. doi: 10.5489/cuaj.8455 [Acedido a 31 agosto 2025]
100. Tadi P, Lui F. Acute Stroke. ed. Treasure Island (FL): 2025, p. [Online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30570990> [Acedido a 1 settembre 2025]
101. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins SO, Pandian J, Lindsay P, et al. World Stroke Organization: Global Stroke Fact Sheet 2025. *Int J Stroke.* 2025;20(2):132–44. doi: 10.1177/17474930241308142 [Acedido a 1 settembre 2025]
102. Shehjar F, Maktabi B, Rahman ZA, Bahader GA, James AW, Naqvi A, et al. Stroke: Molecular mechanisms and therapies: Update on recent developments. *Neurochem Int.* 2023;162:105458. doi: 10.1016/j.neuint.2022.105458 [Acedido a 1 settembre 2025]
103. Alraddadi EA, Alotaibi HF, Alatawi Y, Aljabri A, Alghamdi AA, Alturki F, et al. A multicenter analysis to identify the risk factors for stroke recurrence and mortality within 1 year. *Front Neurol.* 2025;16:1478175. doi: 10.3389/fneur.2025.1478175 [Acedido a 1 settembre 2025]
104. Donadini MP, Calcaterra F, Romualdi E, Ciceri R, Cancellara A, Lodigiani C, et al. The Link

- Between Venous and Arterial Thrombosis: Is There a Role for Endothelial Dysfunction? *Cells*. 2025;14(2). doi: 10.3390/cells14020144 [Acedido a 1 setembro 2025]
105. Edyta Dąbrowska KN. Hypertension and Dyslipidemia: the Two Partners in Endothelium-Related Crime. *Current Atherosclerosis Reports*. 2023;25:605–12. doi: 10.1007/s11883-023-01132-z [Acedido a 1 setembro 2025]
106. Wang C, Feng L, Tu S, Wei D, Wang R, Deng Z, et al. Antihypertensive strategies for the prevention of secondary stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2025;30(1):18. doi: 10.1186/s40001-024-02226-3 [Acedido a 1 setembro 2025]
107. Wang WT, You LK, Chiang CE, Sung SH, Chuang SY, Cheng HM, et al. Comparative Effectiveness of Blood Pressure-lowering Drugs in Patients who have Already Suffered From Stroke: Traditional and Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(15):e3302. doi: 10.1097/MD.00000000000003302 [Acedido a 2 setembro 2025]
108. UK N. Treatment for a stroke. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/stroke/treatment/>. [Acedido a 2 setembro 2025]
109. Julia Thomson BBMed M, Peter Wayne New MBBS, MCLinEpi, PhD, FAFRM (RACP). Pharmacological management of stroke in older people. *Journal of Pharmacy Practice and Research*. 2021;51(1):67–77. doi: 10.1002/jppr.1703 [Acedido a 2 setembro 2025]
110. Garcia MM, Varela CG, Silva PF, Lima PR, Goes PM, Rodrigues MG, et al. Endothelial Effect of Statin Therapy at a High Dose Versus Low Dose Associated with Ezetimibe. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(4):279–88. doi: 10.5935/abc.20160048 [Acedido a 2 setembro 2025]
111. Yong Soo Kim MD M, Han-Gil Jeong MD, MSc, Jun Young Chang MD, PhD, Jun Yup Kim MD, PhD, Beom Joon Kim MD, PhD, Hee-Joon Bae MD, PhD, Moon-Ku Han MD, PhD. Effect of Statin Therapy on Cardiovascular Outcome in Stroke Patients with Low Baseline Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *Annals of Neurology*. 2024;95(5):876–85. doi: 10.1002/ana.26895 [Acedido a 2 setembro 2025]
112. Hao Q, Tampi M, O'Donnell M, Foroutan F, Siemieniuk RA, Guyatt G. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for acute minor ischaemic stroke or high risk transient ischaemic attack: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;363:k5108. doi: 10.1136/bmj.k5108 [Acedido a 2 setembro 2025]
113. Paciaroni M, Ince B, Hu B, Jeng JS, Kutluk K, Liu L, et al. Benefits and Risks of Clopidogrel vs. Aspirin Monotherapy after Recent Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Ther*. 2019;2019:1607181. doi: 10.1155/2019/1607181 [Acedido a 2 setembro 2025]
114. Nair PA, Badri T. Psoriasis. ed. Treasure Island (FL): 2025, p. [Online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28846344> [Acedido a 6 setembro 2025]

115. Thomas J. Psoriasis: Facts, Statistics, and You. Available from: <https://www.healthline.com/health/psoriasis/facts-statistics-infographic#prevalence>. [Acedido a 6 setembro 2025]
116. E. Søyland IH, C. Rodríguez-Gallego, T.E. Mollnes, F.-E. Johansen, K.B. Holven, B. Halvorsen, P. Aukrust, F.L. Jahnsen, D. de la Rosa Carrillo, A.-L. Krogstad, M.S. Nenseter. Sun exposure induces rapid immunological changes in skin and peripheral blood in patients with psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2011;164(2):344–55. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10149.x [Acedido a 6 setembro 2025]
117. Jenna Huld Eysteinsdóttir JHÓ, Bjarni A. Agnarsson, Björn Rúnar Lúðvíksson, Bárður Sigurgeirsson. Psoriasis treatment: faster and long-standing results after bathing in geothermal seawater. A randomized trial of three UVB phototherapy regimens. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. 2013;30(1):25–34. doi: 10.1111/phpp.12090 [Acedido a 6 setembro 2025]
118. Foundation NP. Psoriasis Statistics. [Acedido a 6 setembro 2025]
119. Singh R, Koppu S, Perche PO, Feldman SR. The Cytokine Mediated Molecular Pathophysiology of Psoriasis and Its Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23). doi: 10.3390/ijms222312793 [Acedido a 6 setembro 2025]
120. Raharja A, Mahil SK, Barker JN. Psoriasis: a brief overview. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(3):170–3. doi: 10.7861/clinmed.2021-0257 [Acedido a 8 setembro 2025]
121. Guo J, Zhang H, Lin W, Lu L, Su J, Chen X. Signaling pathways and targeted therapies for psoriasis. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):437. doi: 10.1038/s41392-023-01655-6 [Acedido a 8 setembro 2025]
122. Lee HJ, Kim M. Challenges and Future Trends in the Treatment of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(17). doi: 10.3390/ijms241713313 [Acedido a 8 setembro 2025]
123. Man AM, Orasan MS, Hoteiuc OA, Olanescu-Vaida-Voevod MC, Mocan T. Inflammation and Psoriasis: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(22). doi: 10.3390/ijms242216095 [Acedido a 8 setembro 2025]
124. Petit RG, Cano A, Ortiz A, Espina M, Prat J, Munoz M, et al. Psoriasis: From Pathogenesis to Pharmacological and Nano -Technological-Based Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9). doi: 10.3390/ijms22094983 [Acedido a 8 setembro 2025]
125. Craig A. Elmetts MC-Ca, Neil J. Korman, MD, PhD, Elizabeth Farley Prater, MD, Emily B. Wong, MD, Reena N. Rupani, MDe, Dario Kivelevitch, MDf, April W. Armstrong, MD, MPH, Cody Connor, MDa, Kelly M. Cordoro, MDh, Dawn M.R. Davis, MDi, Boni E. Elewski, MDa, Joel M. Gelfand, MD, MSCEj, Kenneth B. Gordon, MDk, Alice B. Gottlieb, MD, PhDl, Daniel H. Kaplan, MD, PhDm, Arthur Kavanaugh, MDn, Matthew Kiselica, BA, BSo, Daniela Kroshinsky, MD, MPH, Mark Lebwohl,

- MDe, Craig L. Leonardi, MDq, Jason Lichten, MDo, Henry W. Lim, MDr, Nehal N. Mehta, MDs, Amy S. Paller, MDT, Sylvia L. Parra, MDu, Arun L. Pathy, MDv, Michael Siegel, PhDw, Benjamin Stoff, MDx, Bruce Strober, MD, PhDy,z, Jashin J. Wu, MDaa, Vidhya Hariharan, PhDbb, Alan Menter, MD (Co-Chair). Joint AAD–NPF Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapy and alternative medicine modalities for psoriasis severity measures. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021;84(2):432–70. doi: 10.1016/j.jaad.2020.07.087
126. NICE. Psoriasis: assessment and management. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. London 2017. [Acedido a 8 setembro 2025]
127. Development ECfG. Euroguiderm guideline for the treatment of psoriasis vulgaris. Available from: <https://www.guidelines.edf.one/uploads/attachments/cm9h6i6a89f0mrwjrf5ozhdr1-4-main-recommendations-decision-grid-feb-2025.pdf>. [Acedido a 8 setembro 2025]
128. Sreenivas S. Vitamin D Analogues for Psoriasis. Available from: <https://www.webmd.com/skin-problems-and-treatments/psoriasis/psoriasis-vitamin-d-analogues>. [Acedido a 9 setembro 2025]
129. Melanie Anheyer HC, Thomas Ostermann, Alfred Längler, Dennis Anheyer. Herbal medicine for treating psoriasis: A systematic review. *Complementary Therapies in Medicine*. 2025;90. doi: 10.1016/j.ctim.2025.103173 [Acedido a 9 setembro 2025]
130. Ansari P, Reberio AD, Ansari NJ, Kumar S, Khan JT, Chowdhury S, et al. Therapeutic Potential of Medicinal Plants and Their Phytoconstituents in Diabetes, Cancer, Infections, Cardiovascular Diseases, Inflammation and Gastrointestinal Disorders. *Biomedicines*. 2025;13(2). doi: 10.3390/biomedicines13020454 [Acedido a 9 setembro 2025]
131. Natalia V. Chalupczak PAL. Complementary and Alternative Therapies for Psoriasis. *Archives of Dermatological Research*. 2024;316. doi: 10.1007/s00403-024-03279-4 [Acedido a 9 setembro 2025]
132. Neha Dabholkar VKR, Gautam Singhvi. Potential herbal constituents for psoriasis treatment as protective and effective therapy. *Phytotherapy Research*. 2020;35(5):2429–44. doi: 10.1002/ptr.6973 [Acedido a 9 setembro 2025]
133. Clinic C. Phytotherapy. Accessed [Acedido a 9 setembro 2025]
134. Koycheva IK, Vasileva LV, Amirova KM, Marchev AS, Balcheva-Sivenova ZP, Georgiev MI. Biotechnologically Produced *Lavandula angustifolia* Mill. Extract Rich in Rosmarinic Acid Resolves Psoriasis-Related Inflammation Through Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription Signaling. *Front Pharmacol*. 2021;12:680168. doi: 10.3389/fphar.2021.680168 [Acedido a 10 setembro 2025]
135. Aya M. Mustafa AMA, Ali M. Elgindy, Mahmoud Abdelrahman Alkabbani, Kawther Magdy Ibrahim, Manar M. Esmail, Riham A. El-Shiekh, Esraa M. Mohamed, Kamel Mahmoud Kamel Targeting psoriatic inflammation with natural compounds: mechanistic insights and therapeutic

promise. *Inflammopharmacology*. 2025;33:3843–70. doi: 10.1007/s10787-025-01851-6 [Acedido a 10 setembro 2025]

136. Edgar181. Rosmarinic acid. Wikipedia2007. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Rosmarinic_acid [Acedido a 10 setembro 2025]

137. Miaomiao Zhang NL, Ruhang Cai, Jiangyong Gu, Fuda Xie, Hong Wei, Chuanjian Lu, Dinghong Wu. Rosmarinic acid protects mice from imiquimod induced psoriasis-like skin lesions by inhibiting the IL-23/Th17 axis via regulating Jak2/Stat3 signaling pathway. *Phytotherapy Research*. 2021;35(8):4526–37. doi: 10.1002/ptr.7155 [Acedido a 10 setembro 2025]

138. Catarina Gonçalves DF, Inês Silva, Vanessa Mateus, . Potential Anti-Inflammatory Effect of *Rosmarinus officinalis* in Preclinical In Vivo Models of Inflammation. *Molecules*. 2022;27(3). doi: 10.3390/molecules27030609 [Acedido a 10 setembro 2025]

139. Nowak-Perlak M, Szpadel K, Jablonska I, Pizon M, Wozniak M. Promising Strategies in Plant-Derived Treatments of Psoriasis-Update of In Vitro, In Vivo, and Clinical Trials Studies. *Molecules*. 2022;27(3). doi: 10.3390/molecules27030591 [Acedido a 10 setembro 2025]

140. Luo X, Zhang H, Wei X, Shi M, Fan P, Xie W, et al. Aloin Suppresses Lipopolysaccharide - Induced Inflammatory Response and Apoptosis by Inhibiting the Activation of NF- κ B. *Molecules*. 2018;23(3). doi: 10.3390/molecules23030517 [Acedido a 10 setembro 2025]

141. GLPBIO. Aloin. Available from: <https://www.glpbio.com/sp/gc35300.html> [Acedido a 11 setembro 2025]

142. In-Chul Lee J-SB. Inhibitory effects of aloin on lipopolysaccharide-induced severe inflammatory responses. *Journal of Asian Natural Products Research*. 2022;24(10):987–99. doi: 10.1080/10286020.2022.2026932 [Acedido a 11 setembro 2025]

143. In-Chul Lee J-SB. Suppressive effects of aloin on polyphosphate-mediated vascular inflammatory responses. *Journal of Asian Natural Products Research*. 2021;23(1):89–99. doi: 10.1080/10286020.2020.1724969. [Acedido a 11 setembro 2025]

144. Sa-Yoon Park J-HP, Hyo-Su Kim, Choong-Yeol Lee, Hae-Jeung Lee, Ki Sung Kang, Chang-Eop Kim. Systems-level mechanisms of action of *Panax ginseng*: a network pharmacological approach. *Journal of Ginseng Research*. 2018;42(1):98–106. doi: 10.1016/j.jgr.2017.09.001 [Acedido a 11 setembro 2025]

145. Cizmarova B, Hubkova B, Tomeckova V, Birkova A. Flavonoids as Promising Natural Compounds in the Prevention and Treatment of Selected Skin Diseases. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7). doi: 10.3390/ijms24076324 [Acedido a 11 setembro 2025]

146. Yanpeng Li HC, Shipeng Li, Xingyan Li, Hongtao Guo, Kutty Selva Nandakumar, Zhilei Li. Kaempferol modulates IFN- γ induced JAK-STAT signaling pathway and ameliorates imiquimod-

- induced psoriasis-like skin lesions. *International Immunopharmacology*. 2023;114. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109585 [Acedido a 11 setembro 2025]
147. MedChemExpress. Kaempferol chemical structure. Available from: https://www.medchemexpress.com/Kaempferol.html?srsId=AfmBOor30UzUfOI0hzNcHFrYC2_JcVcRIIjUniSZyld0sLeEFnZmENgy [Acedido a 11 setembro 2025]
148. Huining Su ZL, Zuoliang Zhang, Xunan Jing, Lingjie Meng. Development of a Deep Eutectic Solvent-Assisted Kaempferol Hydrogel: A Promising Therapeutic Approach for Psoriasis-like Skin Inflammation. *Molecular Pharmaceutics* 2023(12):6319–29. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.3c00729 [Acedido a 11 setembro 2025]
149. Md. Tanvir Kabir MHR, Muddaser Shah, Mohd. Raaed Jamiruddin, Debasish Basak, Ahmed Al-Harrasi, Saurabh Bhatia, Ghulam Md Ashraf, Agnieszka Najda, Attalla F. El-kott, Hanan R.H. Mohamed, Hamdan S. Al-malky, Mousa O. Germoush, Ahmed E. Altyar, Esraa B. Alwafai, Nehmat Ghaboura, Mohamed M. Abdel-Daim. Therapeutic promise of carotenoids as antioxidants and anti-inflammatory agents in neurodegenerative disorders. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;146. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112610 [Acedido a 11 setembro 2025]
150. Rasmus P, Kozłowska E. Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Carotenoids in Mood Disorders: An Overview. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(3). doi: 10.3390/antiox12030676 [Acedido a 11 setembro 2025]
151. Rinaldo D. Fórmula estrutural do licopeno. Available from: https://www.researchgate.net/publication/248701608_Tomato_Salad_An_Alternative_as_Antioxidant_Source_for_Topic_Use ResearchGate2009.[Acedido a 12 setembro 2025]
152. Khan UM, Sevindik M, Zarrabi A, Nami M, Ozdemir B, Kaplan DN, et al. Lycopene: Food Sources, Biological Activities, and Human Health Benefits. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:2713511. doi: 10.1155/2021/2713511 [Acedido a 12 setembro 2025]
153. Materials AAOB. Anthraquinone. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/anthraquinone>. [Acedido a 12 setembro 2025]
154. Ashish Pandey NS, Ramesh Chandra Dubey, Suneela Dhaneshwar, Alok Kumar Shukla Anti-psoriatic evaluation of aloe emodin-loaded topical hydrogel in an imiquimod-induced human plaque-type psoriasis in BALB/c mice. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2024;14(9). doi: 10.7324/JAPS.2024.199942 [Acedido a 12 setembro 2025]
155. Chwan-Fwu Lin S-YC, Tse-Hung Huang, Thi My Huyen Nguyen, Pei-Wen Wang, Ahmed Alalaiwe, Jia-You Fang A systematic comparison of the effect of topically applied anthraquinone aglycones to relieve psoriasiform lesion: The evaluation of percutaneous absorption and anti-

- inflammatory potency. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;145. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112482 [Acedido a 12 setembro 2025]
156. Yikrazuul. emodin. Available from: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Emodin.svg> Wikipedia2010. [Acedido a 12 setembro 2025]
157. National Heart LaBl. What Is an Arrhythmia? Available from : <https://www.nhlbi.nih.gov/health/arrhythmias> [Acedido a 12 setembro 2025]
158. Wang PJ, Fishman GI, Eckhardt L, Wu JC, Delmar M, Chung MK, et al. Arrhythmia Research at a Tipping Point: The Need for Disruptive Science and Technology. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2024;17(8):e012720. doi: 10.1161/CIRCEP.123.012720 [Acedido a 17 setembro 2025]
159. Isabelle C Van Gelder MR, Karina V Bunting, Ruben Casado-Arroyo, Valeria Caso, Harry J G M Crijns, Tom J R De Potter, Jeremy Dwight, Luigina Guasti, Thorsten Hanke, Tiny Jaarsma, Maddalena Lettino, Maja-Lisa Løchen, R Thomas Lumbers, Bart Maesen, Inge Mølgaard, Giuseppe M C Rosano, Prashanthan Sanders, Renate B Schnabel, Piotr Suwalski, Emma Svennberg, Juan Tamargo, Otilia Tica, Vassil Traykov, Stylianos Tzeis, Dipak Kotecha, ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2024;45(36):3314–414. doi: 10.1093/eurheartj/ehae176 [Acedido a 17 setembro 2025]
160. Kingma J, Simard C, Drolet B. Overview of Cardiac Arrhythmias and Treatment Strategies. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(6). doi: 10.3390/ph16060844 [Acedido a 17 setembro 2025]
161. Wang F, Zhou B, Sun H, Wu X. Proarrhythmia associated with antiarrhythmic drugs: a comprehensive disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system. *Front Pharmacol*. 2023;14:1170039. doi: 10.3389/fphar.2023.1170039 [Acedido a 17 setembro 2025]
162. Arnela Saljic JH, Dobromir Dobrev. Recent Advances in Antiarrhythmic Drug Therapy. *Drugs*. 2023;83:1147– 60. doi: 10.1007/s40265-023-01923-3 [Acedido a 17 setembro 2025]
163. Garot P, Bergmann MW. Limitations in Contemporary Pharmacological Stroke Prevention Therapies in Atrial Fibrillation: A Descriptive Literature Review. *J Clin Med*. 2023;12(20). doi: 10.3390/jcm12206594 [Acedido a 17 setembro 2025]
164. Williams ES, Viswanathan MN. Current and emerging antiarrhythmic drug therapy for ventricular tachycardia. *Cardiol Ther*. 2013;2(1):27–46. doi: 10.1007/s40119-013-0012-5 [Acedido a 17 setembro 2025]
165. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024;149(1):e1–e156. doi: 10.1161/CIR.0000000000001193

[Acedido a 17 setembro 2025]

166. Nesheiwat Z, Goyal A, Jagtap M. Atrial Fibrillation. ed. Treasure Island (FL): 2025, p. [Online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30252328> [Acedido a 18 setembro 2025]

167. Pan Han XZ, Xuexun Li, Jing Geng, Shouxiang Ni, Qiao Li. Pathophysiology, molecular mechanisms, and genetics of atrial fibrillation. *Human Cell*. 2024. doi: doi.org/10.1007/s13577-024-01145-z [Acedido a 18 setembro 2025]

168. Leventopoulos G, Koros R, Travlos C, Perperis A, Chronopoulos P, Tsoni E, et al. Mechanisms of Atrial Fibrillation: How Our Knowledge Affects Clinical Practice. *Life (Basel)*. 2023;13(6). doi: [10.3390/life13061260](https://doi.org/10.3390/life13061260) [Acedido a 18 setembro 2025]

169. Natasja M.S. de Groot MD P, Andre Kleber MD, PhD, Sanjiv M. Narayan MD, PhD, Edward J. Ciaccio PhD, Olaf Doessel PhD, Olivier Bernus MD, PhD, Omer Berenfeld PhD, David Callans MD, PhD, Vadim Fedorov PhD, John Hummel MD, PhD, Michel Haissaguerre MD, PhD, Andrea Natale MD, PhD, Natalia Trayanova PhD, Peter Spector PhD, Edward Vigmond PhD, Elad Anter MD Atrial fibrillation nomenclature, definitions, and mechanisms: Position paper from the international Working Group of the Signal Summit. *Heart Rhythm*. 2025;22(6):1480–91. doi: [10.1016/j.hrthm.2024.11.012](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2024.11.012) [Acedido a 18 setembro 2025]

170. Lee HJ. In: Disease THotMV-GCCiC, editor. *proteintech*2025.[Acedido a 18 setembro 2025]

171. Sagris M, Vardas EP, Theofilis P, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Tousoulis D. Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Predisposing Factors, and Genetics. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1). doi: [10.3390/ijms23010006](https://doi.org/10.3390/ijms23010006) [Acedido a 18 setembro 2025]

172. Ruwa R. What Are Sodium Channel Blockers? Available from: <https://www.healthline.com/health/sodium-channel-blockers>. [Acedido a 20 setembro 2025]

173. Chemistry TTIa. Sodium Channel Blocker. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/sodium-channel-blocker#:~:text=A%20sodium%20channel%20blocker%20is%20defined%20as,lidocaine%2C%20used%20for%20local%20anesthesia%20and%20antiarrhythmia>. [Acedido a 20 setembro 2025]

174. Patel P, Goyal A. Antiarrhythmic Medications. ed. Treasure Island (FL): 2025, p. [Online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29493947> [Acedido a 20 setembro 2025]

175. Chakraborty RK, Hamilton RJ. Calcium Channel Blocker Toxicity. ed. Treasure Island (FL): 2025, p. [Online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30725832> [Acedido a 20 setembro 2025]

176. Reed M, Gopal S, Pellegrini MV, Nicolas D. Ranolazine. ed. Treasure Island (FL): 2025, p. [Online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29939605> [Acedido a 20 setembro 2025]

177. Online D. Ranolazine. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00243>. [Acedido

a 20 setembro 2025]

178. Hermiz C, Sedhai YR. Angina. ed. Treasure Island (FL): 2025, p. [Online] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32491604> [Acedido a 20 setembro 2025]

179. NHS. Angina. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/angina/>. [Acedido a 23 setembro 2025]

180. Fvasconcellos. skeletal formula of ranolazine. Wikipedia2016. [Acedido a 23 setembro 2025]

181. Chou CC, Lee HL, Chang GJ, Wo HT, Yen TH, Wen MS, et al. Mechanisms of ranolazine pretreatment in preventing ventricular tachyarrhythmias in diabetic db/db mice with acute regional ischemia-reperfusion injury. *Sci Rep*. 2020;10(1):20032. doi: 10.1038/s41598-020-77014-0 [Acedido a 23 setembro 2025]

182. Hasenfuss G, Maier LS. Mechanism of action of the new anti-ischemia drug ranolazine. *Clin Res Cardiol*. 2008;97(4):222–6. doi: 10.1007/s00392-007-0612-y [Acedido a 23 setembro 2025]

183. Jerling M. Clinical Pharmacokinetics of Ranolazine. *Clinical Pharmacokinetics*. 2013;45:469–91. doi: 10.2165/00003088-200645050-00003 [Acedido a 23 setembro 2025]

184. Rayner-Hartley E, Sedlak T. Ranolazine: A Contemporary Review. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(3):e003196. doi: 10.1161/JAHA.116.003196 [Acedido a 25 setembro 2025]

185. De Santis GA, De Ferrari T, Parisi F, Franzino M, Molinero AE, Di Carlo A, et al. Ranolazine Unveiled: Rediscovering an Old Solution in a New Light. *J Clin Med*. 2024;13(17). doi: 10.3390/jcm13174985 [Acedido a 23 setembro 2025]

186. Benjamin M, Scirica LB, Bernard R, Chaitman, Jonathan W, Waks, Samuel Volo, Ewa Karwatowska-Prokopczuk, Sabina A. Murphy, Mei L. Cheng, Eugene Braunwald, David A. Morrow. Effect of ranolazine on atrial fibrillation in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial. 2015;17(1):32–7. doi: 10.1093/europace/euu217 [Acedido a 23 setembro 2025]

187. Gaetano M, De Ferrari M, · Lars S, Maier, MD, Lluís Mont, MD, PhD, Carlo Alberto Maggi, MD, A. John Camm, MD, FHRS. Ranolazine in the treatment of atrial fibrillation: Results of the dose-ranging RAFFAELLO (Ranolazine in Atrial Fibrillation Following An Electrical Cardioversion) study. *Heart Rhythm Society*. 2015;12(5):872–8. doi: [Acedido a 23 setembro 2025]

188. Djamgoz MBA. Ranolazine: a potential anti-metastatic drug targeting voltage-gated sodium channels. *Br J Cancer*. 2024;130(9):1415–9. doi: 10.1038/s41416-024-02622-w [Acedido a 23 setembro 2025]

Anexos

Anexo 1: Example of a hospitalized patient’s prescription

KLINIČKA BOLNICA DUBRAVA
Bolnička lekarna
Avenija Gojka Suška 6
10000 Zagreb, Republika Hrvatska

Datum ispisa: _____
Stranica: 1 / 1

ZAHTJEVNICA br. _____

Datum: _____
Odjel: 461001 Odjel za vaskularnu i transplantacijsku kirurgiju
Skladište: 461001 Kardiokirurški odjel
Pacijent: _____

Red. broj	Naziv artikla	Generički naziv	Jed.	Količina isporučena x na dan	Shema davanja
1.	CARDOPRIN TBL 30x100 MG tbl 30x100mg	acetilsalicilna kiselina	KOM	1,00	1x1 12
2.	AMODARONKLORID BELIPO TBL 60X200 MG ugovor MI tbl 60x200 mg	amiodaron	KOM	2,00	2x1 6,18
3.	SORTIS tbl. film obli. 30x 20 mg ugovor MI tbl. film obli. 30x20 mg	atorvastatin	KOM	1,00	1x1 18
4.	FEZEA TBL 30X10 MG ugovor MEDIKA tbl. 30x10 mg	baklofen	KOM	2,00	2x1 6,18
5.	LYBROL TBL 20X 1,25 MG tbl 20x1 25 mg	bisoprolol	KOM	1,00	1x1 6
6.	ESCALOPRAM TBL 100 mg ugovor MI tbl. 100 mg za usta (tbl. 100 mg)	escitalopram	KOM	2,00	1x2 6
7.	FURSEMD TBL 20X40 MG ugovor MI tbl. 20x40 mg	furosemid	KOM	1,00	1x1 08
8.	LERCANIL TBL FILM OBL. 60X10 MG ugovor OP tbl. film obli. 60x10 mg	lerkanidipin	KOM	1,00	1x1 6
9.	OKSAZEPAM besiplo TBL 30X10 MG ugovor MI tbl. 30x10 mg	oksazepam	KOM	1,00	1x1 22
10.	ZIPANTOLA TBL 28X 40 MG ugovor MEDIKA tbl. 28x40 mg	pantoprazol	KOM	1,00	1x1 6
11.	EBRANTIL RETARD KAPS 50X60 MG ugovor PH caps. 50x60 mg	urapidil	KOM	3,00	3x1 6 14 22

Zahtjevač: _____ Zahtjev pripremio: _____ Dokument potvrdio: _____

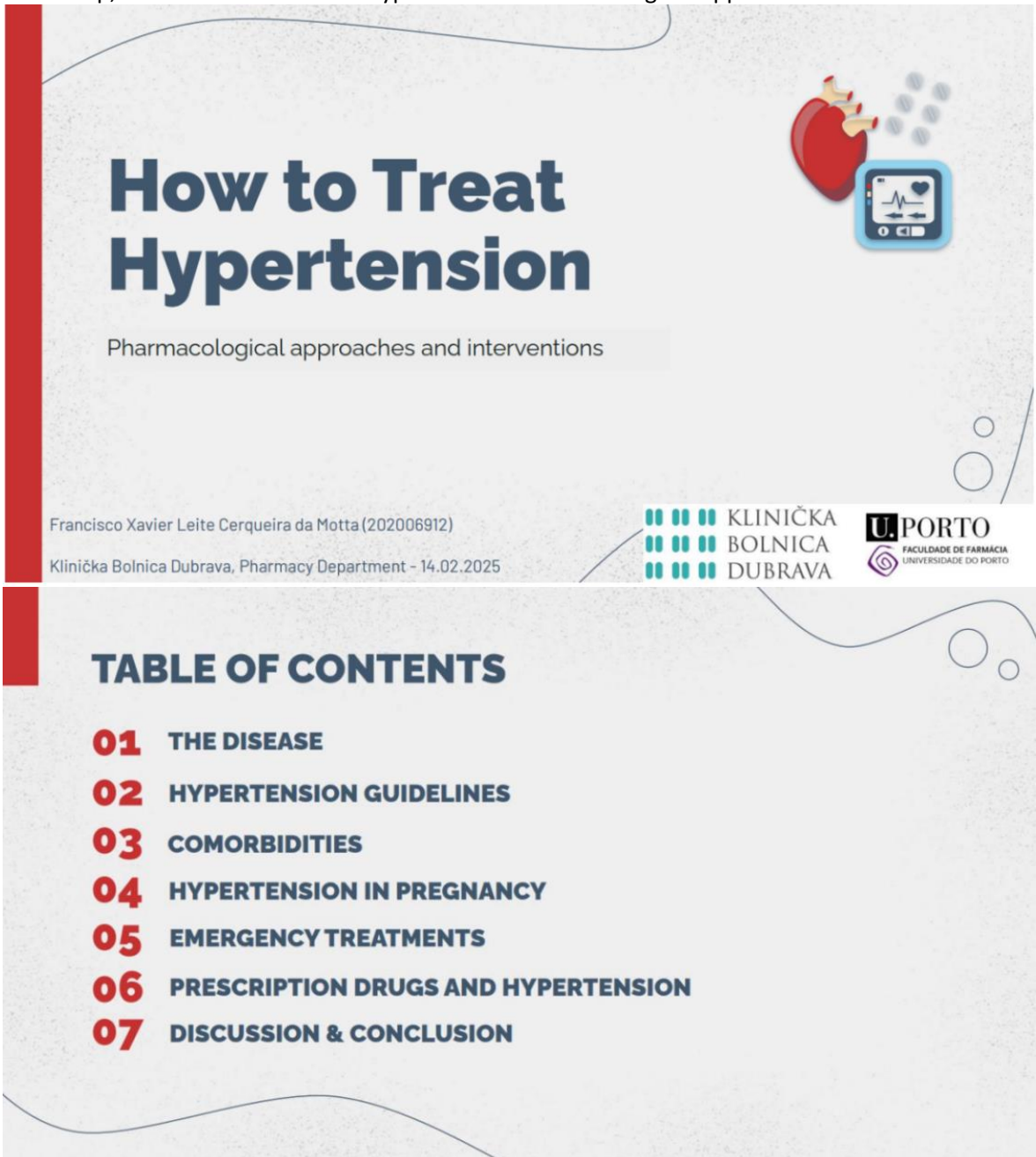
Anexo 2: Automated machine used in the preparation of individualized medication



Anexo 3: Individual sachets after preparation of individualized medication; on this image, duloxetine 60mg capsules were put in individual sachets



Anexo 4: PowerPoint presentation used in internal training during the hospital pharmacy internship, entitled “How to Treat Hypertension: Pharmacological Approaches and Interventions”



The slide features a light gray background with a red vertical bar on the left. In the top right corner, there is an illustration of a red heart with a pulse line and a blue medical device. The title 'How to Treat Hypertension' is in large, bold, dark blue font. Below it, the subtitle 'Pharmacological approaches and interventions' is in a smaller, regular font. The presenter's name and affiliation are listed at the bottom left. Logos for 'KLINIČKA BOLNICA DUBRAVA' and 'U. PORTO' are at the bottom right. The 'TABLE OF CONTENTS' section lists seven topics, each with a red number and a dark blue title.

How to Treat Hypertension

Pharmacological approaches and interventions

Francisco Xavier Leite Cerqueira da Motta (202006912)
Klinička Bolnica Dubrava, Pharmacy Department - 14.02.2025

KLINIČKA
BOLNICA
DUBRAVA

U. PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

TABLE OF CONTENTS

- 01** THE DISEASE
- 02** HYPERTENSION GUIDELINES
- 03** COMORBIDITIES
- 04** HYPERTENSION IN PREGNANCY
- 05** EMERGENCY TREATMENTS
- 06** PRESCRIPTION DRUGS AND HYPERTENSION
- 07** DISCUSSION & CONCLUSION

01 THE DISEASE

Hypertension → confirmed office systolic BP of ≥ 140 mmHg or diastolic BP of ≥ 90 mmHg

Hypertension disease staging	Other risk factors, HMOD, CVD or CKD	BP (mmHg) grading			
		High-normal SBP 130–139 DBP 85–89	Grade 1 SBP 140–159 DBP 90–99	Grade 2 SBP 160–179 DBP 100–109	Grade 3 SBP ≥ 180 DBP ≥ 110
Stage 1	No other risk factors ^a	Low risk	Low risk	Moderate risk	High risk
	1 or 2 risk factors	Low risk	Moderate risk	Moderate to high risk	High risk
	≥ 3 risk factors	Low to moderate risk	Moderate to high risk	High risk	High risk
Stage 2	HMOD, CKD grade 3, or diabetes mellitus	Moderate to high risk	High risk	High risk	Very high risk
Stage 3	Established CVD or CKD grade ≥ 4	Very high risk	Very high risk	Very high risk	Very high risk

Risk factors: age, obesity, smoking, diabetes, genetic predisposition, sedentary lifestyle,...

1. Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Mulesan ML, et al. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. European Journal of Internal Medicine [Internet]. 2024 Jun 24;126. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620524002383#sec0007>.

01 THE DISEASE

→ Leading risk factor for cardiovascular morbidity and mortality

- $\frac{1}{8}$ people worldwide have hypertension
- $\frac{1}{2}$ are correctly treated
- x4 stroke risk
- x3 myocardial infarction risk
- 7.500.000 - 10.000.000 deaths/year

→ Complications include:

- Stroke and transient heart attacks
- Myocardial infarction and heart failure
- Chronic Kidney Disease
- Retinopathy,...

→ Late Diagnosis

→ Lifestyle + pharmacological therapy reduces risk of complications

1. Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Mulesan ML, et al. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. European Journal of Internal Medicine [Internet]. 2024 Jun 24;126. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620524002383#sec0007>. 2. John William McEvoy, McCarthy CP, Rosa Maria Bruno, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. European Heart Journal [Internet]. 2024 Aug 30;45(38). Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/45/38/3912/7741011?doi=10.1093/eurheartj/ehae383>.

2 HYPERTENSION GUIDELINES

MONOTHERAPY

1st line drugs



ACEi - "PRIL"

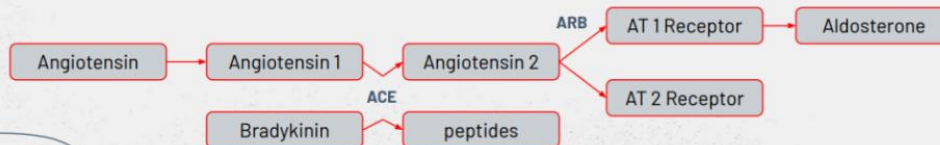
- Bradykinin → cough + angioedema
- Hyperkalemia
- Decrease in peripheral vascular resistance
- NSAIDs → degradation of prostaglandins; interaction with ACEi

Benazepril, Captopril, Enalapril,
Lisinopril, Ramipril, ...

ARBs - "SARTAN"

- Bradykinin → no influence
- Hyperkalemia
- Competitive antagonism of AT1 receptors
- Reduced oral bioavailability → with the exception of irbesartan

Candesartan, Eprosartan, Irbesartan,
Losartan, Valsartan, ...



1. Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Mulesan ML, et al. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. European Journal of Internal Medicine [Internet]. 2024 Jun 24;126. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620524002383#sec0007>. 2. John William McEvoy, McCarthy CP, Rosa Maria Bruno, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. European Heart Journal [Internet]. 2024 Aug 30;45(38). Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/45/38/3912/7741010?rss=1>

2 HYPERTENSION GUIDELINES

MONOTHERAPY

1st line drugs



DHPs - CCBs

- L-type calcium channel blockers
- Vascular smooth muscle cells
- Vasodilation + Decrease in BP

Amlodipine, Nifedipine, Lercanidipine

Diuretics

- Excretion of potassium and protons → hypokalemia → metabolic alkalosis

Acetazolamide, Chlorothiazide,
Furosemide, Indapamide, Torsemide

1. Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Mulesan ML, et al. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. European Journal of Internal Medicine [Internet]. 2024 Jun 24;126. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620524002383#sec0007>. 2. John William McEvoy, McCarthy CP, Rosa Maria Bruno, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. European Heart Journal [Internet]. 2024 Aug 30;45(38). Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/45/38/3912/7741010?rss=1>

2 HYPERTENSION GUIDELINES

DUAL COMBINATION THERAPY

Low-dose double combination^a therapy
ACEi or ARBs / CCBs / Diuretics
(Class I)

ACEi or ARB... What should we choose?

- The clinical choice between the two classes relies always on the ACEi → reduction in cardiovascular events
- Side effects of ACEi? (*cough + angioedema*) → ACEi therapy won't be well tolerated → change to ARBs is inevitable

CCB or Thiazides... What should we choose?



→ comorbidities present by the patient

- **Heart failure:** X CCBs (reduced contractility worsens the condition)
- **Diabetes mellitus:** X thiazides (insulin resistance)

1. Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Mulesan ML, et al. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. European Journal of Internal Medicine [Internet]. 2024 Jun 24;126. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620524002383#se0007>; 2. John William McEvoy, McCarthy CP, Rosa Maria Bruno, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. European Heart Journal [Internet]. 2024 Aug 30;45(38). Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/45/38/3912/7741010?login=false>

2 HYPERTENSION GUIDELINES

BP control assessment after 1-3 months on Dual Combination Therapy → X (control not achieved)

TRIPLE COMBINATION THERAPY

Low-dose triple combination therapy
ACEi or ARBs / CCBs / Diuretics
(Class I)

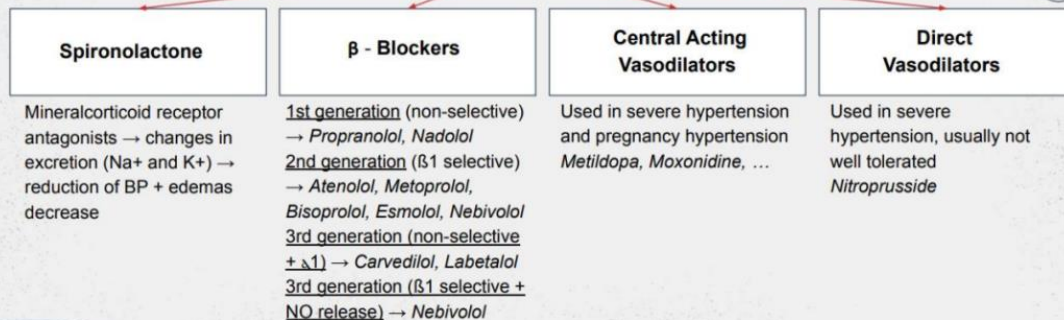
- Target different blood pressure mechanisms
- Compensate the side effects of the different drugs being given

1. Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Mulesan ML, et al. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. European Journal of Internal Medicine [Internet]. 2024 Jun 24;126. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620524002383#se0007>; 2. John William McEvoy, McCarthy CP, Rosa Maria Bruno, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. European Heart Journal [Internet]. 2024 Aug 30;45(38). Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/45/38/3912/7741010?login=false>

2 HYPERTENSION GUIDELINES

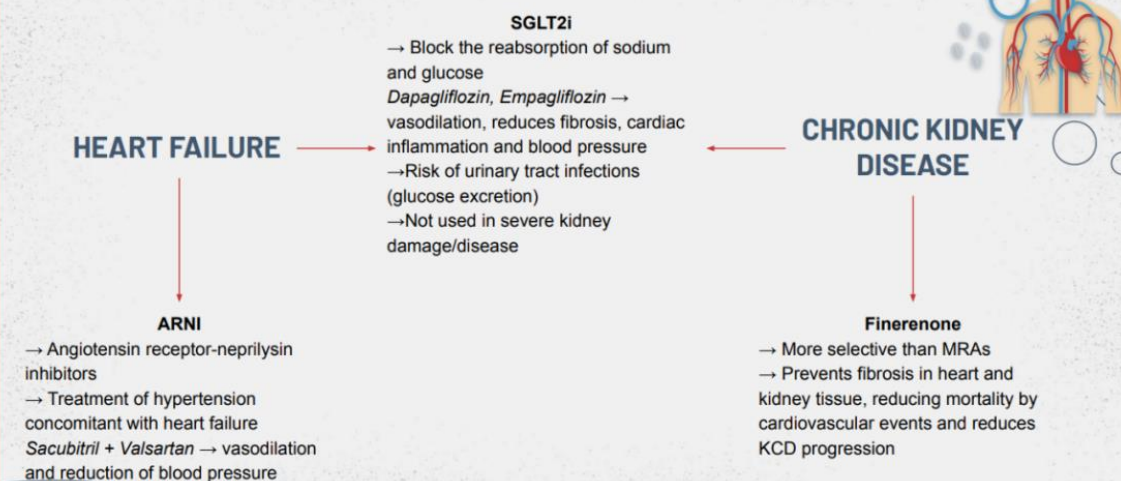
BP control assessment after 1-3 months on Triple Combination Therapy → **✗** (control not achieved)

resistant hypertension



1. Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Mulesan ML, et al. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. European Journal of Internal Medicine [Internet]. 2024 Jun 24;126. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620524002383#sec0007>; 2. John William McEvoy, McCarthy CP, Rosa Maria Bruno, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. European Heart Journal [Internet]. 2024 Aug 30;45(38). Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehae383/7774101/6366666>

03 COMORBIDITIES

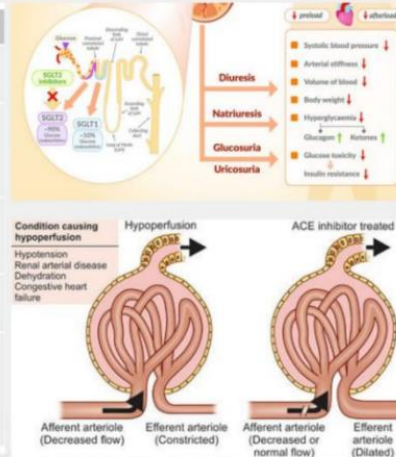


1. Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Mulesan ML, et al. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. European Journal of Internal Medicine [Internet]. 2024 Jun 24;126. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620524002383#sec0007>; 2. John William McEvoy, McCarthy CP, Rosa Maria Bruno, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. European Heart Journal [Internet]. 2024 Aug 30;45(38). Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehae383/7774101/6366666>

03 COMORBIDITIES

Initial blood pressure-lowering treatment, depending on comorbidity

Comorbidity	Initial drug class
Diabetes mellitus	ACE inhibitor
Metabolic syndrome	ARB CCB
Chronic kidney disease	ACE inhibitor
Proteinuria/albuminuria	ARB Diuretic CCB SGLT2 inhibitors
Post-myocardial infarction	Beta-blocker ACE inhibitor ARB MRA
AF	Beta-blocker ACE inhibitor ARB
Heart failure	ACE inhibitor ARB MRA Beta-blocker SGLT2 inhibitor Diuretic



1. Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Mulesan ML, et al. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. European Journal of Internal Medicine [Internet]. 2024 Jun 24;126. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620524002383#sec0007>

04 HYPERTENSION IN PREGNANCY

• Gestational Hypertension vs. Chronic Hypertension

Current therapy? → X iECAs and ARBs

Evaluation of BP baseline values → Is therapy beneficial? <https://web.whatsapp.com/>

Comorbidities → Preparation for adverse outcomes

SEVERE HYPERTENSION ?

BP ≥ 160/110 mmHg

Labetalol (IV) → α -1, β -1 and β -2 blocking activity = peripheral vasodilation + HR decrease + myocardial contractility reduction
→ X asthma → bronchospasms by β -2 blocking activity

Oral immediate-release nifedipine → dihydropyridine calcium channel blocker = vasodilation + vascular resistance reduction
→ X Hepatic impairments

Hydralazine (IV) → direct arterial vasodilator = vascular resistance decrease
→ used only when **labetalol (IV)** or **oral immediate-release nifedipine** are not feasible

1. Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Mulesan ML, et al. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. European Journal of Internal Medicine [Internet]. 2024 Jun 24;126. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620524002383#sec0007> 2. John William McEvoy, McCarthy CP, Rosa Maria Bruno, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. European Heart Journal [Internet]. 2024 Aug 30;45(38). Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/45/38/3912/7741010?log=true>

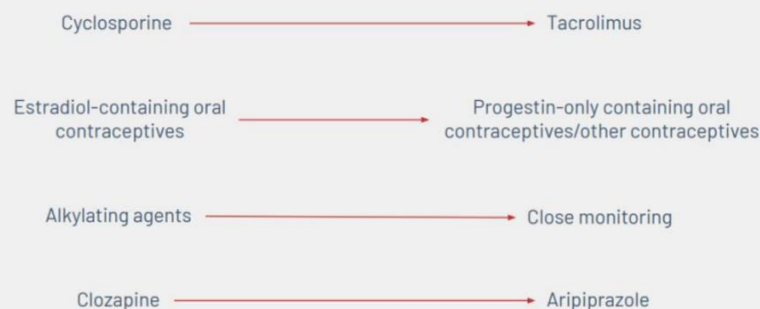
05 EMERGENCY TREATMENTS

Table S13 Most common drugs used for the treatment of hypertensive emergencies

Drug	Onset of action	Duration of action	Dose	Contraindications	Adverse effects
Esmolol	1–2 min	10–30 min	0.5–1 mg/kg as i.v. bolus; 50–300 µg/kg/min as i.v. infusion	Second or third-degree AV block, systolic heart failure, asthma, bradycardia	Bradycardia
Metoprolol	1–2 min	5–8 h	2.5–5 mg i.v. bolus over 2 min – may be repeated every 5 min to a maximum dose of 15 mg	Second or third-degree AV block, systolic heart failure, asthma, bradycardia	Bradycardia
Labetalol	5–10 min	3–6 h	0.25–0.5 mg/kg i.v. bolus; 2–4 mg/min infusion until goal BP is reached, thereafter 5–20 mg/h	Second or third-degree AV block, systolic heart failure, asthma, bradycardia	Bronchoconstriction, foetal bradycardia
Fenoldopam	5–15 min	30–60 min	0.1 µg/kg/min i.v. infusion, increase every 5 min with 0.05–0.1 µg/kg/min increments until goal BP is reached	Caution in glaucoma	
Clevidipine	2–3 min	5–15 min	2 mg/h i.v. infusion, increase every 2 min with 2 mg/h until goal BP		Headache, reflex tachycardia
Nicardipine	5–15 min	30–40 min	5–15 mg/h i.v. infusion, starting dose 5 mg/h, increase every 15–30 min with 2.5 mg until goal BP, thereafter decrease to 3 mg/h	Liver failure	Headache, reflex tachycardia
Nitroglycerin	1–5 min	3–5 min	5–200 µg/min i.v. infusion, 5 µg/min increase every 5 min		Headache, reflex tachycardia
Nitroprusside	Immediate	1–2 min	0.3–10 µg/kg/min i.v. infusion, increase by 0.5 µg/kg/min every 5 min until goal BP	Liver/kidney failure (relative)	Cyanide intoxication
Enalaprilat	5–15 min	4–6 h	0.425–1.25 mg i.v. bolus	History of angioedema	
Urapidil	3–5 min	4–6 h	12.5–25 mg as bolus injection; 5–40 mg/h as continuous infusion		
Clonidine	30 min	4–6 h	150–300 µg i.v. bolus over 5–10 min		Sedation, rebound hypertension
Phentolamine	1–2 min	10–30 min	0.5–1 mg/kg i.v. bolus OR 50–300 µg/kg/min as i.v. infusion		Tachyarrhythmias, chest pain

1. Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muesan ML, et al. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. European Journal of Internal Medicine [Internet]. 2024 Jun 24;126. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620524002383#sec0007>. 2. John William McEvoy, McCarthy CP, Rosa Maria Bruno, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. European Heart Journal [Internet]. 2024 Aug 30;45(38). Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/45/38/3912/7741616?doi=10.1093/eurheartj/ehae384>

6 PRESCRIPTION DRUGS AND HYPERTENSION



1. Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muesan ML, et al. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. European Journal of Internal Medicine [Internet]. 2024 Jun 24;126. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620524002383#sec0007>.

6 PRESCRIPTION DRUGS AND HYPERTENSION



ASA x Furosemide

ASA x Hydrochlorothiazide

Diclofenac x Furosemide

Dipyrene x Spironolactone

Dipyrene x Furosemide

Dipyrene x Hydrochlorothiazide

Ibuprofen x Furosemide

NSAIDs x Diuretics

Reduction of the diuretic efficacy with possible adverse effects linked to nephrotoxicity

1. Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Mulesan ML, et al. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. European Journal of Internal Medicine [Internet]. 2024 Jun 24;126. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620524002383#sec0007>; 2. John William McEvoy, McCarthy CP, Rosa Maria Bruno, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. European Heart Journal [Internet]. 2024 Aug 30;45(38). Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/45/38/3912/7741010?login=false>; 3. View of Drug interactions with antihypertensives [Internet]. Rsdjournal.org. 2025 [cited 2025 Sep 8]. Available from: <https://rsdjournal.org/rsd/article/view/25488/22278>

6 PRESCRIPTION DRUGS AND HYPERTENSION



Amiodarone x Ciprofloxacin

Amiodarone x Simvastatin

Amiodarone x Tramadol

Digoxin x Hydrochlorothiazide

Digoxin x Spironolactone

Enalapril x Spironolactone

Simvastatin x Amiodarone/Amlodipine

→ increase in the exposure to simvastatin; increased risk of myopathy or rhabdomyolysis

Amiodarone x Tramadol

→ increase in tramadol exposure; increased risk of respiratory depression

Digoxin x Spironolactone

→ increased risk of arrhythmias and neurological symptoms

Enalapril x Spironolactone

→ Hyperkalemia

1. Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Mulesan ML, et al. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. European Journal of Internal Medicine [Internet]. 2024 Jun 24;126. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620524002383#sec0007>; 2. John William McEvoy, McCarthy CP, Rosa Maria Bruno, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. European Heart Journal [Internet]. 2024 Aug 30;45(38). Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/45/38/3912/7741010?login=false>; 3. View of Drug interactions with antihypertensives [Internet]. Rsdjournal.org. 2025 [cited 2025 Sep 8]. Available from: <https://rsdjournal.org/rsd/article/view/25488/22278>

6 PRESCRIPTION DRUGS AND HYPERTENSION



Fluconazole x Losartan

Fluconazole x Losartan

→ reduction in the conversion of losartan into its active metabolite

Fluoxetine x Nifedipine

Fluoxetine x Nifedipine

→ increased exposure to nifedipine

Levothyroxine x Simvastatin

Levothyroxine x Simvastatin

→ reduces levothyroxine effectiveness

Omeprazole x Propranolol

Omeprazole x Propranolol

→ increased exposure to propranolol

Vitamin D x Hydrochlorothiazide

Vitamin D x Hydrochlorothiazide

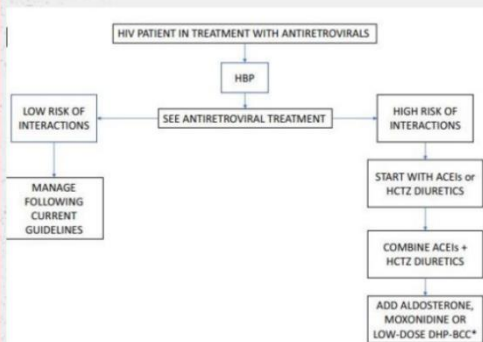
→ increased risk of hypercalcemia

1. Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Mulesan ML, et al. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. European Journal of Internal Medicine [Internet]. 2024 Jun 24;126. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620524002383#sec0002>; 2. John William McEvoy, McCarthy CP, Rosa Maria Bruno, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. European Heart Journal [Internet]. 2024 Aug 30;45(38). Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/45/38/3912/7741010?login=false>; 3. View of Drug interactions with antihypertensives [Internet]. Rsdjournal.org. 2025 [cited 2025 Sep 8]. Available from: <https://rdjournal.org/rd/article/view/25488/72778>

6 PRESCRIPTION DRUGS AND HYPERTENSION



ANTIRETROVIRAL THERAPY



	ACE Inhibitors	ARBs	Diuretics	CCBs	Beta-blockers
Low risk	Captopril Enalapril Lisinopril Perindopril Quinopril Ramipril	Candesartan Eprosartan	Hydrochlorothiazide Chlorthalidone Xipamide Furosemide Aldosterone		
Caution	Benzazepril Fosinopril	Ibuprofen Losartan Olmesartan Telmisartan Valsartan	Indapamide Torsemide Acetazolamide Eplerenone	Amlodipine Felodipine Lacipidine Lercanidipine Nifedipine Nisoldipine	Bisoprolol Carvedilol Labetalol
Avoid				Diltiazem Verapamil	Atenolol Metoprolol Nebivolol Oxprenolol Propranolol

1. Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Mulesan ML, et al. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. European Journal of Internal Medicine [Internet]. 2024 Jun 24;126. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620524002383#sec0002>; 2. John William McEvoy, McCarthy CP, Rosa Maria Bruno, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. European Heart Journal [Internet]. 2024 Aug 30;45(38). Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/45/38/3912/7741010?login=false>; 4. Denu T, Ritika Revathi, Maame Araba E. Buadu, Oluwakemi Oladele, Kofi Poku Berko. Hypertension among persons living with HIV/AIDS and its association with HIV-related health factors. AIDS Research and Therapy [Internet]. 2024 Jan 31;21(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10782598/>

7 DISCUSSION & CONCLUSION

- Importance of Health Promotion + Hypertension Prevention
- Therapeutic Plan according to Individual Needs → Comorbidities
- Collection and Sharing of Health Data → Importance in Emergency Situations
- Recognition and Identification of Drug Interactions → Safety and Therapeutic Compliance



HVALA!

Francisco Xavier Leite Cerqueira da Motta (202006912)

Klinička Bolnica Dubrava, Pharmacy Department - 14.02.2025



KLINIČKA
BOLNICA
DUBRAVA

U. PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Anexo 5: Example of a request form for obtaining lenalidomide in a hospital setting

Obrazac za narudžbu - Lenalidomid Teva

Ovaj dio obrazca ispunjava LIJEČNIČKA
Potrebno je u potpunosti, čitko i ispravno ispuniti se priloženim bolničkim i/ili kliničkim

Naziv kliničke zdravstvene ustanove

Podaci o bolesniku/i	Spol: ☐ Muškarac ☐ Žena Dob: _____
Doba	☐ 2.5 mg ☐ 5 mg ☐ 7.5 mg ☐ 10 mg ☐ 15 mg ☐ 20 mg ☒ 25 mg
Broj ciklusa	☐ 1 ☐ 2 ☒ 3 (za bolesnice reproduktivne dobi / ciklus)
Indikacija	☐ terapija održavanja u odraslih bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom u kojim je provedena transplantacija autolognih matičnih stanica (monoterapija) ☐ liječenje odraslih bolesnika s prethodno neliječenim multiplim mijelomom koji nisu prikladni za transplantaciju (kombinirana terapija) ☒ liječenje multiplog mijeloma u odraslih bolesnika koji su prethodno primili barem jednu liniju liječenja (kombinacija s deksametazonom) ☐ drugo (navesti): _____
Redni broj propisivanja	_____
Bolesnik/ica je informiran/a o teratogenim rizicima lenalidomida i razumije da je trudnoća posebno izbjegavati za vrijeme trajanja liječenja lenalidomidom (dokumentirano u Obrazcu pristanka bolesnika/ce koji/ta primjenjuje lenalidomid; jedan potpisani primjerak se nalazi u medicinskoj dokumentaciji i jedan kod bolesnika/ce)	
Bolesnik/ica ispunjava kriterije programa prevencije trudnoće (prema Uputu i sućnim informacijama o primjeni lenalidomida u muškaraca i žena. Ista je dokumentirano u Kartici za bolesnika/ce koji primjenjuje lenalidomid; ispunjeni primjerak se nalazi u medicinskoj dokumentaciji)	
Datum propisivanja (jednak datumu ispunjavanja obrazca)	_____
Liječnik (ime i prezime, čitkim slovima)	_____
Potpis i žig	_____

Ovaj dio obrazca štiti kao kontrolu prije narudžbe lijeka i ispunjava ga LIJEKARNIČKA

Dio obrazca koji ispunjava LIJEČNIČKA uređno je i u potpunosti ispunjen	☐ da ☐ ne
Količina otpisana za bolesnicu reproduktivne dobi je za 1 ciklus	☐ da ☐ ne
Potrebna konvencija	☐ da ☐ ne
<i>Ovaj dio obrazca ispunjava LIJEKARNIČKA</i> <i>Potrebno je u potpunosti, čitko i ispravno ispuniti se priloženim veletrgovačkim</i>	
Opis	Količina (komada/kutija)
Lenalidomid Teva 5 mg (tvrde kapsule) 21	_____
Lenalidomid Teva 10 mg (tvrde kapsule) 21	_____
Lenalidomid Teva 15 mg (tvrde kapsule) 21	_____
Lenalidomid Teva 25 mg (tvrde kapsule) 21	_____
U skladu s provođenjem programa prevencije trudnoće i kontrolirane distribucije lijeka obavešten je da će bolesnici reproduktivne dobi izdati lijek u roku od 7 dana od datuma propisivanja	☐ da ☐ ne
Je li bolesnik/ica već izdavao lenalidomid drugom nistežu odobrenja	☐ da ☐ ne ☐ nije poznato
Datum narudžbe (jednak datumu ispunjavanja obrazca)	_____
Ljekarnik (ime i prezime, čitkim slovima)	_____
Potpis i žig	_____
Veletrgovac potvrđuje da su liječnik/ica i ljekarnik/ica u registru prije isporuke lijeka Kupiti kopiju narudžbenice priloženim nistežu odobrenja na Safety.Croatia@teva-pharm.com	

Anexo 6: Receita eletrónica enviada pelo médico após a intervenção



Guia de tratamento da prescrição n.º [REDACTED]

Data: 2025-07-08

Guia de Tratamento para o Utente

Não deixe este documento na Farmácia

Utente: [REDACTED]

Código de Acesso e Dispensa: [REDACTED]

Código de Opção: [REDACTED]

Local de Prescrição: [REDACTED]

Prescritor: [REDACTED]

Telefone: [REDACTED]

DCI / Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia	Quant.	Validade da prescrição	Encargos*
1 Azitromicina, 500 mg, Comprimido revestido, Blister - 3 unidade(s) 1 comprimido, 1/dia, durante 5 dias.	2	2025-08-07	
2 Prednisona, 20 mg, Comprimido, Blister - 20 unidade(s) 1 comprimido, 12/12h, durante 3 dias.	1	2026-07-09	
3 Grintuss 10 mililitros, 6/6h.	1	2025-08-07	
4 soro fisiológico para lavagem nasal 3 times per day.	1	2025-08-07	

Anexo 7 – Folha de registo elaborada para despiste de infeções do trato urinário

Despiste de Infecção do Trato Urinário (ITU) Urinary Tract Infection (UTI) Screening	Combur ¹⁰ Test® UX LOT: VAL:
---	---

Parâmetro	Resultado
Densidade específica	
pH	
Leucócitos	
Nitritos	
Proteínas	

Parâmetro	Resultado
Glucose	
Corpos cetónicos	
Urobilinogénio	
Bilirrubina	
Eritrócitos	
Hemoglobina	

Data: ____ / ____ / ____

Anexo 8 – Tabela referente à folha terapêutica analisada

Medicação	Jejum	Pequeno-almoço	Almoço	Jantar	Deitar
Omeprazol 20 mg	1cp				
Venlafaxina 150 mg		1cp			
Sitagliptina 50 mg		1cp			
Solifenacina 10 mg		1cp			
Domperidona 10 mg		1cp	1cp	1cp	
Clopidogrel 75 mg			1cp		
Dapagliflozina 10 mg			1cp		
Ácido fólico 5 mg			1cp		
Oxibutinina 5 mg				1cp	
Olanzapina 10 mg				1cp	
Atorvastatina 20 mg				1cp	
Oxazepam 15 mg					1cp
Trazodona 100 mg					1cp
Salbutamol 100 µg	S.O.S. → 2 puffs, até 8/8h				



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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