



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Ana Carolina André Nunes

M

2024-2025

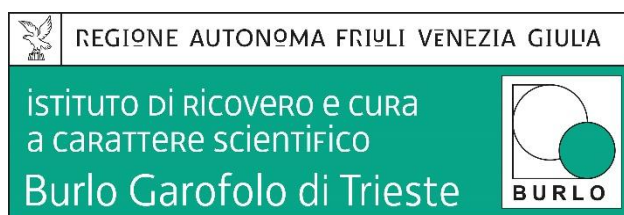
Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Relatório de Estágio Curricular

Ana Carolina André Nunes

IRCCS materno infantile "Burlo Garofolo"

(27/01/2025 – 26/04/2025)



Farmácia Moderna Aveiro

(29/05/2025 – 22/08/2025)



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

Orientador: Professora Doutora Susana Isabel Pereira Casal Vicente

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Anna Arbo

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Sofia Luzia Gonçalves Pereira

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, 09 de outubro de 2025

Ana Carolina André Nunes

Resumo

O relatório de estágio foi elaborado no âmbito da conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, constituindo parte integrante dos requisitos para a obtenção do grau de Mestre.

O estágio curricular teve uma duração total de seis meses, três dos quais decorreram no IRCCS Burlo Garofolo, em Trieste, em contexto de Farmácia Hospitalar, e os três meses subsequentes foram realizados em farmácia comunitária, na Farmácia Moderna, em Aveiro. Em ambas as vertentes, o relatório inicia-se com uma contextualização descritiva, salientando a estrutura organizacional, os serviços disponibilizados e características sociodemográficas, seguido da apresentação de três e quatro atividades, respetivamente, desenvolvidas durante o período de estágio, evidenciando a relevância do farmacêutico tanto no contexto hospitalar como no comunitário.

No âmbito hospitalar, destaca-se a análise de um caso de utilização *off-label* do antineoplásico olaparib no neuroblastoma refratário, no qual se descreve o processo, o conteúdo científico e as evidências que sustentaram a decisão terapêutica. Foi igualmente desenvolvido um estudo comparativo, específico entre géneros, de bolsas de nutrição parentérica total administradas a doentes pediátricos oncológicos, focado nas diferenças da composição nutricional.

Por fim, descreve-se a avaliação de um caso clínico associado a terapia antibiótica intravenosa em regime ambulatorio.

No contexto da Farmácia Comunitária, foi abordado o processo de monitorização contínua da pressão arterial (MAPA 48 horas) requer, nomeadamente o seu modo de funcionamento, as vantagens associadas e a sua importância. Procedeu-se, igualmente, à caracterização do processo de Preparação Individualizada de Medicamentos (PIM), destacando os requisitos normativos que regem esta prática, garantindo a sua qualidade e segurança. Foi igualmente abordado o aconselhamento farmacêutico no uso de suplementação na prevenção de recidivas de infeções urinárias. Adicionalmente, foi ministrada uma formação interna dirigida à equipa da farmácia, centrada na psoríase, contemplando a fisiopatologia da doença, as estratégias terapêuticas disponíveis e o papel do farmacêutico comunitário na gestão da mesma.

Por fim, foram desenvolvidos dois temas: o primeiro dedicado ao uso de suplementação na menopausa, abordando os mecanismos de ação, evidência clínica e segurança; e o segundo relativo à Síndrome do Intestino Irritável, explorando a sua fisiopatologia, abordagem terapêutica e implicações na prática farmacêutica.

Agradecimentos

Considera-se que as batalhas só são enfrentadas em conjunto e não de forma individual.

O meu percurso foi de início reconhecido como uma longa viagem sem rumo e de espera pelo aguardar do futuro. Rapidamente se tornou numa caminhada de boas memórias e momentos felizes, que guardarei num cantinho especial.

Agradeço a todos os docentes e não docentes da FFUP por me terem proporcionado anos de crescimento pessoal e profissional, por terem alterado os meus posicionamentos sociais e acima de tudo me darem pensamento crítico. Agradeço, em especial à Professora Dra. Susana Casal por se ter mostrado sempre disponível e me ter ajudado na realização deste relatório.

Agradeço às minhas colegas de casa, Leonor, Rafinhas e Xana por me terem dado forças e me acompanhado nas noites longas de estudo. Não foram só a minha companhia diária, como transformaram dias em meses e meses em anos, pois o tempo ao vosso lado sempre foi efêmero.

Às minhas meninas de Erasmus, que permitiram tornar a experiência internacional numa segunda casa.

Às minhas companheiras de viagem do BIP, por terem criado memórias comigo e pelo apoio em todas as peripécias enfrentadas.

À Joana por ser o meu pilar diário, que puxava por mim e tirava de mim a minha melhor versão.

À Margarida, por ter sido a minha companheira de coordenação e me ter ajudado com todas as minhas incertezas e ideias que surgiram.

Ao meu Mike, o meu conselheiro, colega de turma e luz que me guiou nesta fase final da caminhada. Com ele, a minha perceção mudou e permitiu-me o alcançar dos meus objetivos de forma mais confiante.

Agradeço ao Núcleo de Comunicação por me ter ajudado a ingressar nesta jornada de autoconhecimento, onde me soube comprometer totalmente até aos dias de hoje.

À Dra. Anna Arbo, Dra. Anna Flamingi, Dr. Davide Zanon, Dra Gilda Paternuosto por se mostrarem sempre prontos no esclarecimento de dúvidas.

À Dr^a Sofia Pereira, Dr^a Mariana Fajardo, senhor Abílio, por me mostrarem o papel do farmacêutico na sociedade e as preocupações que são necessárias ter em consideração.

Ao meu pai e ao meu irmão por me tornarem na mulher que sou hoje. Por me fazerem crescer na direção mais acertada e me criticarem, sempre que achassem ideal.

À minha mãe, que mesmo estando longe, esteve próxima das minhas conquistas e mínimas vitórias. Sempre orgulhosa do meu percurso, encheu-me o coração dia após dia, permitindo que finalizasse este percurso com um sorriso nos lábios.

À minha tia Xana, por estar sempre ao meu lado e preocupar-se com o concluir do meu percurso. Por não me deixar sozinha em nenhum momento e ser uma figura de exemplo para mim.

Aos meus avós, por me tratarem como uma filha e me darem tudo ou até mais do que podem.

À minha família por ser o meu apoio incondicional em todos os passos da minha vida.

Obrigada a todos por tudo.

“O ser humano é aquilo que a educação faz dele.”

Immanuel Kant

Índice Geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos	v
Índice de Figuras	ix
Índice de Tabelas	ix
Índice de Anexos	ix
Lista de abreviaturas, siglas e acrônimos.	x
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Hospital Pharmacy.....	1
1 - Contextualization of the curricular internship	1
2- Activities timeline and explanation	2
2.1 Pharmacy SC	2
2.2 Clinical Pharmacy.....	3
2.3 Galenical Laboratory	3
2.4 Clean Room	4
2.5. Cattinara Hospital	4
3 – Example of Developed Activities.....	4
Activity 1: <i>Off label</i> use of Olaparib on a refractory neuroblastoma in a pediatric patient	4
Activity 2: Parenteral Nutrition and the Gender Differences on oncologic pediatric patients	6
Activity 3: Clinical Case –Intravenous antibiotic outpatient therapy	8
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária	10
1-Contextualização do estágio curricular.....	10
2-Cronograma e sua explicação	11
2.1 Receção, conferência de encomendas e o respetivo armazenamento	11
2.2 Retificação de prazos de validade e de stock	12
2.3 Sistema de reservas e devoluções	12
2.4 Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos.....	12
2.5 Dispensação de medicamentos e outros produtos de saúde	12
2.6 Formações externas	13
3- Exemplo de atividades desenvolvidas.....	13
Atividade 1: Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial – Mapa 48 H	13
Atividade 2: PIM – Preparação Individualizada de Medicamentos	15
Atividade 3: Aconselhamento Farmacêutico – Infecções do trato urinário não complicadas	17
Atividade 4: Formação interna – Psoríase: Sinais Clínicos, Tratamento e Acompanhamento em Farmácia Comunitária	18
Tema 1 – Menopausa: Impactos da Deficiência Estrogénica e Estratégias de Suplementação	22
1. Introdução.....	22
2. Ciclo menstrual.....	22

3. Menopausa precoce.....	22
4. Fases da menopausa.....	23
5. Efeitos da carência estrogénica	23
Efeitos a nível cardiometabólico.....	23
Efeitos a nível do sistema nervoso.....	24
Efeitos a nível geniturinário.....	25
Efeitos a nível do Metabolismo Ósseo.....	25
Efeitos a nível do Ciclo do Sono	26
Efeitos a nível Gastrointestinal	26
6. Suplementação.....	26
6.1. Vitaminas.....	27
6.2. Minerais.....	29
6.3. Probióticos.....	30
6.4. Melatonina e os seus cofatores enzimáticos	30
6.5. Ácidos Gordos Essenciais.....	31
6.6. Fitoterápicos	31
Tema 2 – Síndrome do Intestino Irritável: Fisiopatologia, Diagnóstico e Abordagem Terapêutica	33
Introdução.....	33
Diagnóstico.....	33
Fisiopatologia.....	33
1.1. Disbiose intestinal.....	33
1.2. Alteração no metabolismo dos Ácidos biliares.....	34
1.3. Alterações do Eixo Intestino-Cérebro.....	34
1.4. Disfunção do Sistema Imunitário	34
1.5. Modelo biopsicossocial	35
Tratamento	36
1.1. Intervenção Dietética	36
1.2. Probióticos e Simbióticos	37
1.3. Neuromoduladores.....	37
1.4. Subtipo Diarreia.....	38
1.5. Subtipo Obstipação.....	40
1.6. Dor abdominal e Distensão.....	41
Conclusão global.....	44
Bibliografia	45

Índice de Figuras

Figura 1. Gráficos representativos dos perfis <i>dipper</i> . Retirado e Adaptado de ^[35]	15
Figura 2. Representação esquemática do metabolismo das isoflavonas e formação de S-Equol. Adaptado de ^[104]	32
Figura 3. Esquema representativo da ativação imunológica na SII. Retirado e Adaptado de ^[122]	35

Índice de Tabelas

Table 1. Activities developed during the internship in Hospital Pharmacy	2
Tabela 2. Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio curricular em Farmácia Comunitária	11

Índice de Anexos

Anexos.....	65
Anexo 1. Gráfico modelo de cálculo da Queda da Pressão Arterial Sistólica ^[3]	65
Anexo 2. Imagens representativas do equipamento utilizado para a realização do teste de detecção de infecção urinária.....	65
Anexo 3. Esquema representativo dos produtos disponíveis na farmácia para prevenção de infecções urinárias.	66
Anexo 4. Formação interna realizada à Farmácia para avaliar a Intervenção do Farmacêutico na Psoríase e os Tratamentos Disponíveis	69

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

ALA – Ácido Alfa Linolénico

AMH – Hormona Anti-Mulleriana

ATM – Ataxia-Telangiectasia mutated

AT1R – Recetor da Angiotensina II Tipo 1

BER – Base Excision Repair

DAG - Diacilglicerol

DHA - Ácido docosa-hexaenoico

DMO - Densidade mineral óssea

EAA- Essential amino acids

EPA - Ácido eicosapentaenoico

FODMAPs - Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols.

FSH – Hormona Folículo-Estimulante

FXR – Recetor Farnesoide X

GnRH – Hormona libertadora de gonadotrofinas

HPA – Eixo hipotálamo–hipófise–adrenal

HRR - Homologous recombination repair

IP₃ - Inositol trifosfato

LH – Hormona Luteinizante

MAO – Monoamina Oxidase

MAPA - Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial

MLCK – Miosina quinase de cadeia leve

NMDA- N-metil-D-aspartato

NPN- National Pharmacovigilance Network

OPAT – Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy

OPG - Osteoprotegerina

PARP – Poly-ADP ribose polymerase

PBPs - Penicillin-binding proteins

SAA - Selective amino acids

SIBO – Small Intestinal Bacterial Overgrowth

SII – Síndrome do Intestino Irritável

TDM – Therapeutic Drug Monitoring

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Hospital Pharmacy

1 - Contextualization of the curricular internship

I began my curricular internship as part of the Erasmus⁺ program in Trieste, a small city in northern Italy located between the Adriatic coast and the Slovenian border. During my stay, I was able to appreciate the city's unique cultural influences, shaped by both Slovenian traditions and its Austro-Hungarian heritage.

My internship took place at the IRCCS Burlo Garofolo Hospital, from January 27th to April 26th. The IRCCS Burlo Garofolo (Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico) is a renowned research and healthcare institute specialized in the study, prevention and treatment of pediatric and maternal health conditions.

The institute is divided into eight different buildings, although I had the opportunity to become familiar with only two of them:

- Building B (Hospital): This building has five floors:
 - The first floor houses the pediatric emergency department and the hospital pharmacy.
 - The second floor contains the administrative department, the laboratory for galenic preparations, the clean room, and the robotic system used for preparing medicines for oncological patients and parenteral therapies.
 - The third floor is dedicated to the Department of Surgery.
 - The fourth floor is the Department of Pediatric Medicine.
 - The fifth floor hosts the Department of Gynecology and Obstetrics. ^[1]
- Building C (Research Laboratories) - this facility provides diagnostic services for pediatric patients, drawing on expertise in various fields such as genetics, oncology, immunology, and neurology. It also contains the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacogenetics, where therapeutic drug monitoring (TDM) is applied to personalize treatments, particularly for drugs with a narrow therapeutic index. ^[1]

The Pharmacy Department is highly structured but faces challenges due to its limited multidisciplinary staff. The team consists of the Director of Pharmacy, Dr. Anna Arbo, who also served as my mentor throughout the internship, four pharmacist managers, three

technicians, three interns, one health researcher and two professional healthcare research collaborators.

2- Activities timeline and explanation

The following table describes the activities carried out during the hospital pharmacy internship period, organized by hospital divisions and respective months.

Table 1 – Activities developed during the internship in Hospital Pharmacy

Local		Activities	January	February	March	April
Pharmacy SC	Pharmacy	Reception and stock management	✓	✓	✓	✓
		Personalized distribution	✓	✓		
		Pharmacovigilance		✓	✓	✓
		Research on off-label cases	✓	✓	✓	✓
	Galenic Laboratory	Non-sterile Galenic Preparations			✓	
	Clean Room	Parenteral Nutrition and Sterile Preparations		✓	✓	
Clinical Pharmacy – Research building		Pharmacology and Pharmacogenetics (TDM)		✓		
Cattinara Hospital		Radiopharmacy				✓

2.1 Pharmacy

During the first weeks of internship, I was introduced to the hospital's specialized distribution system, considering the prescriptions of each patient and the process by the request was made.

After receiving the orders and evaluating the stock management, it was necessary to check the expiration dates and the corresponding outputs of each product.

The prescriptions could be for first cycle, when it refers to the initial supply of medicines provided directly by the hospital pharmacy when a patient is discharged after hospitalization. Direct distribution prescriptions, when it is referred to medicines that are supplied directly to patients, even for outpatient or chronic treatments. Finally, hospital use only prescriptions, when the patient's therapy requires special monitoring and administration by healthcare professionals, or is too complex for outpatient management. ^[1]

Some of these medicines may be supplied under specific Italian legal provisions, such as: off-label use, when the medicine is prescribed outside the terms of its marketing authorization due to a different indication, age, dose or route of administration; Law 648/1996, which allows the reimbursement of medicines without marketing authorization in Italy but authorized in other countries or still under clinical trials but with its safety and efficacy well supported by scientific evidence and Law 326/2003, Fund 5% provides a special fund that finances access to certain medicines outside standard reimbursement pathways for rare diseases or compassionate use. ^{[1][2]}

In this department, I also had the opportunity to learn about the role of pharmacists in pharmacovigilance. The aim is to identify, understand, and prevent adverse effects or drug-related problems, to ensure a favorable benefit–risk for the population. The Adverse Drug Reaction reports can be submitted by pharmacists or patients, and they are validated and entered in the National Pharmacovigilance Network (NPN) and then the data is available to AIFA (national authority) and EMA’s EudraVigilance system. ^[3]

2.2 Clinical Pharmacy

In February I saw the Therapeutic Drug Monitoring, which consists of measurement of drug concentrations in patient’s blood to ensure that the levels remain within a therapeutic range. It is more useful for drugs with a narrow therapeutic index, with high pharmacokinetic variability or in patients with renal or hepatic impairment. ^[1]

Concerning the analytical aspect, biological samples (serum, plasma, or whole blood, depending on the drug under investigation) were collected once the pharmacokinetic steady state had been reached. The timing of sampling (trough, peak, or fixed post-dose) depended on the drug’s pharmacokinetics or the clinical objective of monitoring. Chromatographic methodologies represented the analytical strategy of choice, due to their high sensitivity, specificity, and versatility.

In addition to the monitoring of plasma drug concentrations, the process requires clinical integration of results with patient information such as age, comorbidities, genetic profile, and potential drug interactions. This approach enables the personalization of therapy. ^[1]

2.3. Galenical Laboratory

The galenical laboratory is dedicated to the production of non-sterile galenic preparations. Its work focuses particularly on orphan drugs and customized formulations tailored to patients, with special attention to pediatric needs.

The laboratory has a semi-automatic capsule-filling machine. This equipment enables the production of up to 300 personalized capsules simultaneously, meeting the needs of young patients, including those with rare diseases. ^[1]

2.4 Clean Room

The clean room is used for producing sterile preparations for pediatric oncology patients and for compounding parenteral nutrition solutions for neonates. The airflow is laminar, and positive pressure is maintained to prevent entry of unfiltered air. There are strict rules for gowning and hygiene procedures, for example sterile coveralls, masks, gloves and overshoes. ^[1]

2.5. Cattinara Hospital

In April, I had the opportunity to go to a university hospital (Cattinara) involved in patient care and international clinical trials. I observed the processes involved in radiopharmaceutical preparation, including the quality assurance procedures, as well as the complexity of the strict safety, hygiene, and regulatory standards that this specialized field acquires.

3 – Example of Developed Activities

Activity 1: *Off label* use of olaparib on a refractory neuroblastoma in a pediatric patient

Introduction: During the period I was at the hospital pharmacy, there was an *off-label* request of Olaparib for a pediatric patient with refractory neuroblastoma.

Context: In Italy, for a drug therapy with authorized commercialization by AIFA, but for a different indication, age, dose or route of administration than what is established, the patients can have free access to a drug therapy when requested by a doctor. - *off label* ^[2]

Procedure: The pharmacist receives an *off label* request followed by a form from the prescribing doctor, where at the start the patient is identified, his medical history is presented, including the previous therapies that weren't effective, then the requested medicine is introduced and the respective treatment plan (expected duration of the treatment and the dispensing regimen).

Following that, it is indicated the type of request and the justification for the *off label* use with a document attached with studies references supporting the decision and ensuring reliability in choosing the treatment.

In the final, there is a declaration of the patient's informed consent about the *off label* use, its risks and benefits and the possible alternative treatments.

Case: Olaparib is an antineoplastic agent and inhibits the human enzymes poly-ADP ribose polymerases (PARP-1, PARP-2 and PARP-3), interfering with the Base Excision Repair (BER) pathway. It is used in targeted therapy, and it is commonly indicated for ovarian cancer, breast cancer, prostate cancer, pancreatic cancer (BRCA mutations).^[4]

Inhibition of the BER pathway by olaparib leads to the accumulation of unrepaired single strand breaks and formation of damaging double-strand breaks (DSBs), which can remain unrepaired and leading to genomic instability and apoptotic cell death. In normal cells, the homologous recombination repair (HRR) pathway repairs the DNA DSBs.^[4]

In this case, the patient with refractory neuroblastoma, an extracranial solid tumor with a generally poor prognosis, initially underwent NB-AR-01 protocol. This protocol consists in chemotherapy followed by surgery, autologous stem cell transplantation, radiotherapy and finally targeted therapy (immunotherapy with anti-GD2 monoclonal antibodies + retinoic acid). Anti-GD2 antibodies are monoclonal antibodies that target GD2, a disialoganglioside (a glycolipid), highly expressed in neuroblastoma cells.^{[4][5][6]}

He experienced a late systemic relapse and underwent six cycles of chemotherapy with TEMIRI (temozolomide and irinotecan). The treatment resulted in a partial response and disease stabilization.^[7]

Genetic analysis of the tumor revealed mutations in the *ataxia-telangiectasia mutated* (ATM) gene, a gene which plays a critical role in the HRR pathway, responsible for the repair of DNA double-strand breaks. Loss-of-function mutations in ATM impair DNA damage response signaling, leading to genomic instability and an increased susceptibility to oncogenesis.^[8]

Given that olaparib has demonstrated clinical efficacy in tumors with HRR deficiencies, including those with BRCA1/2 and ATM mutations, it was proposed to initiate a six-month course of therapy with olaparib. This therapeutic approach is supported by recent evidence in the literature and aligns with current advances in the treatment of HRR-deficient tumors.^{[9][10][11]}

Conclusion: The hospital pharmacist has an important role in the evaluation and management of *off-label* drug requests. The verification in compliance with regulatory requirements, the analysis of the supporting scientific evidence, and the validation of the dosage and toxicity monitoring are required to guarantee the patients' safety.

It is important to be the bridge that maintains communication between prescribers, hospital management, and the pharmacy service, to ensure the decisions are evidence-based, legally conformed, and aligned with patient-centered care.

Activity 2: Parenteral Nutrition and the Gender Differences in oncologic pediatric patients

Introduction: When I had the opportunity to enter the clean room and observe the preparation of total parenteral nutrition (TPN) bags for the pediatric oncology department, they told me to verify if there were significant differences in the composition of the nutrients between genders. This prompted me to conduct further research and read a study developed in the hospital to gain a deeper understanding and awareness of the subject.

Context: Parenteral Nutrition (PN) is a method of providing nutritional support intravenously, thereby bypassing the digestive system. It is used in both pediatric and adult populations when oral or enteral nutrition is not tolerated or contraindicated. ^[12]

Parenteral nutrition can be classified as either partial or total, depending on the patient's ability to absorb nutrients and process food. Furthermore, it is categorized into two main types: Central Parenteral Nutrition (CPN), administered through a central vein, this method allows the delivery of higher concentrations of nutrients. The administration of solutions is not limited by pH, osmolarity or volume and Peripheral Parenteral Nutrition (PPN), administered through smaller peripheral veins. This method is generally used for short-term support and can only tolerate up to 900 mOsm. ^{[12][13]}

PN typically is composed of macronutrients, aminoacids to support protein synthesis, glucose as the primary carbohydrate source, and lipid emulsions for essential fatty acids and caloric provision—as well as micronutrients, including electrolytes, vitamins, and trace elements required for metabolic and physiological homeostasis. ^[13]

Two main systems are used in PN administration:

- All-in-one system, where all macronutrients and micronutrients are combined in a single admixture. It offers ease of administration and reduces the risk of contamination; however, its stability is limited.
- The two-in-one system, where aminoacids and glucose are provided together with micronutrients in a single bag, while lipids are administered separately. Although this system allows for longer stability, it requires multiple infusions and additional handling. ^[14]

The most common complications associated with TPN include catheter-related infections, metabolic disturbances such as hyperglycemia due to reduced venous glucose tolerance, refeeding syndrome, serum electrolyte imbalances, and venous thrombosis resulting from prolonged limb immobilization. ^[15]

At Burlo Garofolo Hospital, TPN is most administered to pediatric oncology patients who experience chemotherapy-induced oral feeding intolerance, mucositis or complications following hematopoietic stem cell transplantation that result in intestinal failure. ^[16]

It was conducted a single-center retrospective cohort observational study at the pediatric Oncohematology to see if exist any sex differences in the nutritional needs of oncological pediatric patients, who receives TPN and in the TPN-related complications. ^[16]

Two formulations were utilized: one containing essential amino acids (EAA), administered to patients with renal impairment due to the absence of arginine in its composition and to avoid renal overload; and another containing selective amino acids (SAA), which was more frequently employed in patients with severe liver dysfunction, due to its composition in branched chain amino acids (leucine, isoleucine and valine), which are mainly metabolized in the muscle. ^{[16][17][18]}

It was observed that female patients received a higher daily intake of phosphate supplementation compared to the males. ^[16] Phosphate is a fundamental constituent of adenosine triphosphate (ATP), indispensable for both aerobic and anaerobic energy metabolism. It contributes to bone and dental mineralization and is essential for the regulation of muscular contraction as well as neurological function. ^[19] Moreover, phosphate homeostasis is modulated by hormonal regulation, particularly via vitamin D. Notably, sex-specific variability has been observed, with women exhibiting higher expression of the vitamin D receptor (VDR), upregulated by estrogen, as well as elevated activity of the vitamin D-activating enzyme CYP27B1. ^[20] These factors, in addition to the demands of growth and skeletal development, contribute to the increased phosphate requirements observed in female patients. ^[21] Monitoring hypophosphatemia and hypocalcemia is essential during phosphate supplementation, as fluctuations in serum phosphate levels can exert negative feedback on parathyroid gland function and therefore affect calcium homeostasis. ^[19]

Secondly, liver injury was identified as the most frequent complication. Male patients were more commonly affected by hypertriglyceridemia and cholestasis, conditions that are interrelated. ^[16] This observation may be explained by hormonal influences, estrogen has been shown to upregulate lipid metabolism pathways, in part by counteracting the suppression of lipoprotein lipase gene transcription in the skeletal muscle, enhancing the utilization of lipids as an energy substrate. ^{[22][23][24]}

Conclusion: The pharmacist plays a critical role in the preparation, storage, and dispensing of parenteral nutrition admixtures, ensuring solution compatibility, preventing contamination, and monitoring stability.

This study highlights the main differences between genders in nutritional needs and complications associated with total parenteral nutrition in the pediatric oncologic population. Further research involving larger cohorts is warranted to validate these findings and to establish more robust conclusions that can guide clinical practice.

Activity 3: Clinical Case - Intravenous antibiotic outpatient therapy

Introduction: During my time in the galenic laboratory, I reviewed a clinical case involving a patient who required continuation of antibiotic therapy at home. I analyzed the case to identify and understand the main considerations relevant to the patient's treatment.

Context: The clinical case described a patient with type 1 diabetes mellitus, admitted for community-acquired bacterial pneumonia. The patient was presented with persistent fever ($>38,5^{\circ}\text{C}$), productive cough and chest pain. Diagnostic tests confirmed leukocytosis, elevated inflammatory markers (C-reactive protein and sedimentation rate) and radiological findings consistent with right lower lobe pneumonia, probably caused by *Pseudomonas aeruginosa*. Treatment with intravenous ceftazidime 1200 mg/24h, antipyretics (paracetamol 250 mg), and supportive care led to clinical improvement within 48 hours. [25] Ceftazidime is a third-generation cephalosporin antibiotic with broad-spectrum activity against Gram-negative bacteria, including *Pseudomonas aeruginosa*. It has been widely used against respiratory infections; febrile neutropenia and it is mainly used for hospital-acquired pneumonia. [26] The chemical structure of the antibiotic confers stability against β -lactamases, while its mechanism of action involves the inhibition of penicillin-binding proteins (PBPs), enzymes involved in bacterial cell wall synthesis. [26][27]

The patient was discharged to continue intravenous antibiotic therapy at home, with close clinical and radiological follow-up and as is well recognized, elastomeric infusion pumps are effective devices for the ambulatory administration of antimicrobial agents in longer infusion periods. In this context, drug stability is a critical parameter to ensure accurate and sustained delivery throughout the infusion period. [28][29]

A timetable was provided, detailing the various antimicrobial agents, their respective concentrations, the type of elastomeric device material used, the chosen diluent, recommended storage temperatures, as well as the physical and chemical stability of each preparation, along with the corresponding level of supporting evidence. It was provided also

two elastomeric pumps, one with polyisoprene material (FOLFUSOR/BAXTER) ^[30] and another with silicone material (EASYPUMP/BRAUN).^[31]

Both elastomeric infusion pumps operate at an identical flow rate of 10 mL/hour and for volumes up to 240 ml. Therefore, to achieve the target dose of 1200 mg over a 24-hour period, it was necessary to calculate the appropriate antibiotic concentration.

10 ml ----- 1 h

x ml ----- 24 h

x = 240 ml

1200 mg/ 240 ml = **5 mg/ml**

Among the three materials most used in the composition of elastomeric infusion pumps—polyisoprene, latex, and silicone. Latex is generally avoided due to its association with allergic reactions and limited long-term stability.

Silicone, an inorganic polymer, offers excellent chemical resistance, along with superior stability over time and across temperature variations, making it highly suitable for continuous infusion systems. Polyisoprene, a synthetic polymer, is characterized by greater flexibility and elasticity, closely mimicking the mechanical properties of natural rubber and resistance to higher temperatures. ^[32]

Based on the data provided in the referenced table and the calculated concentration, the material used in this case is silicone, and the preferred diluent is 0.9% sodium chloride, selected for its chemical compatibility, physicochemical stability, and isotonic properties. The prepared ceftazidime elastomeric pump solution should be stored refrigerated at **4°C** to maintain stability for up to **4 days**. For administration, the elastomeric pump is kept at **23 ± 2 °C**, which preserves the antimicrobial integrity during the 24-hour continuous infusion. ^[31]

Conclusion: The hospital pharmacist has an essential role in the technical preparation and dispensing of intravenous medications, to assure dose optimization, stability assessment, prevention of drug incompatibilities, and assurance of aseptic conditions.

Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy (OPAT) is an effective and safe strategy for treating serious infections allowing patients to receive high-quality care at home. This helps to reduce the stay at the hospital, minimizes the risk of hospital-acquired infections and improves patients' quality of life.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

Para finalizar o meu percurso académico no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, estagiei durante 3 meses na Farmácia Moderna, em Aveiro perfazendo o horário de 40h semanais sob orientação da Dra. Sofia Gonçalves.

A Farmácia Moderna situa-se na zona central da cidade, o que lhe confere uma vantagem a nível de afluência, atendendo maioritariamente aos pedidos da população idosa, que procura os serviços farmacêuticos na dispensação da sua medicação habitual.

A farmácia é também comumente frequentada pelos turistas, que dada a época balnear em que decorreu o estágio e a preocupação com o bem-estar pessoal durante os meses de verão procuram frequentemente a farmácia.

A farmácia Moderna é constituída por três balcões de atendimento, um gabinete de atendimento ao público, um armazém, onde se rececionam as encomendas e estão armazenados os produtos em excesso e um laboratório, que respeita a Deliberação n.º1502/2014, de 3 de julho, do INFARMED. ^[33]

No gabinete de atendimento ao público, a farmácia disponibiliza diversos serviços farmacêuticos, nomeadamente a monitorização de parâmetros bioquímicos (glicémia capilar, colesterol total, triglicérideos, ácido úrico, oximetria e vitamina D), a determinação de parâmetros antropométricos, bem como a realização de testes de deteção de infeção urinária. Adicionalmente, são prestados outros serviços de prevenção e tratamento do pé diabético, consultas de nutrição e exames complementares de diagnóstico, como ecografias. A farmácia assegura ainda a administração de vacinas e medicamentos injetáveis, programas de acompanhamento na cessação tabágica, a entrega de medicamentos ao domicílio e a realização do MAPA 48h (monitorização ambulatória da pressão arterial) como estratégia de prevenção e controlo do risco cardiovascular.

O sistema informático utilizado pela Farmácia Moderna é o 4DigitalCare, que se caracteriza por ser um sistema prático e fácil de compreender o seu manuseamento. Este permite à equipa da farmácia a realização de atendimentos, gerir reservas, processar encomendas, efetuar devoluções, controlar as validades e ter acesso em tempo real ao stock disponível.

Relativamente aos recursos humanos, a equipa é constituída por 3 farmacêuticos e um técnico de farmácia. A direção técnica pertence ao Dr. Fernando Bastos. O acompanhamento da equipa permitiu-me alargar o meu conhecimento em diversas áreas, mostrando-se sempre disponíveis para esclarecer dúvidas, permitindo o meu progresso a nível profissional.

2-Cronograma e sua explicação

A tabela apresentada abaixo descreve, de forma organizada por meses, as atividades desenvolvidas durante o estágio em Farmácia Comunitária.

Tabela 2- Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio curricular em Farmácia Comunitária

Atividades	Maio	Junho	Julho	Agosto
Receção, conferência de encomendas e o respetivo armazenamento	✓	✓	✓	✓
Retificação de prazos de validade e de stock	✓	✓	✓	✓
Sistema de reservas, devoluções	✓	✓	✓	✓
Dispensação e aconselhamento de MSRM, MNSRM e outros produtos de saúde		✓	✓	✓
Atendimento autónomo			✓	✓
Determinação de parâmetros bioquímicos, biofísicos e MAPA 48 h		✓	✓	✓
Formações externas		✓	✓	✓

2.1 Receção, conferência de encomendas e o respetivo armazenamento

Para melhor adaptação e conhecimento da estrutura e organização da farmácia, durante as três primeiras semanas fiquei encarregue de rececionar as encomendas de carácter direto, que são geradas automaticamente propostas pelo Sistema Informático, sujeitas a validação pelo profissional de saúde. O sistema tem em consideração os stocks máximo e mínimo presentes na ficha do produto, estas eram realizadas duas vezes por dia: uma durante o período de almoço e outra no horário de encerramento. Igualmente tive oportunidade de entrar em contacto com encomendas instantâneas, que contêm menor número de produtos e normalmente efetuadas aquando do atendimento ao público por não se encontrarem disponíveis em stock e “via verde”, sendo constituídas por produtos em rutura ou de difícil aquisição, como o Forxiga®, Trajenta®. Posteriormente armazenava os produtos no respetivo local, tendo em conta a reposição dos produtos em falta nas gavetas deslizantes e prateleiras.

Durante o estágio, deparei-me com produtos que apresentavam condições especiais de armazenamento, como os produtos de frio, que têm de permanecer entre os 2 e os 8°C e os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, que necessitam de ser armazenados num local devidamente supervisionado. Relativamente aos restantes produtos permanecem armazenados à temperatura ambiente de acordo com a sua forma farmacêutica

(comprimidos, cápsulas, saquetas, soluções cutâneas, orais, auriculares, injetáveis, etc.) e organizados por ordem alfabética de acordo com o seu nome comercial ou Denominação Comum Internacional.

2.2 Retificação de prazos de validade e de stock

Durante o meu período de estágio, efetuei ocasionalmente a verificação dos prazos de validade, de modo a certificar se haveria produtos próximos de terminar o seu prazo. Para o processo ser possível, era elaborada uma lista com os produtos com validade a expirar correspondentes ao período escolhido pelo profissional. Os produtos, que possuíam o período próximo do fim de validade eram colocados numa prateleira própria para serem prioritariamente dispensados. Em alguns casos era necessário devolver ao fornecedor.

Para garantir que a informação contida no sistema informático relativamente ao stock estivesse devidamente atualizada, era realizada a verificação do stock disponível de forma manual a partir de uma lista obtida. A gestão do stock disponível tem em consideração a procura do produto pelo utente (sazonalidade) e o espaço de armazenamento, permitindo assim o bom funcionamento da farmácia.

2.3 Sistema de reservas e devoluções

No caso de um produto se encontrar danificado, com validade curta ou fora de prazo, não ser o produto requerido ou até quando existe uma recolha de lotes por defeito é realizada uma devolução ao fornecedor, que pode ser aceite e o produto ser substituído ou ser emitida uma nota de crédito.

2.4 Determinação de parâmetros bioquímicos, biofísicos e MAPA 48h

Durante o período de estágio tive a oportunidade de realizar a medição da pressão arterial, glicemia, colesterol e de assistir à realização de um teste de infeção urinária, que permite detetar a presença de nitritos, leucócitos, proteínas e avaliar o pH da urina, entre outros parâmetros.

2.5 Dispensação e aconselhamento de MSRM, MNSRM e outros produtos de saúde

Durante o primeiro mês de estágio, tive a oportunidade de acompanhar o atendimento ao público, dando especial atenção aos aspetos mais relevantes e às principais questões colocadas por cada utente.

A Farmácia Moderna dispõe de uma secção dedicada à homeopatia, o que me possibilitou adquirir formação adicional relativamente às substâncias utilizadas, às suas principais indicações e às contraindicações associadas.

2.6. Formações externas

Durante o período de estágio, participei em diversas formações externas nas áreas de suplementação alimentar (Vitaceutics), proteção solar e cuidados capilares (Cantabria Labs), saúde da mulher (Bioactivo) e nutrição infantil (Nutribén). Estas formações contribuíram significativamente para o aprofundamento dos meus conhecimentos, permitindo-me orientar o meu aconselhamento profissional de forma mais fundamentada, segura e credível.

3- Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial – Mapa 48 h

Introdução: A monitorização da pressão arterial constitui uma intervenção essencial no âmbito dos serviços farmacêuticos, permitindo a deteção precoce da hipertensão arterial. Trata-se de uma patologia frequentemente assintomática nas fases iniciais, mas reconhecida como um dos principais fatores de risco cardiovascular. Este procedimento possibilita ainda a avaliação da efetividade e da adesão à terapêutica anti hipertensora.

A pressão arterial pode ser monitorizada nos gabinetes farmacêuticos, médicos e de outros profissionais de saúde, devendo o utente permanecer sentado durante pelo menos cinco minutos antes da medição, sem ter consumido cafeína ou tabaco. Pode ser monitorizada a nível domiciliário com equipamento previamente validado.

Para além desse método de medição, existe um único método que permite monitorizar de modo contínuo a pressão arterial durante o dia e durante o sono, denominado Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial (MAPA).^[34]

A realização do MAPA é efetuada mediante prescrição médica, sendo frequentemente conduzida em farmácias devido à sua maior acessibilidade, à disponibilidade de dispositivos validados e do software necessário para o processamento dos dados. Apresenta de igual modo vantagens a nível económico e organizacional, uma vez que a execução do MAPA em farmácias contribui para a redução de custos e para uma maior eficiência do sistema de saúde.

A monitorização da pressão arterial durante o período noturno proporciona informações complementares às obtidas durante o dia, uma vez que não é influenciada pelas atividades físicas diurnas. A sua relevância clínica decorre do facto de que, durante o sono, ocorre uma redução fisiológica da pressão arterial sistólica (PAS) em relação aos valores diurnos. Este fenómeno, denominado *dipping*, reflete a predominância da atividade parassimpática em relação à atividade simpática.^{[34][35]}

A alteração nessa redução fisiológica pode levar a uma maior propensão para o desenvolvimento de Doenças Cardiovasculares, como o Acidente Vascular Cerebral. [34][35] Na Farmácia Moderna é realizado o MAPA Cardiovascular, com requisitos específicos que permite a exclusão da hipertensão de bata branca e identificação de outros tipos de hipertensão. Também é realizado o MAPA Obstétrico, que permite identificar mais precocemente o risco de HTA gestacional e pré-eclampsia nas gestantes. Durante o meu período de estágio tive a oportunidade de acompanhar todo o processo que o MAPA requer.

Desenvolvimento: A monitorização da pressão arterial durante 48 horas consecutivas é realizada através do software CAT&D, que apresenta vantagens comparativamente ao MAPA de 24 horas. No MAPA 48 h a medição é realizada de hora em hora, enquanto no de 24 h de 30 minutos em 30 minutos e permite avaliar uma maior variação de dados, apresentando assim uma maior confiabilidade e reprodutibilidade dos resultados. [35][36]

A medição é efetuada através de um dispositivo colocado à volta da cintura, ligado a uma manga insuflável posicionada no braço e que acompanha o utente durante as 48 h estipuladas.

Concluído o período de monitorização, o utente retorna à farmácia para a recolha e análise de dados. De seguida, é realizado um questionário, que inclui informações relativamente a dados pessoais e antropométricos, fatores que influenciam o prognóstico, antecedentes de doença cardiovascular, consumo de tabaco e álcool e o uso de medicação concomitante, como antidiabéticos ou contraceptivos orais.

Posteriormente, é elaborado um relatório, que resume os resultados obtidos e indica os valores médios obtidos da PA em vigília e no sono, o padrão *dipping* e a probabilidade de ocorrer um evento CV fatal e não fatal nos próximos 5 e 10 anos. [35]

No que se refere ao Mapa Obstétrico, o médico recomenda a sua primeira realização antes da 16ª semana de gestação com repetições subsequentes a cada 3 meses. [35] A metodologia de medição é a mesma que a convencional. Contudo, aquando da recolha de dados, o questionário aplicado contempla informações adicionais, nomeadamente o número de partos e cesarianas, a presença de complicações gestacionais, bem como a existência de antecedentes familiares de pré-eclampsia. [35]

Para o médico promover o diagnóstico verdadeiro de Hipertensão utiliza-se a média de PAS durante o sono e a descida média relativa da PAS do período diurno para noturno, denominado de padrão *dipping*. [35]

Padrão *Dipping*: Considera-se um perfil *dipper* normal quando a PAS apresenta uma variação entre 10% e 20% em relação aos níveis diurnos. Quando essa redução é menor que 10%, estamos perante um perfil não *dipper*, o qual está associado ao aumento do risco cardiovascular, que surge da disfunção endotelial e aumento da rigidez arterial.

Além disso, no perfil *riser*, caracterizado por um aumento da PAS durante o sono, está fortemente relacionado com a ocorrência de eventos cardiovasculares. [34] [35]

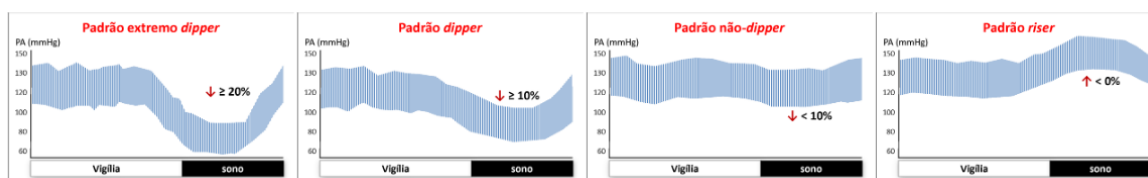


Figura 1 – Gráficos representativos dos perfis *dipper* [35]

No relatório, já fornecido pelo sistema, o cálculo da queda de PAS é realizado a partir de uma fórmula, que é usada para elaborar o gráfico servido de exemplo, representado no **anexo 1**.

Conclusão: O MAPA 48h é um método que permite a análise da pressão arterial mais detalhada e que tem em conta as variações circadianas da mesma.

O farmacêutico desempenha um papel fundamental no aconselhamento ao utente, na instrução quanto à correta utilização do dispositivo e na interpretação preliminar dos dados obtidos. Este acompanhamento contribui para a adesão à monitorização e para a fiabilidade dos resultados. Por ser um local de proximidade e ser facilmente acessível, a farmácia comunitária apresenta-se como ponto de contacto entre o utente e o médico. O médico posteriormente analisará os resultados recebidos detalhados para orientar o diagnóstico, ajustar a terapêutica anti hipertensora e planear estratégias individualizadas de prevenção do risco cardiovascular.

Atividade 2: PIM – Preparação Individualizada de Medicamentos

Introdução: A Preparação Individualizada de Medicamentos define-se como o processo executado por um farmacêutico, que permite a organização das formas farmacêuticas sólidas orais, promovendo à adesão, efetividade e segurança do tratamento, de modo a evitar problemas relacionados com os medicamentos (PRMs). Este processo é recomendado a pessoas que apresentem debilidades físicas, dificuldades cognitivas ou apresentem regimes terapêuticos mais elaborados.

Somente são aceites os medicamentos que mantêm a sua estabilidade durante todo o período de acondicionamento na caixa dispensadora. [37]

Desenvolvimento: Durante o período de estágio na Farmácia Moderna, tive a oportunidade de colaborar no serviço de Preparação Individualizada da Medicação (PIM). Este serviço era realizado às segundas, terças e quartas-feiras, para preparar a medicação destinada a uma instituição de apoio a idosos, sendo posteriormente recolhida pela enfermeira responsável às quintas-feiras. Aquando da entrega dos dispositivos, a informação é partilhada com a mesma, referente à forma como é realizada a toma.

Para o efeito, a farmácia moderna dispunha de uma área dedicada ao armazenamento e conservação dos medicamentos prescritos, devidamente acondicionados em caixas identificadas com os dados de cada utente. Do mesmo modo, cada utente possuía uma pasta individual contendo as respetivas prescrições médicas, cuja renovação podia ser solicitada através do envio de um e-mail ao médico.

Para complementar, a farmácia dispunha de uma área de preparação, concebida para assegurar o cumprimento rigoroso das normas. Neste espaço, as condições de temperatura e humidade eram monitorizadas e controladas, de forma a preservar a qualidade, estabilidade e integridade dos medicamentos durante todo o processo.

O processo requer a retirada do medicamento do seu acondicionamento primário para os dispositivos de acondicionamento descartáveis. Normalmente refere-se a uma semana de tratamento, excetuando situações pontuais. É necessário etiquetar e selar o respetivo dispositivo com as informações do utente e a respetiva toma e posologia.

Relativamente a casos especiais, todos os medicamentos higroscópicos, dando como exemplo as formas orodispersíveis, sublinguais ou efervescentes podem ser acondicionados nesse dispositivo, se permanecerem dentro do blister original. [37]

Numa das preparações foi detetado um PRM do tipo 5 (Insegurança Não Quantitativa), pelo facto de haver uma toma concomitante de furosemida com risperidona numa utente diagnosticada com demência. Esta associação pode levar a um aumento da incidência de mortalidade em idosos com demência, devido ao risco de desidratação, alterações nas concentrações de eletrólitos e disfunção renal. [38][39]

Conclusão: O farmacêutico desempenha um papel fundamental neste processo, sendo responsável pela análise das posologias dispensadas, verificação de eventuais interações medicamentosas, validação de alterações terapêuticas validadas pelo médico e garantindo, assim, a correta preparação e segurança do tratamento farmacológico de cada utente.

A sua realização requer, contudo, um rigoroso cumprimento de boas práticas de preparação, tendo em consideração que as características físico-químicas dos fármacos, as condições de armazenamento, interações medicamentosas e estabilidade das formulações, têm de estar de

acordo com o que está descrito na norma nº 30-NGE-00-010-02 publicada pela Ordem dos Farmacêuticos. [37]

Atividade 3: Aconselhamento Farmacêutico – Infecções do trato urinário não complicadas

Introdução: No decurso do estágio, observei diversos casos de utentes do sexo feminino que recorreram aos serviços farmacêuticos com queixas sugestivas de infeção urinária (dor na região lombar e ardor). As utentes afirmavam que apresentavam infeção urinária presumida, sem que tivesse sido realizado previamente qualquer teste de confirmação. Face a essa situação, de modo a confirmar a suspeita, propus às utentes a realização do teste rápido de deteção de infeção urinária para orientar adequadamente a intervenção farmacêutica.

Desenvolvimento: As infeções do trato urinário recorrentes são definidas pela ocorrência de três episódios em um período de 12 meses ou dois episódios em seis meses. Frequentemente requerem o uso repetido de antibióticos, sendo a *Escherichia coli* o agente etiológico mais prevalente, identificada em aproximadamente 74% dos casos de infeções urinárias não complicadas. [8] Esse uso contínuo de antibióticos está associado ao aumento progressivo da resistência bacteriana, especialmente em relação aos antibióticos mais comumente prescritos.

Num estudo transversal realizado na Alemanha entre 2019 e 2021, foram determinadas as taxas de resistência aos antibióticos mais frequentemente prescritos para o tratamento das infeções urinárias recorrentes, destacando-se o sulfametoxazol-trimetoprim (22%), a fosfomicina (10,5%) e a nitrofurantoína (5,7%). [40][41] Perante tal situação, é fundamental conferir a devida relevância à prevenção das infeções e respetivas recaídas, promovendo a adoção de comportamentos saudáveis e orientando de forma a incentivar a adesão a estes.

Aquando dum atendimento, o resultado do teste rápido de urina (realizado no equipamento representado no **anexo 2**) mostrou a evidência de hematúria, presença de leucócitos, que normalmente está associado à presença de infeção, com um pH 7 e cetonas. Desse modo, optei por uma abordagem inicial não farmacológica, adequada a um quadro sugestivo de infeção urinária não complicada. A estratégia visou promover a eliminação do agente infeccioso e prevenir a recorrência da infeção.

Reforcei a importância da ingestão de quantidade de água adequada, medidas comportamentais e de higiene, dando como exemplo o uso de roupas largas e de algodão e recomendei a utilização de um suplemento com comprovada eficácia na prevenção de infeções urinárias, nomeadamente à base de arandos vermelhos (ricos em proantocianidinas tipo A e frutose), que dificultam a adesão da *E.coli* às células uroteliais em combinação com

vitamina C, permitindo a proteção das células contra as oxidações, fortalecendo o sistema imunitário e acidificando a urina. [42]

Além do suplemento que apresentei, existem suplementos com D-Manose, um monossacarídeo que impede a adesão das bactérias pela sua ligação às fibrilhas do tipo 1 dos uropatógenos e que assim dificultam a sua ligação ao seu recetor específico. [43]

Adicionalmente, poderia optar pela toma de probióticos (*L. rhamnosus GR-1* e *L. reuteri RC-14*), com o objetivo de promover o equilíbrio da microbiota vaginal e intestinal, contribuindo assim para a prevenção de recidivas. Além disso, os produtos resultantes de *Lactobacillus*, como o ácido láctico e o peróxido de hidrogénio, reduzem a expressão de genes de virulência dos uropatógenos. [44][45]

Por fim, sugeri a realização de uma consulta médica, caso os sintomas persistissem ou se agravassem, considerando a possibilidade da necessidade de uma intervenção com profilaxia antibiótica ou de imunoprofilaxia com OM-89, um extrato bacteriano que estimula de modo inespecífico as defesas do organismo (linfócitos B e células NK), de modo a aumentar a resistência às infeções urinárias. [44][46]

Com o intuito de facilitar o meu aconselhamento farmacêutico, elaborei um esquema que reúne os produtos disponíveis na farmácia para a prevenção de infeções urinárias, integrando a lista tanto os de venda livre como os sujeitos a receita médica, representado no **anexo 3**.

Conclusão: O aconselhamento farmacêutico assume um papel relevante na prevenção e no acompanhamento das infeções urinárias recorrentes, contribuindo para a adesão terapêutica, mas também para a redução da incidência de recidivas. O farmacêutico, enquanto profissional de saúde mais próximo com o utente permite orientar os mesmos de modo a privilegiar a prevenção com o uso de suplementação alimentar e reforçar medidas não farmacológicas essenciais, como a ingestão adequada de líquidos, hábitos de higiene íntima apropriados.

Além disso, a intervenção farmacêutica possibilita a identificação precoce de sinais de agravamento clínico ou complicações, o que permite o encaminhamento antecipado para avaliação médica.

Atividade 4: Formação interna – Psoríase: Sinais Clínicos, Tratamento e Acompanhamento em Farmácia Comunitária

Introdução: Durante o período que frequentei a Farmácia Moderna, deparei-me com alguns cenários de aconselhamento em casos de psoríase. De modo a esclarecer as minhas dúvidas e da restante equipa perante o aconselhamento, decidi fazer uma pesquisa centrada na

patologia e fazer uma breve apresentação à equipa da Farmácia. Para o efeito, encontra-se no **anexo 4** o documento de suporte à apresentação.

Desenvolvimento: A psoríase é uma doença inflamatória crónica, de natureza multissistémica e multifatorial da pele, resultante da interação entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais. Caracteriza-se por apresentar um curso clínico recorrente, com períodos de remissão e recidiva de caráter imprevisível. ^{[47][49]}

O farmacêutico deve estar atento aos sintomas característicos da psoríase, como a presença de placas eritematosas, com delimitações bem definidas cobertas de escamas de cor esbranquiçada associados às localizações mais frequentes, como o couro cabeludo, cotovelos, joelhos, palmas das mãos, unhas. Deve identificar sinais de alerta, de modo a encaminhar ao médico, como a presença de febre, mal-estar generalizado, secreções purulentas, que podem ser sugestivos de infeção secundária ou se houver um agravamento súbito das lesões. ^{[47][48]}

A psoríase pode ser desencadeada por fatores extrínsecos (ambiente, infeções, fármacos como lítio e beta-bloqueadores) e intrínsecos (obesidade, diabetes, etc.) ao ativarem células dendríticas por meio de péptidos antimicrobianos produzidos pelos queratinócitos lesionados. As células dendríticas libertam TNF- α e IFN- γ , que estimulam a sua maturação e a diferenciação de linfócitos Th17. Ocorre aumento da secreção de IL-23, que induz a produção de IL-17, principal mediadora da inflamação crónica, promovendo proliferação de queratinócitos, recrutamento de leucócitos. ^{[49][50][51]}

O tratamento visa aumentar a taxa de remissão, diminuir o ardor, prurido e o tratamento das comorbilidades. Como as manifestações clínicas são variadas, diferindo a severidade das lesões e a percentagem de área afetada, a abordagem terapêutica deve ser individualizada. Como medidas não farmacológicas o farmacêutico pode orientar o utente quanto aos cuidados diários de higiene pessoal, recomendando a toma de banhos rápidos e com água morna, uma vez que a duração excessiva pode exacerbar o estado inflamatório da doença. Deve do mesmo modo, aconselhar a preferência por produtos hipoalergénicos, sem álcool e sem perfume, para evitar a irritação e a perda da integridade da barreira cutânea.

O farmacêutico deve incentivar a hidratação cutânea diária como medida destinada ao alívio dos sintomas e à manutenção da integridade da barreira epidérmica. Os hidratantes emolientes (vaselina, manteiga de karité) atuam na restauração da função de barreira do estrato córneo, reduzindo a perda transepidérmica de água e modulando a proliferação e diferenciação dos queratinócitos, o que contribui para a diminuição da hiperproliferação epidérmica e da apoptose celular. Os hidratantes humectantes (ureia a 5–10%) favorecem a

retenção de água no estrato córneo e promovem a redução da descamação e do espessamento das placas, além de potencializar a penetração e a eficácia da terapêutica tópica.

Como medidas farmacológicas tópicas são geralmente prescritos os: análogos da vitamina D (ex.: calcitriol, calcipotriol), que atuam por ligação ao recetor da vitamina D presente nos queratinócitos, promovendo a diferenciação celular e inibindo a proliferação epidérmica. A aplicação tópica é geralmente recomendada uma a duas vezes por dia, conforme orientação médica.

Os corticosteroides tópicos exercem potente ação anti-inflamatória, ao inibirem a fosfolipase A2 e consequentemente a libertação de ácido araquidónico e, consequentemente, a síntese de prostaglandinas e leucotrienos, além de promoverem vasoconstrição, resultando em redução do eritema, prurido e espessamento das placas. Preparações de alta potência (ex.: propionato de clobetasol 0,05%) são indicadas para lesões mais espessas e crónicas. O farmacêutico deve alertar para o uso restrito no tempo (geralmente não superior a quatro semanas), a fim de prevenir atrofia cutânea irreversível e potenciais efeitos sistémicos.

O alcatrão mineral (coaltar) apresenta efeito antiproliferativo ao inibir a síntese de DNA em áreas de hiperplasia epidérmica, reduzindo a hiperproliferação dos queratinócitos. É usualmente utilizado em concentrações de 2% a 5%, sob a forma de champô, loção ou gel, especialmente para couro cabeludo e lesões espessas.

Os inibidores da calcineurina tópicos (ex.: pimecrolímus, tacrolímus) bloqueiam a atividade da enzima calcineurina fosfatase, inibindo a síntese de mediadores inflamatórios como a IL-2 e o IFN- γ . Apresentam menor risco de atrofia cutânea e perfil de segurança mais favorável em comparação aos corticosteroides tópicos, sendo particularmente úteis em áreas sensíveis, como face, pregas cutâneas e região genital. [47][48][50][52]

Relativamente ao tratamento sistémico, são prescritos numa afeção moderada a grave:

1. Fármacos Convencionais

A acitretina, retinoide de síntese derivado da vitamina A, atua modulando a diferenciação e a proliferação dos queratinócitos, além de exercer efeito anti-inflamatório, por reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α . Apresenta elevada teratogenicidade, sendo, portanto, contraindicada em gestantes. O farmacêutico deve reforçar a necessidade de proteção solar, em virtude da fotossensibilidade associada ao fármaco.

A ciclosporina é um imunossupressor que inibe a síntese e a libertação de interleucinas, em especial a IL-2, fundamental para a ativação e proliferação de linfócitos T citotóxicos. O

farmacêutico deve alertar para o risco de nefrotoxicidade e orientar a realização periódica de medições da pressão arterial e monitorização dos níveis séricos de creatinina.

O metotrexato é um antimetabolito que bloqueia a dihidrofolato redutase, interferindo na síntese, reparação e replicação do DNA, o que resulta no controlo da proliferação das células epiteliais. O farmacêutico deve recomendar a administração concomitante de ácido fólico, conforme prescrição médica, para minimizar efeitos adversos, bem como alertar para sinais precoces de toxicidade, como náuseas persistentes, dispneia, tosse, que devem ser avaliados pelo médico. [48][52]

2. Fármacos Biológicos

Se o prognóstico é grave, de difícil tratamento, onde existem recaídas ou quando a terapêutica convencional não é eficaz, considera-se o uso de fármacos biológicos, devidamente prescritos pelo médico: anti TNF-alfa (infliximab, adalimumab), anti IL-12/IL-23 (ustecinumab), anti IL-17 (brodalumab) e anti IL-23 (guselkumab). [48][52]

Conclusão: O farmacêutico desempenha um papel relevante na avaliação dos sinais e sintomas, como placas eritematosas e descamativas no couro cabeludo, tronco ou membros. Perante casos suspeitos ou agravamento de sintomas, deve encaminhar o utente para consulta médica, promovendo um diagnóstico precoce. É responsável por orientar sobre a importância da hidratação diária da pele e higiene pessoal, com produtos emolientes apropriados, acompanhando e estimulando o cumprimento das prescrições para maximizar resultados.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Menopausa: Impactos da Deficiência Estrogénica e Estratégias de Suplementação

1. Introdução

De acordo com o Instituto Nacional de Estatística ^[53], considerando os dados correspondentes ao triénio 2022-2024, a esperança média de vida à nascença das mulheres, em Portugal, atinge os 83,96 anos, o que representa um aumento de 0,29 anos face ao período anterior. Tendo em consideração este facto, verifica-se um prolongamento do período pós-menopáusico. ^[54]

2. Ciclo menstrual

O ciclo menstrual é regulado por um eixo que envolve a interação entre o hipotálamo, a hipófise e os ovários. A partir da libertação da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) pelo hipotálamo, ocorre a estimulação da hipófise anterior, que secreta as gonadotrofinas: a hormona folículo-estimulante (FSH) e a hormona luteinizante (LH).

Na fase folicular, a FSH permite o desenvolvimento folicular e atua nas células granulosas, que convertem androgénios em estrogénios. A LH atua nas células teca, permitindo a síntese de androgénios.

Quando os níveis de estrogénios se elevam, ocorre um feedback positivo que leva ao pico de LH, desencadeando a ovulação. Formado o corpo lúteo, a LH mantém-no, produzindo progesterona e estrogénio. Se não houver fecundação, o corpo lúteo degenera, consequentemente diminuindo os níveis de estrogénios e progesterona, ocorrendo a menstruação. Dá-se, devido a um mecanismo de feedback negativo, um aumento de FSH e LH, iniciando um novo ciclo. ^[55]

3. Menopausa precoce

A menopausa geralmente inicia-se entre os 45 e 51 anos de idade. Estima-se que cerca de 1% das mulheres apresente menopausa de forma prematura, designada também insuficiência ovárica prematura (IOP) quando ocorre antes dos 40 anos. Essa condição pode estar relacionada a fenómenos hereditários, mas também a outros fatores, como a remoção cirúrgica dos ovários, tabagismo, exposição a toxinas ambientais (xenoestrogénios de produtos industriais), dietas inadequadas, entre outros. Ressalta-se que a ocorrência precoce da menopausa está associada a um aumento do risco para diversas condições de saúde, incluindo doenças neurológicas, osteoporose e doenças cardiovasculares. ^[56]

4. Fases da menopausa

Pré-Menopausa: O período de vida da mulher entre a menarca (primeira menstruação) até ao início do declínio da função ovárica. Há predominância de ciclos menstruais regulares e a preservação da fertilidade. ^[56]

Perimenopausa: Fase de transição que antecede a menopausa, a perimenopausa pode durar até 14 anos.

Durante a perimenopausa, observa-se uma alteração progressiva do eixo hipotálamo-hipófise-ovários. A redução da reserva folicular resulta numa menor produção de estrogénio e inibina B, o que leva a uma perda de sensibilidade para o feedback negativo sobre o hipotálamo e hipófise. Como resultado há um aumento da secreção de GnRH, consequentemente um aumento dos níveis de FSH e LH.

As concentrações da hormona anti-mulleriana (AMH), que é sintetizada pelos folículos ováricos reflete a reserva ovárica, que durante este período, os seus níveis encontram-se diminuídos.

A transição também está associada a alterações metabólicas e neurofisiológicas significativas, incluindo uma diminuição do metabolismo da glicose cerebral e da eficiência da fosforilação oxidativa neuronal. Essas alterações podem contribuir para a deposição de placas β -amiloides, um marcador patológico associado ao Alzheimer, bem como para um aumento do risco de eventos isquémicos cerebrais, em virtude da maior vulnerabilidade neurovascular observada nesse período. ^{[56][57]}

Menopausa: Período definido pela ausência de ciclo menstrual há pelo menos 12 meses consecutivos sem outra causa identificada e perda da função reprodutora pela depleção da reserva finita ovárica. Neste período existe um baixo nível de estrogénios e de progesterona, em contraste com os níveis de FSH.

Pós-menopausa: O período que se inicia após a última menstruação.

Divide-se em duas fases: a precoce, nos primeiros 5 a 6 anos após a menopausa, onde os sintomas vasomotores são frequentes e a tardia, quando os sintomas vasomotores diminuem e prevalecem efeitos a longo prazo da deficiência estrogénica. ^[57]

5. Efeitos da carência estrogénica

Efeitos a nível Cardiometabólico

Os estrogénios a nível endógeno são o estradiol, estrona e estriol, sendo o estradiol a forma mais comum. O estradiol apresenta um efeito cardioprotetor na saúde da mulher, pois ao ligar-se ao seu recetor GPER1, presente na membrana do endotélio vascular, aumenta a

síntese de substâncias vasoativas (óxido nítrico e prostaciclina), que promovem a vasodilatação endotelial.

A carência de estrogénio leva a uma alteração do sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumentando a expressão do recetor de angiotensina II tipo 1 (AT1) e a atividade da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA), o que permite uma maior conversão de angiotensina I em angiotensina II. A angiotensina II apresenta uma potente ação vasoconstritora, estimula a secreção de aldosterona e consequente aumento da reabsorção de sódio e água, contribuindo para o aumento da pressão arterial e maior risco cardiovascular.

Durante a menopausa ocorre acumulação de gordura visceral, que aumenta a produção de adipocitoquinas e outras moléculas pró-inflamatórias, que contribuem para o desenvolvimento de resistência à insulina e disfunção endotelial.

Adicionalmente, a menopausa está também associada ao aumento dos níveis de lipoproteína(a), um importante marcador de risco cardiovascular. Este risco decorre da elevada afinidade da Lp(a) pelo endotélio vascular e pela sua semelhança estrutural com o plasminogénio, interferindo negativamente com o processo de fibrinólise.

Os sintomas mais frequentes associados à menopausa são os sintomas vasomotores, nomeadamente os suores noturnos e os episódios de calor súbito. Estes sintomas resultam de alterações na termorregulação do sistema nervoso central, associados à disfunção da atividade dos neurónios KNDy (kisspeptina, neurocinina B e dinorfina) em resposta à diminuição dos níveis de hormonas sexuais.

Diversos estudos têm demonstrado que as mulheres que apresentam sintomas vasomotores exibem um perfil de saúde mais vulnerável ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, evidenciado por alterações como a calcificação da aorta, redução da dilatação arterial e diminuição da espessura das artérias carótidas. [58][59][62][63]

Efeitos a nível do Sistema Nervoso

Estudos demonstram que a depleção dos níveis de estrogénio durante a menopausa está associada a alterações estruturais e neuroquímicas significativas. Verifica-se uma redução do volume da substância cinzenta em regiões corticais e subcorticais, refletindo prejuízos na função cognitiva.

Em modelos experimentais, foi evidenciado que o estrogénio promove a proliferação e a diferenciação de oligodendrócitos, estimula a síntese de mielina e influencia a atividade das células de Schwann, desempenhando um papel na regulação da remielinização.

A deficiência estrogénica contribui para a diminuição da plasticidade sináptica, mielinização e alterações na integridade da substância branca. [64][65][66]

A nível neuroquímico, a deficiência estrogénica leva a uma disrupção da modulação do sistema noradrenérgico, levando a alterações dos níveis de noradrenalina, condição que pode contribuir para manifestações clínicas como maior vulnerabilidade ao risco de sintomas depressivos e respostas exacerbadas ao stress. Simultaneamente, há redução da disponibilidade cerebral de serotonina, mecanismo atribuído à perda do efeito modulador do estrogénio sobre a atividade da monoamina oxidase (MAO), enzima responsável pela degradação de monoaminas e à diminuição da atividade da triptofano-hidroxilase, enzima limitante da síntese de serotonina. ^{[57][61][64]}

Efeitos a nível Geniturinário

A deficiência estrogénica promove a diminuição da espessura do epitélio vaginal e a consequente atrofia genital, que se manifesta clinicamente por secura vaginal decorrente da redução do volume da secreção cervical, prurido, dispareunia e maior suscetibilidade a infeções do trato urinário.

Em condições normais, as células epiteliais vaginais, sob o estímulo estrogénico, produzem glicogénio, principal fonte de energia para os *Lactobacillus*. Estes microrganismos desempenham um papel fundamental na manutenção do pH vaginal ácido, criando um ambiente desfavorável à proliferação de bactérias patogénicas. Com a redução dos níveis de estrogénio, diminui a produção de glicogénio, resultando em aumento do pH vaginal e num ambiente propício à colonização por bactérias da família *Enterobacteriaceae*. ^{[57][67]}

Efeitos a nível do Metabolismo Ósseo

O estrogénio desempenha um papel fundamental na manutenção da homeostase óssea, promovendo o equilíbrio entre a formação óssea, mediada pelos osteoblastos, e a reabsorção óssea, realizada pelos osteoclastos. Durante a menopausa, a queda acentuada dos níveis de estrogénio resulta num aumento da atividade osteoclástica, o que favorece a reabsorção óssea e, consequentemente, a perda de densidade mineral óssea.

O estradiol exerce um efeito inibitório sobre a via de sinalização RANK/RANKL, essencial para a ativação e diferenciação dos osteoclastos. Nessa via, o RANKL, produzido pelos osteoblastos, liga-se ao seu recetor RANK, expresso nos osteoclastos, promovendo a sua proliferação.

A osteoprotegerina (OPG), por sua vez, atua como um recetor “decoy”, competindo com o RANKL pela ligação ao RANK e, assim, bloqueando a ativação dos osteoclastos. Na menopausa há redução da produção de OPG, o que favorece a ligação do RANKL ao RANK, amplificando a reabsorção óssea e contribuindo para o desenvolvimento de osteoporose. ^[57]

Efeitos a nível do Ciclo do Sono

As manifestações vasomotoras características da menopausa podem comprometer significativamente a qualidade do sono, originando quadros de insónia, fadiga física e cansaço mental persistente.

O ciclo circadiano do sono é regulado pelo núcleo supraquiasmático do hipotálamo, que controla a secreção de melatonina pela glândula pineal. A melatonina é a principal hormona responsável pela indução e manutenção do sono.

O estrogénio participa ativamente na regulação do sono, favorecendo o aumento e estabilidade da fase REM, prevenindo interrupções do sono profundo e modulando a atividade do sistema serotoninérgico, onde a serotonina é precursora da melatonina. Como resultado da diminuição dos níveis de estrogénio, observa-se um aumento do número de interrupções do sono e uma maior dificuldade em iniciar o sono. Esse efeito é corroborado por evidências que demonstram que mulheres em fase pré-menopáusica apresentam níveis mais elevados de melatonina quando comparadas às mulheres pós-menopausa, sugerindo que a queda estrogénica contribui para a redução da secreção de melatonina. [58][60][69][70]

Efeitos a nível Gastrointestinal

A perimenopausa e menopausa surgem associados à disbiose e distúrbios gastrointestinais. Estudos mostram que as alterações hormonais estão associadas a mudanças significativas na composição e diversidade da microbiota intestinal.

Existe uma interação bidirecional entre os níveis de estrogénios e a composição da microbiota intestinal. Um papel central nesse processo é desempenhado pelo estraboloma, conjunto de microrganismos capazes de metabolizar estrogénios e fitoestrogénios através da produção de β -glucuronidase, permitindo a sua reabsorção no intestino e consequente reentrada na circulação sistémica. Na disbiose, observa-se uma redução da atividade da β -glucuronidase, levando à diminuição da concentração de estrogénios circulantes. [71][72]

6. Suplementação

O consumo de suplementos alimentares registou um aumento significativo ao longo das últimas duas décadas. O uso de suplementos na menopausa não substitui a terapia hormonal, quando esta é indicada, mas é considerada para compensar carências nutricionais, prevenir complicações a longo prazo (como osteoporose e doenças cardiovasculares) e atenuar alguns sintomas resultantes da carência estrogénica. [73][74]

6.1. Vitaminas

6.1.1. Vitamina C: A menopausa está associada ao aumento do stress oxidativo, caracterizado pela predominância de espécies reativas de oxigénio (ROS), que promovem a peroxidação lipídica e dano mitocondrial. Nesse contexto, há crescente interesse no uso de antioxidantes, como a vitamina C, que contribui para a redução do stress oxidativo, por mecanismos de transferência de eletrões, regeneração de outros antioxidantes (Vit. E) ou quelatação de metais de transição (Fe^{2+} e Cu^{2+}).^[75]

A vitamina C ajuda a manter os níveis de tetrahydrobiopterina na sua forma reduzida, que é fundamental para que a enzima óxido nítrico sintetase endotelial produza óxido nítrico, essencial para a dilatação dos vasos sanguíneos.

A vitamina C atua como cofator enzimático na hidroxilação dos aminoácidos lisina e prolina, essenciais para a síntese de colagénio, proteína estrutural presente na matriz óssea e fundamental para a integridade da pele. Consequentemente, a suplementação com vitamina C tem sido associada a benefícios na manutenção da densidade mineral óssea, elasticidade da pele e controlo de estados oxidativos relacionados à menopausa.^{[76][77]}

6.1.2. Vitamina E: A vitamina E é um antioxidante lipossolúvel, cuja localização na bicamada fosfolipídica das membranas celulares permite a inibição da peroxidação lipídica *in vitro* e *in vivo*, assegurando a manutenção da integridade estrutural e funcional da célula. A lipoproteína de baixa densidade (LDL), quando oxidada, está associada ao desenvolvimento de disfunção endotelial, que representa um risco no desenvolvimento de trombose e aterosclerose. A vitamina E desempenha um papel protetor nesse contexto, ao suprimir a oxidação da LDL, limitando assim os eventos iniciais da formação de placas ateroscleróticas.^[78]

No âmbito ginecológico, a vitamina E permite a prevenção e reparação da atrofia vulvovaginal, preservando os fosfolípidos polinsaturados das membranas celulares e estimulando a regeneração tecidual da mucosa vaginal e de outros epitélios estratificados. A nível inflamatório, evidências provenientes de estudos *in vitro* demonstraram que a vitamina E inibe a síntese de prostaglandinas D_2 e E_2 mediada pela ciclooxygenase-2, bem como a produção do leucotrieno B_4 , um mediador pró-inflamatório.

A ação antioxidante contribui para a promoção da vasodilatação e para a redução da agregação plaquetária, reforçando o seu potencial efeito cardioprotetor.^{[79][80]}

6.1.3. Vitamina D: A vitamina D adquire atividade biológica após duas etapas de hidroxilação: inicialmente no fígado, formando 25-hidroxicolecalciferol [25(OH)D] e subsequentemente nos rins, originando o 1,25-di-hidroxicolecalciferol ou calcitriol, a forma metabolicamente ativa. [81]

Na menopausa, ocorre declínio progressivo dos níveis circulantes de 25(OH)D, acompanhado por aumento de reabsorção óssea. Esse desequilíbrio acelera a perda de densidade óssea e eleva a propensão à osteoporose e fraturas. [82][83]

O calcitriol regula a homeostase do cálcio e do fósforo, estimulando a expressão da proteína transportadora de cálcio TRPV6 no epitélio intestinal, aumentando a sua absorção a nível intestinal. Do mesmo modo estimula a reabsorção tubular renal de cálcio e a sua mobilização na matriz óssea, promovendo a mineralização óssea adequada.

Com o envelhecimento, há uma acumulação de células senescentes, que levam à libertação de mediadores pró-inflamatórios como TNF- α , IL-6 e IL-1 β . Esses marcadores são regulados pela via de sinalização do fator nuclear kappa B (NF- κ B). Evidências clínicas demonstram que a vitamina D inibe a translocação nuclear do NF- κ B, resultando em atenuação da inflamação e melhoria da função endotelial. [81][83][84]

6.1.4. Vitaminas do complexo B: A vitamina B₆ (piridoxina) atua como cofator na síntese de neurotransmissores, como a dopamina e a serotonina, desempenhando um papel importante na regulação do humor e funções cognitivas. Além disso, participa na via metabólica da transsulfuração da homocisteína, atuando como cofator da cistationina β -sintase, que converte homocisteína em cistationina e posteriormente em cisteína — um precursor importante da glutathione. A nível do sistema sanguíneo, participa diretamente na síntese do heme, sendo essencial à produção de hemoglobina.

A vitamina B₇ (biotina) é coenzima de carboxilases dependentes de biotina (piruvato carboxilase, acetil-CoA carboxilase), essenciais para o metabolismo energético. A biotina contribui também para a síntese de queratina e para a manutenção da integridade de pele. [85]

A vitamina B₁₂ (cobalamina), por sua vez, é um cofator fundamental na transferência do grupo metilo da 5-metiltetrahidrofolato para a homocisteína, levando à sua metilação em metionina pela enzima metionina sintase. A metionina é precursora da S-adenosilmetionina (SAM), envolvida em reações de metilação do DNA, RNA, proteínas e neurotransmissores, processos fundamentais para a função cognitiva e humor.

Esses mecanismos metabólicos reduzem os níveis plasmáticos de homocisteína, cujos níveis elevados estão associados a um maior risco de acidente vascular cerebral e declínio cognitivo. [86]

6.1.5. Vitamina K: A Vitamina K é uma vitamina lipossolúvel, que apresenta duas formas ativas: a filoquinona e a menaquinona.

A vitamina K contribui para regular a função da osteocalcina, uma proteína biomarcadora do metabolismo ósseo, que é sintetizada pelos osteoblastos. Na ausência da Vitamina K, a osteocalcina não é carboxilada e não se liga à hidroxiapatite, impedindo a mineralização óssea por dificultar a deposição de cálcio a nível ósseo.

A vitamina K pode influenciar o processo de calcificação arterial pelo aumento da carboxilação da proteína Gla da matriz, protegendo assim os vasos sanguíneos. [81][84][87]

6.2. Minerais

6.2.1. Cálcio: O cálcio desempenha funções essenciais na fisiologia celular, incluindo a diferenciação e proliferação celular, a ativação enzimática dependente de Ca^{2+} , a contração muscular, além de exercer um papel central na mineralização óssea, constituindo o principal mineral estrutural da matriz óssea.

A homeostase do cálcio é controlada pelo calcitriol, que regula a absorção intestinal de cálcio. Esse eixo é complementado pela ação da paratiroide (PTH) e da calcitonina, que modulam a reabsorção renal e o turnover ósseo.

Meta-análises demonstram que a suplementação de cálcio associada à vitamina D exerce efeitos sinérgicos, promovendo a redução da perda de densidade mineral óssea (DMO), promovendo o equilíbrio da remodelação óssea, favorecendo a atividade osteoblástica e reduzindo a reabsorção osteoclástica. [82][88][89]

6.2.2. Magnésio: No organismo, o magnésio encontra-se majoritariamente armazenado no tecido ósseo. A deficiência de magnésio compromete a homeostase óssea por mecanismos diretos, ao favorecer a osteoclastogênese e a reabsorção óssea, e por mecanismos indiretos, ao interferir no metabolismo da vitamina D, visto que o Mg é um cofator essencial na sua ativação enzimática.

A nível neuronal, os níveis reduzidos de Mg, permitem uma maior ativação dos recetores N-metil-D-aspartato (NMDA), aumentando o potencial excitatório pós-sináptico, levando à hiperexcitabilidade neuronal. Além disso, o magnésio também regula os recetores inibitórios GABA.

Relativamente à resposta ao stress, a suplementação com Mg pode reduzir a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, diminuindo a resposta a nível central, com a diminuição da libertação de ACTH e a nível periférico, diminuindo a produção de cortisol.

A nível cardiovascular, o Mg atua como bloqueador dos canais de cálcio tipo L, prevenindo a sobrecarga de cálcio e citotoxicidade. Do mesmo modo, estimula a enzima óxido nítrico sintase endotelial, aumentando a libertação de NO. ^{[90][91][92]}

6.3. Probióticos

Os probióticos mais frequentemente presentes em produtos comerciais pertencem aos géneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*.

Estes microrganismos contribuem para a manutenção da integridade da barreira intestinal através de múltiplos mecanismos, como a competição por locais de adesão na superfície epitelial intestinal, limitando a adesão por microrganismos patogénicos; a produção de substâncias antimicrobianas, como o ácido acético e o ácido láctico, a estimulação da secreção de muco e o reforço das junções intercelulares (*tight junctions*), resultando na diminuição da permeabilidade intestinal. ^{[93][94][95]}

Além disso, os probióticos desempenham um papel relevante na regulação do metabolismo lipídico através da ação da enzima hidrolase dos sais biliares. Esta enzima promove a desconjugação dos sais biliares, como o ácido litocólico, reduzindo a sua reabsorção no íleo. Esta redução na circulação entero-hepática dos sais biliares induz o fígado a utilizar mais colesterol endógeno para a síntese de novos sais biliares, resultando numa diminuição dos níveis plasmáticos de colesterol total.

Os probióticos também estão associados à melhoria da sensibilidade à insulina, efeito mediado pela produção de ácidos gordos de cadeia curta, como o acetato, propionato e butirato. Estes metabolitos modulam várias vias metabólicas, incluindo a regulação transcricional e modificações pós-traducionais de proteínas, através da inibição de enzimas como a histona desacetilase. ^[96]

Adicionalmente, estudos in vitro demonstraram que *Lactobacillus rhamnosus* BPL005 permite a acidificação do meio através da produção de ácido láctico, o que contribui para a inibição do crescimento de microrganismos patogénicos associados a infeções genitais. ^[97]

6.4. Melatonina e os seus cofatores enzimáticos: A melatonina é uma hormona sintetizada principalmente pela glândula pineal a partir do triptofano, desempenhando um papel fundamental na regulação do ritmo circadiano e dos ciclos de sono-vigília. A sua ação

envolve, entre outros mecanismos, a vasodilatação periférica e a modulação da termorregulação corporal, promovendo a indução do sono.

Existem evidências que a suplementação com melatonina em conjunto com a presença dos seus cofatores enzimáticos (ácido fólico, magnésio, zinco, vitaminas B6 e B12) para a sua síntese é benéfica. Assim como a presença de triptofano, precursor direto desta via, pois está associado a efeitos positivos sobre a qualidade do sono, uma vez que aumenta a disponibilidade de substrato para a síntese melatoninérgica. ^{[98][99]}

6.5. Ácidos Gordos Essenciais

6.5.1. Ômega-3 (DHA/EPA): Os seres humanos não possuem a capacidade de sintetizar o ácido ômega-3 alfa linolénico (ALA), por isso deve ser obtido a partir da dieta. A partir do ALA, é possível sintetizar dois ácidos gordos ômega-3 de cadeia longa, o ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosa-hexaenoico (DHA). ^[100] Os ácidos gordos ômega-3 atuam na inibição da reabsorção óssea, contribuindo assim para a prevenção da perda de densidade mineral óssea.

Sabe-se que o estrogénio reduz a taxa de oxidação do ácido alfa-linolénico, o que pode alterar a conversão endógena em EPA e DHA. Portanto, a redução dos níveis de estrogénio na menopausa pode diminuir os níveis de ômega-3 de cadeia longa, tornando a suplementação ou a ingestão de EPA e DHA relevantes.

Adicionalmente, há evidências de que os ácidos gordos ômega-3 de cadeia longa podem preservar a reserva ovárica e reduzir o risco de menopausa precoce. Os mecanismos propostos incluem a redução do stress oxidativo, a diminuição da atresia folicular, assim como a melhoria da perfusão sanguínea ovárica.

A nível neurológico, a suplementação com EPA e DHA favorece a integridade da barreira hematoencefálica e o aumento da perfusão cerebral. ^{[101][102][103]}

6.6. Fitoterápicos

6.6.1 Isoflavonas: As isoflavonas (genisteína e daidzeína) são fitoestrogénios presentes na soja (e em menores quantidades no trevo-vermelho e leguminosas). Na **figura 2** estão presentes as isoflavonas na forma glicosídica (genistin e daidzin) e devido à remoção do resíduo glicídico no trato gastrointestinal geram-se as agliconas (genisteína e daidzeína), formas que interagem de modo mais direto com os recetores.

Existem dois recetores nucleares para estrogénios: ER α (predominante no útero e na mama) e ER β (abundante no osso, trato urogenital e tecido cardiovascular). As isoflavonas exibem preferência de afinidade por ER β comparativamente ao ER α .

Na **figura 2** demonstra-se que microrganismos da microbiota intestinal podem reduzir a daidzeína formando S-equol, estruturalmente semelhante ao estrogênio.

Um estudo *in vitro* demonstrou que a daidzeína, a genisteína e o equol apresentam afinidade para ativar o receptor PPAR γ . Essa ativação permite regular a expressão de genes, influenciando a diferenciação celular, como na adipogênese.

Estudos têm demonstrado que a suplementação com isoflavonas exerce efeitos benéficos a nível dermatológico, evidenciando a capacidade de estimular a síntese de colagênio e de aumentar a hidratação cutânea.^{[104][105][106]}

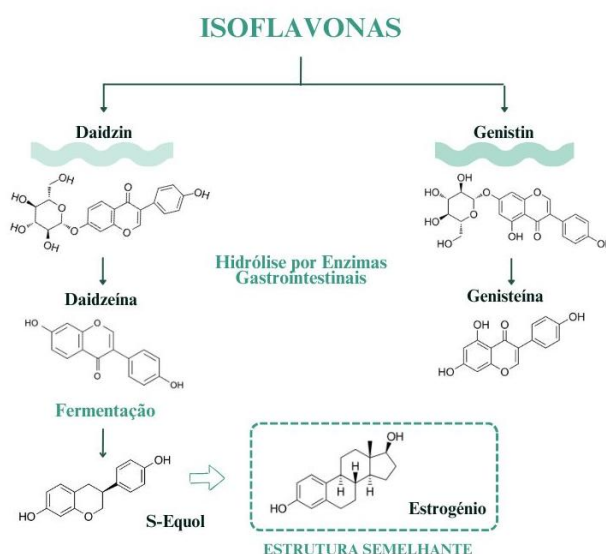


Figura 2. Representação Esquemática do Metabolismo das Isoflavonas e Formação de S-Equol. ^[104]

Conclusão: A menopausa é uma fase fisiológica da mulher, marcada por uma redução dos níveis de estrogênios e associada a um conjunto de alterações metabólicas, cardiovasculares, ósseas, neurocognitivas, geniturinárias e gastrointestinais.

Neste contexto, a abordagem terapêutica deve ser abrangente, contemplando desde a terapia hormonal de substituição, quando clinicamente indicada, até estratégias, como a suplementação com vitaminas, minerais, ácidos gordos essenciais, probióticos, melatonina e fitoterápicos. Tais intervenções demonstram potencial em atenuar os sintomas, reduzir complicações metabólicas e cardiovasculares, preservar a densidade mineral óssea e melhorar a saúde neurológica e geniturinária. A escolha terapêutica deve ser individualizada, considerando fatores de risco, comorbilidades e preferências do utente. O farmacêutico é um elo fundamental na educação, prevenção, orientação terapêutica e acompanhamento contínuo das mulheres na menopausa.

Tema 2 – Síndrome do Intestino Irritável: Fisiopatologia, Diagnóstico e Abordagem Terapêutica

Introdução

A Síndrome do Intestino Irritável (SII) é um distúrbio funcional do trato gastrointestinal caracterizado por alterações no hábito intestinal, sem que haja lesões estruturais ou alterações bioquímicas que justifiquem os sintomas. Considerada uma condição crônica, a SII está relacionada ao eixo intestino-cérebro, um sistema de comunicação bidirecional que envolve o sistema nervoso central, o sistema nervoso entérico, a microbiota intestinal e fatores imunológicos. Disfunções nesse eixo contribuem para a hipersensibilidade visceral, alterações da motilidade intestinal e impactam o bem-estar físico e emocional dos utentes.^{[107][108]}

Diagnóstico

Desde a publicação de 2016 dos critérios de Roma IV, o diagnóstico clínico baseado em sintomas alterou-se. Considerava-se que as doenças gastrointestinais (Doenças Inflamatórias Intestinais, Doença de Refluxo Gastroesofágico) eram interdependentes, mais recentemente pensa-se que pertencem ao mesmo espectro, podendo evoluir gradualmente de uma condição para outra.

Os sintomas, que estão de acordo com os critérios de Roma IV são: dor abdominal recorrente, pelo menos 1 vez por semana nos últimos 3 meses, que pode estar associada a pelo menos 2 dos seguintes critérios: alteração da frequência das dejeções, da sua forma/consistência ou da relação.

Existem sinais que são motivo de referência a um médico, como: a idade (superior a 50 anos), a presença de anemia ferropénica, retorragias, sangue oculto positivo, diarreia noturna persistente e história familiar de doença inflamatória intestinal ou cancro do cólon.^{[107][108]}

Fisiopatologia

Inicialmente, a investigação dos mecanismos da síndrome focava-se nas alterações da motilidade gastrointestinal e a hipersensibilidade visceral. Posteriormente, passou-se a considerar que fatores como disfunções no eixo intestino-cérebro, ativação imunológica, aumento da permeabilidade intestinal, alterações no metabolismo dos sais biliares e modificações na atividade cerebral podem contribuir para o desenvolvimento da síndrome.

1.1. Disbiose intestinal

A microbiota intestinal é constituída por um ecossistema dinâmico e altamente diversificado de microrganismos que permitem a regulação metabólica, proteção da mucosa intestinal e

modulação do sistema imunitário, sendo composta predominantemente por quatro *filos*: *Firmicutes* (65%), *Bacteroidetes* (16%), *Actinobacteria* (9%) e *Proteobacteria* (5%).

Na Síndrome do Intestino Irritável (SII), observa-se uma alteração na diversidade do microbiota intestinal, caracterizada por: redução dos níveis de *Lactobacillus*, *Collinsella* e *Bifidobacteria* e aumento de *Enterobacteria*, *Ruminococcus gnavus* e *Bacteroides*

Essas mudanças na composição da microbiota podem contribuir para a inflamação de baixo grau, alterações na barreira intestinal e modulação do sistema imunitário, influenciando o aparecimento e a intensidade dos sintomas. ^{[109][110][111]}

1.2. Alteração no metabolismo dos Ácidos biliares

Os ácidos biliares são produzidos no fígado e libertados no duodeno, passando por um processo de recirculação entero-hepática. Mais de 95% dos ácidos biliares são reabsorvidos no íleo através do transportador apical, o restante atinge o cólon e retorna ao fígado pela veia porta, onde é reciclado. ^[116] Este processo estimula o recetor nuclear farnesoide X (FXR) nos enterócitos intestinais, que induz a transcrição do fator de crescimento fibroblástico 19 (FGF-19). O FGF-19, ao agir sobre os hepatócitos, reduz a produção de novos ácidos biliares, garantindo a homeostase. ^{[113][114]}

Anormalidades neste metabolismo são consideradas como fatores fisiopatológicos, dado que a absorção inadequada de ácidos biliares pode contribuir para diarreia crónica, distúrbios de motilidade e de secreção intestinal. ^{[112][113]}

1.3. Alterações do Eixo Intestino-Cérebro

No eixo intestino-cérebro está integrado o Sistema Nervoso Entérico, uma vasta rede de neurónios e células gliais que revestem a parede intestinal, responsáveis pelo controlo da motilidade e secreção; o Sistema Nervoso Central, que recebe sinais sensoriais do intestino (através do nervo vago e fibras aferentes espinais) e o microbioma intestinal, que influencia a comunicação intestino-cérebro através da produção de metabolitos e da libertação de neurotransmissores. ^[115]

Na SII, este eixo está alterado, por alterações na microbiota (disbiose), pelo aumento da permeabilidade da barreira intestinal, pela hiperatividade do eixo HPA e do sistema nervoso autónomo, aumentando a vulnerabilidade ao stress e alterando a plasticidade cerebral, amplificando a percepção da dor. ^{[116][117]}

1.4. Disfunção do Sistema Imunitário

A SII apresenta evidências de ativação do sistema imunológico. ^{[118][119]}

Na **imagem 3** verifica-se que a alteração da integridade da mucosa intestinal, assim como as células epiteliais lesionadas permitem a entrada de produtos bacterianos, que ativam as células dendríticas. Do mesmo modo, as células epiteliais lesionadas libertam citocinas, (IL-25, IL-33 e TSLP), que estimulam macrófagos pró-inflamatórios e células dendríticas. Enquanto células apresentadoras de antígenos, as células dendríticas apresentam estes antígenos aos linfócitos T $CD4^+$, induzindo a sua diferenciação em células Th2. Este processo permite a perpetuação da inflamação de baixo grau com características alérgicas, mediada por IL-4, IL-5 e IL-13, que promovem a ativação de linfócitos B, que passam a produzir imunoglobulina E.

Por fim, de acordo com a **figura 3** e evidências clínicas disponíveis, os utentes com SII apresentam um maior número de mastócitos próximos às fibras nervosas entéricas na mucosa gastrointestinal. A ativação destes mastócitos por produtos bacterianos ou fatores como o stress, permitem a libertação de mediadores, como a histamina e triptase que modulam a excitabilidade neuronal e contribuem para a hipersensibilidade visceral. Estas alterações reforçam a hipótese de que a comunicação entre o sistema imunitário e nervoso entérico desempenham um papel central na fisiopatologia da doença. ^{[120][121][122]}

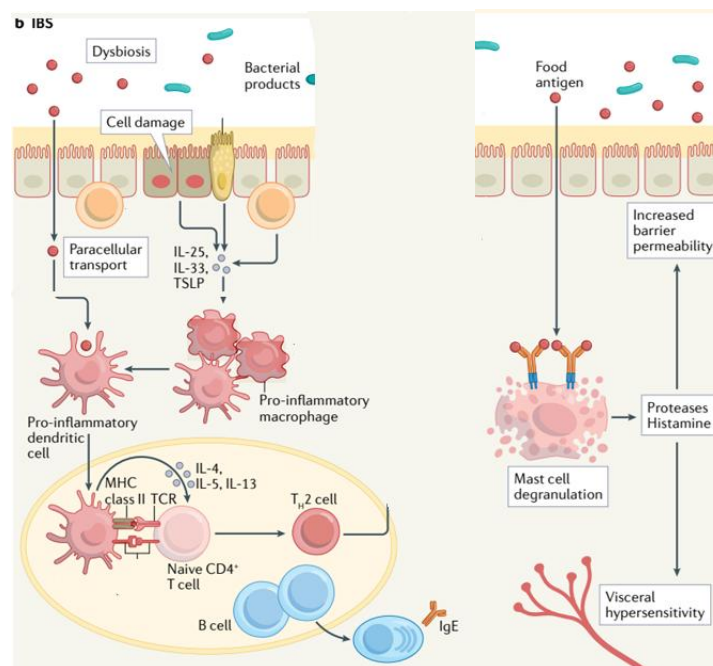


Figura 3. Esquema representativo da ativação imunológica na SII. Retirado e Adaptado de ^[122] (utilização autorizada pela Springer)

1.5. Modelo biopsicossocial

O modelo biopsicossocial integra fatores biológicos, psicológicos e sociais na origem, manutenção e expressão clínica da doença. Este modelo apresenta fatores, como a predisposição genética, eventos adversos na infância (traumas psicológicos ou abuso),

infecções gastrointestinais prévias como causa da desregulação do eixo intestino-cérebro. A desregulação do eixo compromete os mecanismos de comunicação entre o SNC e o trato GI, que resultará em alterações na motilidade intestinal, disbiose microbiana, inflamação de baixo grau, hipersensibilidade visceral.^{[123][124]}

Tratamento

O tratamento inicia com uma perspectiva comportamental e educacional, onde são promovidas a gestão do stress, a hidratação adequada, a prática de exercício físico e alimentação equilibrada.

A terapêutica farmacológica é dependente do subtipo e do sintoma que predomina.

1.1. Intervenção Dietética

A alimentação pode atuar tanto como fator desencadeante de sintomas quanto como estratégia terapêutica na SII. Vários padrões dietéticos têm sido avaliados, incluindo a dieta com baixo teor de FODMAPs.

Os FODMAPs (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols) são hidratos de carbono de cadeia curta com elevada fermentação e baixa absorção no trato GI. Estes substratos favorecem a produção de gases (metano e hidrogénio) e a formação de ácidos gordos de cadeia curta, o que pode aumentar a pressão osmótica luminal e a distensão intestinal, contribuindo para sintomas como dor, distensão abdominal e alteração do trânsito intestinal.^[125]

Além disso, a interação dos produtos de fermentação com a microbiota intestinal pode modular a atividade das células epiteliais, influenciando negativamente a diferenciação das células endócrinas, que pode diminuir a secreção de hormonas essenciais para o controlo da motilidade e sensibilidade visceral.

Para a adoção da dieta, são necessárias 3 fases, um período de restrição absoluta (de 4 a 6 semanas), reintrodução da comida FODMAP e uma fase de personalização baseada nos resultados da reintrodução.^[126]

Outra abordagem dietética muito estudada são as fibras solúveis, como o *psyllium*, que contém arabinóxilano na sua constituição e forma um gel viscoso em contato com a água. Este gel aumenta o volume fecal, pela capacidade de retenção de água e suaviza a consistência das fezes em casos de obstipação; permite regular a viscosidade fecal em casos de diarreia e apresenta efeito prebiótico, pois serve de substrato para a microbiota intestinal, produzindo ácidos gordos de cadeia curta (como o butirato), que melhora a integridade da mucosa.^[127]

1.2. Probióticos e Simbióticos

Os probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, exercem efeitos benéficos na saúde gastrointestinal. Na SII o seu uso visa corrigir a disbiose, reduzir a inflamação de baixo grau e modular a percepção da dor visceral.

Na modulação da microbiota intestinal, os probióticos competem com bactérias patogênicas por nutrientes e receptores no epitélio intestinal. De igual modo, produzem substâncias antimicrobianas, como o ácido acético, ácido láctico e peróxido de hidrogénio, que inibem o crescimento dos microrganismos patogênicos.

Os probióticos fortalecem a barreira intestinal, com o aumento da produção de mucinas, criando um revestimento protetor e estimulam proteínas das *tight junctions*, reduzindo a permeabilidade intestinal.

Na modulação imunológica, os probióticos favorecem um perfil anti-inflamatório, aumentando a produção de IL-10 (citoquina anti-inflamatória) e TGF- β e a redução de TNF- α , IL-6 e outras citoquinas pró-inflamatórias.

A nível do eixo intestino-cérebro, os probióticos modulam a neurotransmissão entérica, através da regulação da libertação de serotonina, GABA e outros neurotransmissores. Alguns probióticos aumentam a expressão de receptores opioides no SNE, reduzindo a percepção de dor visceral.^{[126][128][129]}

Os **simbióticos** são combinações de probióticos e prebióticos (substratos não digeríveis) com efeito sinérgico, que apresentam vantagens pela sensibilidade que os probióticos apresentam às variações das condições de crescimento, dificultando a sua sobrevivência sem a presença de prebióticos.^{[128][129]}

1.3. Neuromoduladores

Os neuromoduladores exercem a sua ação sobre receptores distribuídos ao longo do eixo cérebro-intestino, modulando a motilidade gastrointestinal, a secreção e a transmissão neuronal, tanto a nível visceral como central.^{[130][131]}

Antidepressivos Tricíclicos, ex: amitriptilina, nortriptilina

Os antidepressivos tricíclicos (ATs) atuam por inibição pré-sináptica da recaptação de 5-HT e noradrenalina, potenciando as vias descendentes inibitórias da dor ao nível da medula espinal.

Os ATs exercem uma ação anticolinérgica periférica, que reduz a motilidade intestinal e prolonga o tempo de trânsito colónico, relevante no controlo do subtipo diarreico da SII.

Os ATs são escolha preferencial no tratamento da dor visceral crônica e hipersensibilidade abdominal na SII. ^{[132][133]}

Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina, ex: paroxetina, fluoxetina

Os ISRS atuam por bloqueio seletivo do transportador pré-sináptico de 5-HT, promovendo o aumento da disponibilidade sináptica de serotonina no SNC. Esta modulação traduz-se em melhoria do humor, redução da ansiedade e atenuação da reatividade ao stress.

A nível entérico, o aumento da disponibilidade de serotonina estimula a motilidade e acelera o trânsito colónico, efeitos particularmente benéficos em doentes com SII com predomínio de obstipação. ^{[134][135]}

Inibidores Seletivos da Recaptação da Noradrenalina e Serotonina, ex: duloxetina, venlafaxina

Os ISRNs atuam através do bloqueio pré-sináptico da recaptação de 5-HT e noradrenalina, aumentando a disponibilidade sináptica destes neurotransmissores. Este efeito reforça as vias descendentes de modulação inibitória da dor, conferindo um mecanismo analgésico central semelhante ao observado com os ATs, porém associado a um melhor perfil de tolerabilidade e a menor atividade anticolinérgica periférica. ^{[134][135]}

1.4. Subtipo Diarreia

IBS-D é um subtipo da SII caracterizado por predomínio de diarreia nas alterações do trânsito intestinal. O diagnóstico é clínico, baseado nos critérios de Roma IV, que incluem dor abdominal recorrente (mais de 1 vez por semana nos últimos 3 meses) associada a alterações na frequência ou forma das fezes, tendo mais de 25% das evacuações com consistência diarreica, que segundo a escala de Bristol, enquadra-se no tipo 6–7 e menos de 25% de fezes duras. ^{[136][137]}

Antibióticos, ex: rifaximina

O uso de antibióticos na SII baseia-se na hipótese de que alterações da microbiota intestinal podem levar ao crescimento excessivo de bactérias no intestino delgado (SIBO), que desempenha um papel patogénico relevante. O diagnóstico de SIBO pode ser avaliado por testes respiratórios (teste com lactulose), que detetam produção anómala de hidrogénio ou metano após consumo de um substrato fermentável. ^{[138][139][140]}

A rifaximina é um derivado semissintético da rifamicina, com absorção sistémica mínima (menos de 0,5% após administração oral), o que permite uma elevada concentração no intestino e dificulta o desenvolvimento de resistência bacteriana.

O seu mecanismo de ação é inibir a subunidade beta da RNA-polimerase bacteriana dependente de DNA. Desse modo, permitindo a modulação da microbiota intestinal, com redução de espécies potencialmente patogênicas, consecutivamente diminuindo a fermentação intraluminal e produção de gases responsáveis por distensão e flatulência. Além dessa ação, permite reforçar a barreira intestinal, reduzindo a inflamação de baixo grau. Estudos clínicos demonstram que a eficácia pode manter-se por várias semanas após a interrupção e, em casos de recidiva, é possível repetir o tratamento com boa tolerabilidade. [141][142][143]

Antagonistas 5-HT₃, ex: ondansetrom

A 5-HT possui sete famílias de recetores distintos, entre os quais o tipo 5-HT₃, recetor ionotrópico, se destaca pela sua ampla distribuição tanto no TGI como no SNC.

O ondansetrom é um antagonista altamente seletivo dos recetores do subtipo 5-HT₃. A sua penetração no SNC é limitada devido à reduzida capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, o que contribui para um perfil de segurança favorável. [144]

A serotonina liga-se ao recetor 5-HT₃, promovendo a despolarização dos neurónios aferentes entéricos, induzindo contração do músculo liso intestinal e aumento da secreção intestinal, efeitos mediados pela libertação de acetilcolina. O bloqueio dos recetores 5-HT₃ pelo ondansetrom no intestino permite a redução da atividade peristáltica e do trânsito colónico, diminuindo a frequência das evacuações e a urgência fecal. O bloqueio aumenta também o tempo de contacto entre os ácidos biliares e a mucosa intestinal, permitindo maior desconjugação e absorção destes ácidos no íleo terminal, levando a uma minimização do seu efeito osmótico. [145][146][147]

Agonistas opioides periféricos, ex: loperamida e eluxadolina

O sistema opioide endógeno é composto pelos recetores μ (mu), κ (kappa) e δ (delta), amplamente expressos no trato gastrointestinal, tanto em neurónios entéricos, como em células endócrinas da mucosa. A ativação dos recetores modula a motilidade e a secreção intestinal, resultando em inibição do esvaziamento gástrico e bloqueio dos movimentos peristálticos. Como consequência destas alterações, observa-se maior absorção de água e eletrólitos no lúmen intestinal, o que explica que a obstipação constitua o efeito adverso mais prevalente. [148][149]

A loperamida é um agonista dos recetores μ -opioides, presentes no plexo mioentérico do intestino. Os recetores μ são acoplados a proteínas Gi/Go. A sua ativação inibe a enzima adenilato ciclase, essa inibição reduz a formação de AMPc intracelular e menor ativação da proteína quinase A. Promove assim o fecho de canais de cálcio dependentes de voltagem

(Ca²⁺) nas terminações pré-sinápticas e leva à abertura dos canais de K⁺, provocando hiperpolarização da membrana neuronal.

Este processo inibe a liberação de acetilcolina, reduzindo a motilidade propulsiva, aumentando o tempo de trânsito intestinal e favorecendo a absorção de água e eletrólitos, consequentemente diminuindo o volume fecal e aumentando a sua consistência.^{[149][150]}

A eluxadolina é um agonista dos recetores μ -opioides e κ -opioides, promovendo a inibição da liberação de acetilcolina no plexo mioentérico, diminuindo a motilidade e contratilidade, aumentando o tempo de trânsito intestinal e atenuando a hipersensibilidade visceral.^{[151][153]}

Por outro lado, é um antagonista δ -opioide, permitindo o controlo da inibição excessiva da motilidade induzida pelo agonismo μ , prevenindo o risco de obstipação associado. O antagonismo potencia também os efeitos mediados pelos recetores μ e κ sobre a sensibilidade visceral.^{[152][154]}

Sequestrantes de ácidos biliares, ex: colestiramina

A colestiramina é uma resina aniônica não absorvível que contém grupos de amónia quaternários que se ligam irreversivelmente aos ácidos biliares no lúmen intestinal. Essa ligação impede a reabsorção a nível do íleo dos ácidos biliares, interrompendo o seu ciclo entero-hepático. Formam-se assim complexos insolúveis que são eliminados nas fezes, reduzindo a concentração de ácidos biliares livres no cólon, diminuindo o seu efeito osmótico e secretor.^{[155][156]}

1.5. Subtipo Obstipação

A SII com predomínio de obstipação (IBS-C) é um subtipo da SII caracterizado por dor ou desconforto abdominal recorrente associado a mais de 25% das evacuações serem fezes tipo 1 ou 2 segundo a Escala de Bristol e menos de 25% serem tipo 6 ou 7.^[157]

Laxantes osmóticos, ex: lactulose, macrogol e sais de magnésio

Os laxantes osmóticos atuam predominantemente através da retenção de água no lúmen intestinal. Este mecanismo é de natureza fisiológica, baseando-se em substâncias pouco ou nada absorvíveis que aumentam a pressão osmótica intraluminal, levando a um fluxo passivo de água a partir da mucosa para o lúmen.

A partir deste mecanismo, há um aumento da hidratação e amolecimento do bolo fecal e ativa reflexos intrínsecos, potenciando contrações a nível colónico.

Estes efeitos combinados facilitam a defecação, aumentam a frequência de evacuações e reduzem a necessidade de esforço evacuatório, sem provocar dependência neuromuscular, uma vez que não atuam diretamente sobre a contração do músculo liso intestinal.^{[158][159]}

Laxantes estimulantes, ex: bisacodilo, picossulfato de sódio, cáscara Sagrada e sene

O bisacodilo e o picossulfato de sódio são pró-fármacos que requerem biotransformação local para se tornarem ativos.

O bisacodilo é hidrolisado pelas desacetilases da mucosa colônica, enquanto o picossulfato de sódio é metabolizado pelas dessulfatases da microbiota cólica, originando o mesmo metabolito farmacologicamente ativo: bis-(p-hidroxifenil)-piridil-2-metano (BHPM).

O BHPM atua diretamente sobre a mucosa intestinal, estimulando a secreção de eletrólitos e água para o lúmen intestinal, através da ativação de canais de cloreto, que aumenta a secreção de Cl^- para o lúmen e inibe a absorção de sódio, mantendo-o no lúmen. São induzidas contrações no cólon, acelerando a progressão do conteúdo fecal.

Os antraquinonatos (derivados do sene, cáscara sagrada), após metabolização bacteriana em antrona, estimulam diretamente a mucosa colônica, aumentando a motilidade e a secreção de água e eletrólitos. ^{[157][158][159][160]}

Secretagogos Intestinais, ex: linaclotida

Os secretagogos intestinais modulam os canais iônicos epiteliais, promovendo a secreção ativa de eletrólitos e água no lúmen e acelerando o trânsito intestinal.

A **linaclotida** é um péptido sintético, que atua como agonista dos recetores da guanilato ciclase C, localizados na membrana apical dos enterócitos.^[161] Esta ligação irá aumentar os níveis intracelulares de monofosfato cíclico de guanosina, que ativa um canal, promovendo a secreção de cloreto (Cl^-) e bicarbonato (HCO_3^-) para o lúmen intestinal. O movimento de iões cria um gradiente osmótico, que conduz à entrada de água, hidratando o conteúdo fecal e facilitando a progressão do trânsito colónico. ^[162]

1.6. Dor abdominal e Distensão

Antiespasmódicos musculotrópicos; por ação direta, ex: mebeverina e trimebutina

A mebeverina é um relaxante da musculatura lisa intestinal e não apresenta efeitos anticolinérgicos significativos. O seu mecanismo envolve o bloqueio seletivo dos canais de sódio dependentes de voltagem, reduzindo a despolarização e a excitabilidade celular. A mebeverina previne a entrada de cálcio através dos canais de cálcio tipo L, o que inibe a fosforilação da miosina e suprime as contrações. ^{[163][164]}

A trimebutina é um modulador da motilidade gastrointestinal. Em altas concentrações inibe a entrada extracelular de Ca^{2+} nas células do músculo liso e a libertação de Ca^{2+} dos depósitos intracelulares. A redução do influxo de cálcio diminui a motilidade da membrana e reduz o peristaltismo.

Além disso, em baixas concentrações, a trimebutina inibe as correntes de saída de K^+ dos canais de $K(Ca)$, mantendo a despolarização da membrana, o que promove contrações musculares.

Apresenta também atividade agonista parcial sobre os recetores opioides periféricos μ , regulando a motilidade e sensibilidade visceral.^[165]

Anticolinérgicos/Antimuscarínicos, ex: brometo de otilónio e brometo de butilescopolamina

Os recetores muscarínicos (M_1 , M_3 e M_5) são acoplados a proteínas Gq, que aquando da sua ativação pela acetilcolina, estimulam a ativação da fosfolipase C. Dessa ativação resulta a produção de segundos mensageiros, o inositol trifosfato (IP_3) e o diacilglicerol (DAG). O aumento destes mensageiros ativa a proteína quinase C e promove-se a libertação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático, desencadeando a contração do músculo liso.^[166]

Ao bloquear estes recetores, é inibida a cascata de sinalização colinérgica, reduzindo o influxo intracelular de cálcio e, por consequência, a excitabilidade e a contratilidade da musculatura lisa intestinal.^{[167][168]}

Antagonistas dos canais de Cálcio, Exemplo: pinavério

O pinavério é um antagonista seletivo dos canais de cálcio do tipo L.

A contração da musculatura lisa intestinal depende do influxo de Ca^{2+} extracelular, que se liga à calmodulina e ativa a miosina quinase de cadeia leve (MLCK), promovendo a fosforilação da miosina e a interação actina–miosina.

O pinavério reduz a entrada de Ca^{2+} e, consequentemente, a ativação da MLCK, resultando na diminuição da contratilidade da musculatura lisa intestinal.^[169]

Óleo de Hortelã-Pimenta

O óleo de hortelã-pimenta é um fitoterápico com ação antiespasmódica local e analgésica visceral, que apresenta a sua formulação em cápsulas com revestimento entérico, para evitar a degradação gástrica.^[170]

O óleo apresenta como componente ativo, o L-mentol, que bloqueia os canais de cálcio tipo L na musculatura lisa intestinal. Desse modo, limita a fosforilação da miosina e permite o relaxamento cólico.^{[171][172]}

Há evidências que demonstram que o L-mentol é agonista parcial dos recetores TRPM8, canais iónicos sensíveis ao frio, expressos nos neurónios sensoriais periféricos. Ao serem ativados ativam vias inibitórias centrais e reduzem a excitabilidade nociceptiva, modulando a perceção da dor visceral (efeito analgésico).^{[173][174]}

Conclusão: A SII é um distúrbio funcional do trato gastrointestinal de origem multifatorial, envolvendo alterações da motilidade, hipersensibilidade visceral, disbiose da microbiota intestinal e disfunção do eixo cérebro–intestino.

O papel do farmacêutico assume particular relevância na fase inicial do acompanhamento, sobretudo através da promoção da educação em saúde. Nesse contexto, destaca-se a orientação sobre medidas de estilo de vida, com ênfase para a adequação dietética (como a implementação de uma dieta com baixo teor de FODMAPs), no aconselhamento sobre estratégias de gestão do stress e na divulgação de informação baseada em evidência científica relativamente ao uso de probióticos, fibras solúveis e óleos essenciais. Posteriormente, a abordagem terapêutica deve ser individualizada e direcionada de acordo com os sintomas predominantes, permitindo intervenção específica na regulação da motilidade, controlo da dor e da distensão abdominal ou abordagem neuromodulatória.

Conclusão global

A integração da unidade curricular Estágio representou para mim uma oportunidade de rever e aplicar na prática os conhecimentos que adquiri ao longo do meu percurso académico.

A experiência em farmácia comunitária possibilitou-me contactar diretamente com os utentes, permitindo o desenvolver das minhas habilidades de comunicação, de aconselhamento e que me permitiu vivenciar de perto a importância da escuta ativa e o impacto que podemos ter na qualidade de vida de alguém.

Ser farmacêutico é ser o primeiro contacto com a população, aprimorando a literacia para a saúde, promovendo a adoção de comportamentos saudáveis, assim como incentivar a adesão à terapêutica.

Por outro lado, o estágio em farmácia hospitalar proporcionou-me uma visão ampliada do papel do farmacêutico. A experiência foi enriquecedora, pois pude observar e participar em atividades que vão desde a receção, armazenamento e distribuição de medicamentos até à validação de prescrições e colaboração em decisões clínicas. Estes fatores evidenciaram a importância que o farmacêutico hospitalar tem como elemento ativo na definição e acompanhamento dos tratamentos, garantindo a segurança, a eficácia e a qualidade dos mesmos. O estágio permitiu-me aprofundar a compreensão da responsabilidade social e do compromisso ético que a profissão exige.

Este estágio foi fundamental para o meu desenvolvimento como profissional, preparando-me para enfrentar os desafios da prática farmacêutica em diferentes contextos e demonstrou-me a motivação que é necessária na procura da melhoria contínua e na preocupação de estar continuamente atualizado.

Bibliografia

- [1] IRCCS materno infantile Burlo Garofolo | Dal 1856 in prima linea per la salute del bambino e della donna. Trieste.it. 2025 [Online] Available from: <https://www.burlo.trieste.it> (Accessed on 17th February 2025)
- [2] AIFA - Italian Medicines Agency, Early access and off-label use. 2017 [Online] Available from: <https://www.aifa.gov.it/en/accesso-precoce-uso-off-label> (Accessed on 15th February 2025)
- [3] AIFA - Italian Medicines Agency, Pharmacovigilance. 2017 [Online] Available from: <https://www.aifa.gov.it/en/farmacovigilanza1> (Accessed on 15th February 2025)
- [4] Lynparza 100 mg comprimidos revestidos por película, AstraZeneca AB, RCM (Aprovado 16 de dezembro de 2014), SE-151 85 Södertälje Suécia (Acedido em 5 de março de 2025)
- [5] Piccardo A, Morana G, Puntoni M, Campora S, Sorrentino S, Zucchetta P, et al. “Diagnosis, Treatment Response, and Prognosis: The Role of ¹⁸F-DOPA PET/CT in Children Affected by Neuroblastoma in Comparison with ¹²³I-mIBG Scan: The First Prospective Study.” *Journal of Nuclear Medicine*. 2019 Set; 61(3):367–374. [Online] Available from: <https://doi:10.2967/jnumed.119.232553> (Accessed on 20th March 2025)
- [6] Sait S, Modak S. “Anti-GD2 immunotherapy for neuroblastoma.” Expert Review of Anticancer Therapy. 2017 Aug; 17(10):889–904. [Online] Available from: <https://doi:10.1080/14737140.2017.1364995>. (Accessed on 22nd March 2025)
- [7] Grill J, Geoerger B, Gesner L, Perek D, Leblond P, Canete A, et al. “Phase II study of irinotecan in combination with temozolomide (TEMIRI) in children with recurrent or refractory medulloblastoma: a joint ITCC and SIOPE brain tumor study.” *Neuro-Oncology*. Jul 2013 ;15(9):1236–43. [Online] Available from: <https://10.1093/neuonc/not097> (Accessed on 27th March 2025)
- [8] Yoon JY, Roth JJ, Rushton CA, Jennifer, Nathanson KL, Cohen RB, et al. “Homologous recombination pathway gene variants identified by tumor-only sequencing assays in lung carcinoma patients.” *Translational Lung Cancer Research*. June 2023;12(6):1236–1244. [Online] Available from: <https://dx.doi.org/10.21037/tlcr-22-749> (Accessed on 27th March 2025)
- [9] Federico SM, Pappo AS, Sahr N, Sykes A, Campagne O, Stewart CF, et al. “A phase I trial of talazoparib and irinotecan with and without temozolomide in children and young adults with recurrent or refractory solid malignancies.” *European Journal of Cancer*

- September 2020; 137:204–213. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.06.014> (Acedido em 25 de março de 2025)
- [10] Takagi M, Ogawa C, Iehara T, Aoki-Nogami Y, Ishibashi E, Imai M, et al. “First phase 1 clinical study of olaparib in pediatric patients with refractory solid tumors.” *Cancer*. May 2022; 128(15):2949–2957. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1002/cncr.34270> (Accessed on 25th March 2025)
- [11] Gatz SA, Rubino J, Rossoni C, André N, Aerts I, Thebaud E, et al. “AcSé-ESMART: European Proof of Concept Therapeutic Stratification Trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory Tumors in Children and Adolescents–Arm D: Olaparib and irinotecan. *Journal of Clinical Oncology*.” May 2019; 37(15):10047–10047. [Online] Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.10047 (Accessed on 26th March 2025)
- [12] Groh-Wargo S, Barr SM. “Parenteral Nutrition.” *Clinics in Perinatology*. June 2022;49(2):355–379. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2022.02.002> (Accessed on 14th April 2025)
- [13] Berlana D. “Parenteral nutrition overview.” *Nutrients* October 2022;14(21):4480. [Online] Available from: <https://doi.org/10.3390/nu14214480> (Accessed on 17th April 2025)
- [14] Pertkiewicz M, Dudrick SJ. “Basics in clinical nutrition: Systems for parenteral nutrition, different systems for parenteral nutrition (AIO vs. MB).” *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*. June 2009; 4(3):123–124. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclnm.2009.01.006> (Accessed on 18th April 2025)
- [15] Mohajir WA, O’keefe SJ, Seres DS. “Parenteral Nutrition.” *Medical Clinics of North America*. November 2022; 106(5):17–27. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2022.07.002> (Accessed on 20th April 2025)
- [16] Nardi LD, Sala M, Turollo F, Zanon D, Maestro A, Barbi E, et al. “Parenteral Nutrition in the Pediatric Oncologic Population: Are There Any Sex Differences?” *Nutrients*. August 2023;15(17):3822. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu15173822> (Accessed on 8th abril 2025)
- [17] Hamdan M, Puckett Y. “Total Parenteral Nutrition”, PubMed. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; July 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559036> (Accessed on 21th April 2025)

- [18] Institute of Medicine (US) Committee on Nutrition T, Erdman J, Oria M, Pillsbury L. “Branched-Chain Amino Acids”, *National Academies Press (US)*; 2011. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209312/> (Accessed on 21st April 2025)
- [19] Hicks W, Hardy G. “Phosphate supplementation for hypophosphataemia and parenteral nutrition.” *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. May 2001; 4(3):227–233. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1097/00075197-200105000-00010> (Accessed on 22nd April 2025)
- [20] Wierzbicka, A.; Oczkowicz, M. “Sex differences in vitamin D metabolism, serum levels and action.” *Br. J. Nutr.* January 2022, 128, 2115–2130. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1017/s0007114522000149> (Accessed on 25th April 2025)
- [21] Turner, M.E.; Paynter, A.S.; White, C.A.; Mazzetti, T.; Ward, E.C.; Norman, P.A.; Munroe, J.; Adams, M.A.; Holden, R.M. “Sex Differences in Phosphate Homeostasis: Females Excrete More Phosphate and Calcium after an Oral Phosphate Challenge.” *J. Clin. Endocrinol. Metab.* March 2023, 108, 909–919 [Online] Available from: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac616> (Accessed on 25th April 2025)
- [22] Yan, W.; Hong, L.; Wang, Y.; Feng, Y.; Lu, L.; Tao, Y.; Wu, J.; Ruan, H.; Tang, Q.; Cai, W. “Retrospective Dual-Center Study of Parenteral Nutrition–Associated Cholestasis in Premature Neonates: 15 Years’ Experience.” *Nutr. Clin. Pract.* June 2017, 32, 407–413 Available from: <https://doi.org/10.1177/0884533616687532> (Accessed on 26th April 2025)
- [23] “Managing Hyperlipidemia in TPN Patients: Challenges and Solutions”, *Pharmko.com*. September 2025. Available from: <https://www.pharmko.com/blog/managing-hyperlipidemia-in-tpn-patients-challenges-and-solutions> (Accessed on 26th April 2025)
- [24] Corral P, Matta MG, Aguilar-Salinas C, Mehta R, Berg G, Massimiliano Ruscica, et al. “Lipoprotein(a) throughout life in women.” *American Journal of Preventive Cardiology* [Internet]. October 2024; 20:100885–5. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2024.100885> (Accessed on 27th April 2025)
- [25] Aliberti S, Dela Cruz CS, Amati F, Sotgiu G, Restrepo MI. “Community-acquired pneumonia.” *The Lancet*. September 2021;398(10303):906–919. [Online] Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00630-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00630-9) (Accessed on 5th April 2025)
- [26] Choi SH, Koh Y. “Ceftazidime for respiratory infections.” *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. September 2012; 13(14):2097–2109. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1517/14656566.2012.721777> (Accessed on 10th April 2025)
- [27] DrugBank. Ceftazidime [Online] go.drugbank.com. 2005. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00438> (Accessed on 11th April 2025)

- [28] Barton A, Fisher E, Rees-Milton M. “Elastomeric, fillable infusion pumps: an overview for clinical practice.” *British journal of nursing*. August 2023; 32(15):3–7. Available from: <https://doi.org/10.12968/bjon.2023.32.sup15.3> (Accessed on 12th April 2025)
- [29] Mutsumi Akahane, Enoki Y, Saiki R, Hayashi Y, Hiraoka K, Honma K, et al. “Stability of antimicrobial agents in an elastomeric infusion pump used for outpatient parenteral antimicrobial therapy.” *International Journal of Infectious Diseases*. November 2020; 103:464–468 Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.176> (Accessed on 12th April 2025)
- [30] Baxter Professional Australia, ElastomericProducts_ProfessionalGuide, Available from: <https://www.baxterprofessional.com.au> (Accessed on 13th April 2025)
- [31] Braun. Easypump® ST/LT, 2019 Available from: <https://www.bbraunusa.com/en/products/b4/easypump-st-lt.html> (Accessed on 13th April 2025)
- [32] Guiffant G, Durussel JJ, None Flaud, None Vigier, Dupont N, Bourget N, et al. “Mechanical performances of elastomers used in diffusers.” *Medical Devices Evidence and Research*. June 2011; 4:71–81. [Online] Available from: <https://DOI:10.2147/MDER.S18633> (Accessed on 14th April 2025)
- [33] Infarmed, Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho, Regulamentação das áreas mínimas das farmácias, de acordo com n.ºs 4 e 5 do artigo 29.º e do artigo 57.º-A do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, na sua redação atual, Disponível em https://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/023-C5_Delib_1502_2014_VF.pdf (Acedido em 19 de julho de 2025)
- [34] 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*. August 2024. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178> (Accessed on 20th July 2025)
- [35] UAH - Unidades de Apoio ao Hipertenso [Online] Disponível em: <https://www.uah.pt> (Acedido em 30 de julho de 2025)
- [36] Oporto FJR, M. Pérez García, M.A. Martín Gómez. “Empleo de la MAPA de 48 horas en atención especializada. Experiencia en nuestro centro.” *Hipertensión y Riesgo Vascular*. Publicado em Outubro de 2021 ;39(1):8–13. [Online] Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2021.09.001> (Acedido em 30 de julho de 2025)
- [37] Ordem dos Farmacêuticos, Norma Geral 30-NGE-00-010-02 de 28/06/2018. Preparação Individualizada da Medicação (PIM) Disponível em:

https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf (Acedido em 3 de agosto de 2025)

[38] Furosemida Farmoz 40 mg comprimidos, Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A. RCM (APROVADO EM 11-11-2021 INFARMED) Sintra, Portugal (Acedido em 4 de agosto de 2025)

[39] Rodríguez-Molinero A, Miñarro A, Narvaiza L, Gálvez-Barrón C, Gonzalo León N, Valldosera E, et al. “Mortality in Elderly Patients Taking Furosemide: Prospective Cohorts Study.” *International Journal of Hypertension*. 2022 October:1–8. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1155/2022/4708259> (Accessed on 5th August 2025)

[40] Guido Schmiemann, Kranz J, Falitsa Mandraka, Schubert S, Florian Wagenlehner, Ildikó Gágyor. “The diagnosis, treatment, and prevention of recurrent urinary tract infection.” *Deutsches Ärzteblatt international*, May 2024;121:373–382 [Online]. Available from: <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2024.0068> (Accessed on 5th August 2025)

[41] Klingeberg A, Willrich N, Schneider M, Guido Schmiemann, Ildikó Gágyor, Richter D, et al. “The percentage of antibiotic resistance in uncomplicated community-acquired urinary tract infections—findings of the RedAres project.” *Deutsches Ärzteblatt international*. March 2024; 121(6):175-181. [Online] Available from: <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2023.0267> (Accessed on 6th August 2025)

[42] Pigrau C, Escolà-Vergé L. “Recurrent urinary tract infections: From pathogenesis to prevention.” *Medicina Clínica*. August 2020;155(4):171–177. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2020.04.015> (Accessed on 6th August 2025)

[43] Ala-Jaakkola R, Laitila A, Ouwehand AC, Lehtoranta L. “Role of D-mannose in urinary tract infections – a narrative review.” *Nutrition Journal*. March 2022;21(1):18 [Online] Available from: <https://doi.org/10.1186/s12937-022-00769-x> (Accessed on 8th August 2025)

[44] Sunita Bavanandan, Keita N. “Urinary Tract Infection Prevention and Treatment.” *Seminars in Nephrology*. February 2024 ;43(5):151468–8. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2023.151468> (Accessed on 7th August 2025)

[45] Gupta V, Mastromarino P, Garg R. “Effectiveness of prophylactic oral and/or vaginal probiotic supplementation in the prevention of recurrent urinary tract infections: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.” *Clinical Infectious Diseases*. December 2023; 78(5): 1154–1161 [Online] Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciad766> (Accessed on 8th August 2025)

- [46] Uro-Vaxom 6 mg cápsula, Omedicamed, Unipessoal Lda, RCM (APROVADO EM 18-02-2022 INFARMED) Lisboa (Acedido em 10 de agosto de 2025)
- [47] Boehncke WH, Schön MP. “Psoriasis.” *The Lancet*, September 2015; 386(9997):983–994. [Online] Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61909-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61909-7) (Accessed on 7th August 2025)
- [48] Koca TT. “A short summary of clinical types of psoriasis.” *Northern Clinics of Istanbul*. June 2016; 3(1): 79–82. [Online] Available from: <https://doi.org/10.14744/nci.2016.16023> (Accessed on 7th August 2025)
- [49] Petit RG, Cano A, Ortiz A, Espina M, Prat J, Muñoz M, et al. “Psoriasis: From Pathogenesis to Pharmacological and Nano-Technological-Based Therapeutics.” *International Journal of Molecular Sciences* January 2021; 22(9):4983. [Online] Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms22094983> (Accessed on 8th August 2025)
- [50] Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. “Risk Factors for the Development of Psoriasis.” *International Journal of Molecular Sciences*. September 2019; 20(18) 1-14. [Online] Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms20184347> (Accessed on 9th August 2025)
- [51] Gao Y, Xu T, Wang Y, Hu Y, Yin S, Qin Z, et al. “Pathophysiology and Treatment of Psoriasis: From Clinical Practice to Basic Research.” *Pharmaceutics*. January 2025;17(1):56–66. [Online] Available from: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17010056> (Accessed on 9th August 2025)
- [52] Sugumaran D, Yong ACH, Stanslas J. “Advances in psoriasis research: From pathogenesis to therapeutics.” *Life Sciences*. October 2024; 355:122991. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122991> (Accessed on 10th August 2025)
- [53] Statistics Portugal - Web Portal, Publicado em 2021. Disponível em: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaques&DESTAQUESdest_boui=706999624&DESTAQUESmodo=2 (Acedido em 7 de julho de 2025)
- [54] World Health Organization. Portugal data | World Health Organization. 2023. Available from: <https://data.who.int/countries/620> (Accessed on 7th July 2025)
- [55] Thiagarajan DK, Basit H, Jeanmonod R. “Physiology, Menstrual Cycle” PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500020> (Accessed on 8th July 2025)
- [56] McCarthy M, Raval AP. “The peri-menopause in a woman’s life: a systemic inflammatory phase that enables later neurodegenerative disease.” *Journal of Neuroinflammation* October 2020;17(1). [Online] Available from:

<https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-020-01998-9>

(Accessed on 17th July 2025)

[57] Talaulikar V. “Menopause transition: Physiology and Symptoms.” *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, March 2022;81:3–7.[Online] Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521693422000426> (Accessed on 18th July 2025)

[58] Gatenby C, Simpson P. “Menopause: physiology, definitions, and symptoms.” *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. January 2024;38(1):101855–5. [Online] Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521690X23001318> (Accessed on 18th July 2025)

[59] Gersh F, O’Keefe JH, Elagizi A, Lavie CJ, Laukkanen JA. “Estrogen and cardiovascular disease.” *Progress in Cardiovascular Diseases*. January 2024;84:S0033-0620(24)00015X. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2024.01.015> (Accessed on 19th July 2025)

[60] Lee E, Anselmo M, Tahsin CT, Vanden Noven M, Stokes W, Carter JR, et al. “Vasomotor symptoms of menopause, autonomic dysfunction, and cardiovascular disease.” *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. December 2022; 323(6):H1270–80. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00477.2022> (Accessed on 19th July 2025)

[61] Santoro N, Roeca C, Peters BA, Neal-Perry G. “The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options.” *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2020 Oct ;106(1):1–15. Available from: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa764> (Accessed on 19th July 2025)

[62] Dam V, van der Schouw YT, Onland-Moret NC, Groenwold RHH, Peters SAE, Burgess S, et al. “Association of menopausal characteristics and risk of coronary heart disease: a pan-European case-cohort analysis.” *International Journal of Epidemiology* [Internet]. 2019 Aug; 48(4):1275–85. Available from: <https://doi.org/10.1093/ije/dyz016> (Accessed on 20th July 2025)

[63] Uddenberg ER, Safwan N, Saadedine M, Hurtado MD, Faubion SS, Shufelt CL. “Menopause transition and cardiovascular disease risk.” *Maturitas* [Internet]. 2024 Jul 1;185:107974. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2024.107974> (Accessed on 20th July 2025)

- [64] Russell JK, Jones CK, Newhouse PA. “The Role of Estrogen in Brain and Cognitive Aging.” *Neurotherapeutics*. 2019 Jul;16(3):649–65. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13311-019-00766-9> (Accessed on 21st July 2025)
- [65] Kim TH, Kim B, Youe Ree Kim, Jeong CW, Young Hwan Lee. “Gray matter differences associated with menopausal hormone therapy in menopausal women: a DARTEL-based VBM study.” 2023 January ;13(1). Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-28673-2> (Accessed on 22nd July 2025)
- [66] Bustamante-Barrientos FA, Méndez-Ruette M, Ortloff A, Luz-Crawford P, Rivera FJ, Figueroa CD, et al. “The Impact of Estrogen and Estrogen-Like Molecules in Neurogenesis and Neurodegeneration: Beneficial or Harmful?” *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2021 March ;15. Available from: <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.636176> (Accessed on 23rd July 2025)
- [67] Cox S, Nasser R, Rubin RS, Santiago-Lastra Y. “Genitourinary Syndrome of Menopause.” *Medical Clinics of North America*. 2023 Mar;107(2):357–69. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2022.10.017> (Accessed on 24th July 2025)
- [68] de Villiers TJ. “Bone Health and menopause: Osteoporosis Prevention and Treatment.” *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2023 May;38(1):101782. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2023.101782> (Accessed on 24th July 2025)
- [69] Proserpio P, Marra S, Campana C, Agostoni EC, Palagini L, Nobili L, et al. “Insomnia and menopause: a narrative review on mechanisms and treatments.” *Climacteric*. 2020 September ;23(6):539–49. Available from: <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1799973> (Accessed on 24th July 2025)
- [70] Maki PM, Panay N, Simon JA. “Sleep disturbance associated with the menopause.” *Menopause The Journal of The North American Menopause Society* June 2024;31(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38916279/> (Accessed on 25th July 2025)
- [71] Wang H, Shi F, Zheng L, Zhou W, Mi B, Wu S, et al. “Gut microbiota has the potential to improve health of menopausal women by regulating estrogen.” *Frontiers in Endocrinology*. 2025 June;16. Available from: <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1562332> (Accessed on 27th July 2025)
- [72] Zhao H, Chen J, Li X, Sun Q, Qin P, Wang Q. “Compositional and functional features of the female premenopausal and postmenopausal gut microbiota.” *FEBS Lett*. 2019 September ;593(18):2655–64. Available from: <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13527> (Accessed on 27th July 2025)

- [73] Shekhinamary Jebaraj, Nlebedim V. “The Role of Dietary Supplements in Modulating Menopause Onset: A Comprehensive Analysis of Nutritional and Lifestyle Influences on Menopause Timing.” *Nutrients*. 2025 September ;17(18):2921–1. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu17182921> (Accessed on 17th September 2025)
- [74] Yang Y, Yang Y, Yong Z, Yang L, Zhao Y, Yan M, et al. “Association Between Protein-Rich Foods, Nutritional Supplements, and Age of Natural Menopause and Its Symptoms.” *Nutrients*. 2025 January;17(2):356–6. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu17020356> (Accessed on 17th September 2025)
- [75] Gęgotek A, Skrzydlewska E. “Antioxidative and Anti-Inflammatory Activity of Ascorbic Acid.” *Antioxidants*. 2022 October ;11(10):1993. Available from: <https://doi.org/10.3390/antiox11101993> (Accessed on 1st August 2025)
- [76] Kelsey M Mangano, Sabrina E Noel, Bess Dawson-Hughes, Katherine L Tucker, “Sufficient Plasma Vitamin C Is Related to Greater Bone Mineral Density among Postmenopausal Women from the Boston Puerto Rican Health Study,” *The Journal of Nutrition*, 151(12):3764-3772. Available from: <https://doi.org/10.1093/jn/nxab291> (Accessed on 1st August 2025)
- [77] Montoya-Estrada A, García-Cortés AY, José Romo-Yañez, Ortiz-Luna GF, Arellano-Eguiluz A, Belmont-Gómez A, et al. “The Administration of Resveratrol and Vitamin C Reduces Oxidative Stress in Postmenopausal Women—A Pilot Randomized Clinical Trial.” *Nutrients*. 2024 November;16(21):3775–5. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu16213775> (Accessed on 3rd August 2025)
- [78] Stepan Feduniw, Korczyńska L, Konrad Górski, Zgliczyńska M, Bączkowska M, Maciej Byrczak, et al. “The Effect of Vitamin E Supplementation in Postmenopausal Women—A Systematic Review.” *Nutrients* [Internet]. 2022 December;15(1):160–0. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu15010160> (Accessed on 3rd August 2025)
- [79] Porterfield L, Wur N, Delgado ZS, Syed F, Song A, Weller SC. “Vaginal Vitamin E for Treatment of Genitourinary Syndrome of Menopause: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials.” *Journal of Menopausal Medicine*. 2022;28(1):9. Available from: <https://doi.org/10.6118/jmm.21028> (Accessed on 4th August 2025)
- [80] Miyazawa T, Burdeos GC, Itaya M, Nakagawa K, Miyazawa T. “Vitamin E: Regulatory Redox Interactions.” *IUBMB Life*. 2019 January ;71(4):430–41. Available from: <https://doi.org/10.1002/iub.2008> (Accessed on 5th August 2025)
- [81] Rusu ME, Bigman G, Ryan AS, Popa DS. “Investigating the Effects and Mechanisms of Combined Vitamin D and K Supplementation in Postmenopausal Women: An Up-to-Date

Comprehensive Review of Clinical Studies.” *Nutrients* [Internet]. 2024 January;16(14):2356. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu16142356> (Accessed on 5th August 2025)

[82] Aline Rocha Reis, Santos, Cynthia Batista Santos, Beatriz, Gabrielli, Paula Nascimento Brandão-Lima, et al. “Supplementation of vitamin D isolated or calcium-associated with bone remodeling and fracture risk in postmenopausal women without osteoporosis: A systematic review of randomized clinical trials.” *Nutrition*. 2023 Decemeber;116:112151–1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2023.112151> (Accessed on 5th August 2025)

[83] Fleet JC. “Vitamin D-Mediated Regulation of Intestinal Calcium Absorption.” *Nutrients*. 2022 August ;14(16):3351. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu14163351> (Accessed on 6th August 2025)

[84] Capozzi A, Scambia G, Lello S. “Calcium, vitamin D, vitamin K2, and magnesium supplementation and skeletal health.” *Maturitas*. 2020 October;140(140):55–63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.05.020> (Accessed on 7th August 2025)

[85] Dias P, Siatka T, Vopršalová M, Moravcová M, Pourová J, Přívratská N, et al. Biological properties of vitamins of the B-complex, part 2 – vitamins B₆ and B₇ (biotin, vitamin H). *Nutrition Research Reviews*. 2025 May 30;1–107. Available from: <https://doi.org/10.1017/s0954422425100097> (Accessed on 7th August 2025)

[86] Dorota Raczekiewicz, Mariusz Gujski, Sarecka-Hujar B, Suski K, Agnieszka Pedrycz-Wieczorska, Wdowiak A, et al. “Impact of Serum Vitamin D, B6, and B12 and Cognitive Functions on Quality of Life in Peri- and Postmenopausal Polish Women.” *Medical Science Monitor* [Internet]. 2024 March; 30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11127608/> (Accessed on 8th August 2025)

[87] Ma M, Ma Z, He Y, Sun H, Yang B, Ruan B, et al. “Efficacy of vitamin K2 in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.” *Frontiers in Public Health* [Internet]. 2022 August;10. Available from: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.979649> (Accessed on 9th August 2025)

[88] Liu C, Kuang X, Li K, Guo X, Deng Q, Li D. “Effects of combined calcium and vitamin D supplementation on osteoporosis in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.” *Food & Function* [Internet]. 2020 December;11(12):10817–27. Available from: <https://doi.org/10.1039/d0fo00787k> (Accessed on 8th August 2025)

- [89] Terrell K, Choi S, Choi S. “Calcium’s Role and Signaling in Aging Muscle, Cellular Senescence, and Mineral Interactions.” *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2023 January;24(23):17034. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms242317034> (Accessed on 10th August 2025)
- [90] Rondanelli M, Faliva MA, Tartara A, Gasparri C, Perna S, Infantino V, et al. “An update on magnesium and bone health.” *BioMetals* [Internet]. 2021 May ;34(4). Available from: <https://doi.org/10.1007/s10534-021-00305-0> (Accessed on 20th August 2025)
- [91] Alateeq K, Walsh EI, Cherbuin N. “Dietary magnesium intake is related to larger brain volumes and lower white matter lesions with notable sex differences.” *European Journal of Nutrition*. 2023 March ; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00394-023-03123-x> (Accessed on 20th August 2025)
- [92] Boyle N, Lawton C, Dye L. “The Effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress—A Systematic Review.” *Nutrients*. 2017 April;9(5):429. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu9050429> (Accessed on 20th August 2025)
- [93] Nilsson AG, Sundh D, Bäckhed F, Lorentzon M. “Lactobacillus reuteri reduces bone loss in older women with low bone mineral density: a randomized, placebo-controlled, double-blind, clinical trial.” *Journal of Internal Medicine*. 2018 July ;284(3):307–17. Available from: <https://doi.org/10.1111/joim.12805> (Accessed on 21st August 2025)
- [94] Yadav, M.K., Kumari, I., Singh, B. *et al.* “Probiotics, prebiotics and synbiotics: Safe options for next-generation therapeutics.” *Appl Microbiol Biotechnol* **106**, 2022, 505–521 Available from: <https://doi.org/10.1007/s00253-021-11646-8> (Accessed on 21st August 2025)
- [95] Barrea L, Verde L, Auriemma RS, Vetrani C, Cataldi M, Frias-Toral E, et al. “Probiotics and Prebiotics: Any Role in Menopause-Related Diseases?” *Current Nutrition Reports*. February 2023;12(1):83–97. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1007/s13668-023-00462-3> (Accessed on 22nd August 2025)
- [96] Lorenzo J. “From the gut to bone: connecting the gut microbiota with Th17 T lymphocytes and postmenopausal osteoporosis.” *Journal of Clinical Investigation*. 2021 March ;131(5). Available from: <https://doi.org/10.1172/jci146619> (Accessed on 26th August 2025)
- [97] Mei Z, Li D. “The role of probiotics in vaginal health. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*.” 2022 July;12. Available from: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.963868> (Accessed on 26th August 2025)

- [98] Fatemeh G, Sajjad M, Niloufar R, Neda S, Leila S, Khadijeh M. “Effect of melatonin supplementation on sleep quality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.” *Journal of Neurology*. 2021 January ;269(1). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10381-w> (Accessed on 28th August 2025)
- [99] Chan V, Lo K. “Efficacy of dietary supplements on improving sleep quality: a systematic review and meta-analysis.” *Postgraduate Medical Journal* [Internet]. 2021 January;98(1158). Available from: <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-139319> (Accessed on 22nd August 2025)
- [100] Ko SH, Kim HS. “Menopause-Associated lipid metabolic disorders and foods beneficial for postmenopausal women.” *Nutrients* [Internet]. 2020 January ;12(1):1–25. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu12010202> (Accessed on 22nd August 2025)
- [101] Minihaane AM. “Omega-3 fatty acids, brain health and the menopause.” *Post Reproductive Health*. 2025 May;31(2):97–104. Available from: <https://doi.org/10.1177/20533691251341701> (Accessed on 30th August 2025)
- [102] Friederike Wylenzek, Bühling KJ, Laakmann E. “A systematic review on the impact of nutrition and possible supplementation on the deficiency of vitamin complexes, iron, omega-3-fatty acids, and lycopene in relation to increased morbidity in women after menopause.” *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2024 June;310(4):2235–45. <https://doi.org/10.1007/s00404-024-07555-6> (Accessed on 30th August 2025)
- [103] Shen D, Zhang X, Li Z, Bai H, Chen L. “Effects of omega-3 fatty acids on bone turnover markers in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis.” *Climacteric*. 2017 October;20(6):522–7. Available from: <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1384952> (Accessed on 30th August 2025)
- [104] Chen LR, Chen KH. “Utilization of Isoflavones in Soybeans for Women with Menopausal Syndrome: An Overview.” *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 March;22(6):3212. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms22063212> (Accessed on 30th August 2025)
- [105] De Franciscis P, Colacurci N, Riemma G, Conte A, Pittana E, Guida M, et al. “A nutraceutical approach to menopausal complaints.” *Medicina* [Internet]. 2019 August;55(9):544. Available from: <https://doi.org/10.3390/medicina55090544> (Accessed on 30th August 2025)
- [106] Chen LR, Ko NY, Chen KH. “Isoflavone Supplements for Menopausal Women: A Systematic Review.” *Nutrients* [Internet]. 2019 November;11(11):2649. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu11112649> (Accessed on 1st September 2025)

- [107] Huang KY, Wang FY, Lv M, Ma XX, Tang XD, Lv L. “Irritable Bowel syndrome: Epidemiology, Overlap disorders, Pathophysiology and Treatment.” *World Journal of Gastroenterology*. July 2023; 29(26):4120–35. [Online] Available from: <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i26.4120> (Accessed on 3rd September 2025)
- [108] Drossman, D.A. (2016). “Functional gastrointestinal disorders – history, pathophysiology, clinical features and Rome IV.” *Gastroenterology*. 2016; 150:1262–1279. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032> (Accessed on 3rd September 2025)
- [109] Ringel Y, Ringel-Kulka T. “The intestinal microbiota and Irritable Bowel Syndrome.” *J Clin Gastroenterol*. 2015;49:S56–S59. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000000418> (Accessed on 4th September 2025)
- [110] Chang L, Carlo Di Lorenzo, Farrugia G, Hamilton FA, Mawe GM, Pasricha PJ, et al. “Functional Bowel Disorders: A Roadmap to Guide the Next Generation of Research.” *Gastroenterology*. 2018 Feb ;154(3):723–35. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.12.010> (Accessed on 6th September 2025)
- [111] Belizário JE, Faintuch J. “Microbiome and Gut Dysbiosis.” *Experientia Supplementum*. 2018 ;109:459–76. [Online] Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-74932-7_13 (Accessed on 8th September 2025)
- [112] Ye M, Rezaie A, Pimentel M. “Bile Acid and Gut Microbiota in Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*.” October 2022; 28(4):549–561. [Online] Available from: <https://doi.org/10.5056/jnm22129> (Accessed on 11th September 2025)
- [113] Kliewer SA, Mangelsdorf DJ. “Bile Acids as Hormones: The FXR-FGF15/19 Pathway.” *Digestive Diseases*. May 2015;33(3):327–331. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1159/000371670> (Accessed on 12th September 2025)
- [114] Walters JRF. “Bile acid diarrhoea and FGF19: new views on diagnosis, pathogenesis and therapy.” *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. March 2014; 11(7):426–434. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.32> (Accessed on 13th September 2025)
- [115] Staudacher HM, Black CJ, Teasdale SB, Mikocka-Walus A, Keefer L. “Irritable bowel syndrome and mental health comorbidity — approach to multidisciplinary management.” *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. June 2023; 20(9):1–15. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00794-z> (Accessed on 15th September 2025)

- [116] Mayer EA, Ryu HJ, Bhatt RR. “The neurobiology of irritable bowel syndrome.” *Molecular Psychiatry*. February 2023; 28(4):1451–1465. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1038/s41380-023-01972-w> (Accessed on 17th September 2025)
- [117] Mihaela Stoyanova, Gledacheva V, Stoyanka Nikolova. “Gut–Brain–Microbiota Axis in Irritable Bowel Syndrome: A Narrative Review of Pathophysiology and Current Approaches.” *Applied Sciences*. June 2025; 15(12):6441–1. Available from: <https://doi.org/10.3390/app15126441> (Accessed on 17th September 2025)
- [118] Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. “Pathophysiology of irritable bowel syndrome.” *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* [Internet]. October 2016 ;1(2):133–46. [Online] Available from: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30023-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30023-1) (Accessed on 9th September 2025)
- [119] Ng QX, Soh AYS, Loke W, Lim DY, Yeo WS. “The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS).” *Journal of Inflammation Research*. September 2018; 11(11):345–349. [Online] Available from: <https://doi.org/10.2147/jir.s174982> (Accessed on 9th September 2025)
- [120] Yuan Y, Wang X, Huang S, Wang H, Shen GM. “Low-level inflammation, immunity, and brain-gut axis in IBS: unraveling the complex relationships.” *Gut microbes*. October 2023;15(2). [Online] Available from: <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2263209> (Accessed on 10th September 2025)
- [121] Passacatini LC, Ilari S, Nucera S, Scarano F, Macrì R, Caminiti R, et al. “Multiple Aspects of Irritable Bowel Syndrome and the Role of the Immune System: An Overview of Systematic Reviews with a Focus on Polyphenols.” *International Journal of Molecular Sciences*. November 2024;25(22):11993. [Online] Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms252211993> (Accessed on 11th September 2025)
- [122] Aguilera-Lizarraga J, Hussein H, Boeckxstaens GE. “Immune activation in irritable bowel syndrome: what is the evidence?” *Nature Reviews Immunology* [Internet]. March 2022;22(11)1–13. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00700-9> (Accessed on 11th September 2025)
- [123] Oudenhove, L.V., Rona, L.L. e Drossman, D.A. “Biopsychosocial Aspects of functional Gastrointestinal disorders: how central and environmental process contribute to the development and expression of functional gastrointestinal disorders.” *Gastroenterology*. 2016; 150(6):1355-1367. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.027> (Accessed on 3rd September 2025)

- [124] Tanaka, Y., Motoyori, K. e Drossman, D.A. “Biopsychosocial Model of Irritable Bowel Syndrome.” *J Neurogastroenterol Motility*. 2011; 17(2):131-139.[Online] Available from: <https://doi.org/10.5056/jnm.2011.17.2.131> (Accessed on 4th September 2025)
- [125] Bertin L, Miriana Zanconato, Crepaldi M, Marasco G, Cesare Cremon, Barbara G, et al. “The Role of the FODMAP Diet in IBS”. *Nutrients*. January 2024; 16(3):370–0. [Online] Available from: <https://doi.org/10.3390/nu16030370> (Accessed on 17th September 2025)
- [126] Galica AN, Galica R, Dumitrașcu DL. “Diet, fibers, and probiotics for irritable bowel syndrome.” *Journal of medicine and life*. February 2022;15(2):174–9.Available from: <https://doi.org/10.25122/jml-2022-0028> (Accessed on 17th September 2025)
- [127] Belorio M, Gómez M. “Psyllium: a useful functional ingredient in food systems. Critical Reviews in Food Science and Nutrition.” September 2020; 62(2):1–12. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1822276> (Accessed on 18th September 2025)
- [128] Zhang T, Zhang C, Zhang J, Sun F, Duan L. “Efficacy of Probiotics for Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis.” *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. April 2022; 12. [Online] Available from: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.859967> (Accessed on 19th September 2025)
- [129] Simon E, Călinoiu LF, Mitrea L, Vodnar DC. “Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics: Implications and Beneficial Effects against Irritable Bowel Syndrome.” *Nutrients*. June 2021; 13(6). [Online] Available from: <https://doi.org/10.3390/nu13062112> (Accessed on 19th September 2025)
- [130] Ford AC et al. “Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-analysis”. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(1):21–39. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0222-5> (Accessed on 19th September 2025)
- [131] Baha’ Aljeradat, Kumar D, Sulaiman Abdulmuizz, Kundu M, Almealawy YF, Dima Ratib Batarseh, et al. “Neuromodulation and the Gut–Brain Axis: Therapeutic Mechanisms and Implications for Gastrointestinal and Neurological Disorders.” *Pathophysiology*. May 2024; 31(2):244–68. [Online] Available from: <https://doi.org/10.3390/pathophysiology31020019> (Accessed on 20th September 2025)
- [132] Hanna-Jairala I, Drossman DA. “Central Neuromodulators in Irritable Bowel Syndrome: Why, How, and When.” *The American Journal of Gastroenterology*. July 2024 ;119(7):1272–84. [Online] Available from: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002800> (Accessed on 20th September 2025)

- [133] Drossman DA, Tack J, Ford AC, et al. “Neuromodulators for functional gastrointestinal disorders (disorders of gut-brain interaction): A Rome Foundation Working Team Report.” *Gastroenterology*. March 2018;154(4):1140–71. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.11.279> (Accessed on 20th September 2025)
- [134] Sobin WH, Heinrich TW, Drossman DA. “Central neuromodulators for treating functional GI disorders: A primer.” *Am J Gastroenterol*. May 2017;112(5):693–702. Available from: <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.57> (Accessed on 21st September 2025)
- [135] Törnblom H, Drossman DA. “Psychotropics, antidepressants, and visceral analgesics in functional gastrointestinal disorders.” *Curr Gastroenterol Rep*. November 2018 ;20(12):58. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11894-018-0664-3> (Accessed on 20th September 2025)
- [136] Cangemi DJ, Lacy BE. “Management of irritable bowel syndrome with diarrhea: a review of nonpharmacological and pharmacological interventions.” *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. January 2019; 12:175628481987895. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1177/1756284819878950> (Accessed on 20th September 2025)
- [137] Lembo A, Sultan S, Chang L, Heidelbaugh JJ, Smalley W, Verne GN. “AGA Clinical Practice Guideline on the Pharmacological Management of Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea.” *Gastroenterology*. July 2022;163(1):137–51. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.04.017> (Accessed on 20th September 2025)
- [138] Kashyap P, Moayyedi P, Quigley M, Magnus Simren, Vanner S. “Critical appraisal of the SIBO hypothesis and breath testing: A clinical practice update endorsed by the European society of neurogastroenterology and motility (ESNM) and the American neurogastroenterology and motility society (ANMS)”. *Neurogastroenterology & motility/Neurogastroenterology and motility*. May 2024; 36:14817. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1111/nmo.14817> (Accessed on 20th September 2025)
- [139] Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U. “Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome: A bridge between functional organic dichotomy.” *Gut and Liver*. March 2017; 11(2):196–208. [Online] Available from: <https://doi.org/10.5009/gnl16126> (Accessed on 21st September 2025)
- [140] Wielgosz-Grochowska JP, Domanski N, Drywień ME. “Efficacy of an Irritable Bowel Syndrome Diet in the Treatment of Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Narrative Review.” *Nutrients*. August 2022; 14(16):3382. [Online] Available from: <https://doi.org/10.3390/nu14163382> (Accessed on 21st September 2025)
- [141] Saadi M, McCallum RW. “Rifaximin in irritable bowel syndrome: rationale, evidence

- and clinical use.” *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. January 2013; 4(2):71–5. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1177/2040622312472008> (Accessed on 21st September 2025)
- [142] Pimentel M, Morales W, Chua K, Barlow G, Weitsman S, Kim G, et al. “Effects of Rifaximin Treatment and Retreatment in Nonconstipated IBS Subjects.” *Digestive Diseases and Sciences*. 2011 May ;56(7):2067–72. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1728-5> (Accessed on 22nd September 2025)
- [143] Li J, Zhu W, Liu W, Wu Y, Wu B. “Rifaximin for Irritable Bowel Syndrome.” *Medicine*. January 2016; 95(4):2534. Available from: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002534> (Accessed on 24th September 2025)
- [144] Zheng Y, Yu T, Tang Y, Xiong W, Shen X, Jiang L, et al. “Efficacy and safety of 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonists in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.” *PLOS ONE*. March 2017;12(3):172846. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172846> (Accessed on 24th September 2025)
- [145] Garsed K, Chernova J, Hastings M, Lam C, Marciani L, Singh G, et al. “A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea” *Gut*. December 2013; 63(10):1617–25. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305989> (Accessed on 24th September 2025)
- [146] Shah ED. “Editorial: ondansetron for patients with IBS-D and bowel-predominant symptoms.” *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. June 2023; 57(11):1335–6. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1111/apt.17462> (Accessed on 24th September 2025)
- [147] Gunn D, Rabia Topan, Fried R, Holloway I, Brindle R, Hartley S, et al. “Ondansetron for irritable bowel syndrome with diarrhoea: randomised controlled trial.” *Efficacy and mechanism evaluation*. October 2023; 10(9):1–121. [Online] Available from: <https://doi.org/10.3310/ytfw7874> (Accessed on 25th September 2025)
- [148] Che T, Roth BL. “Molecular basis of opioid receptor signaling.” *Cell*. November 2023; 186(24):5203–19. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.10.029> (Accessed on 25th September 2025)
- [149] Corsetti M, Pannemans J, Whorwell P. “Targeting mu opioid receptors to modulate gastrointestinal function: what have we learnt so far from the studies in functional bowel disorders?” *F1000 Research*. March 2019; 8:257. [Online] Available from: <https://doi.org/10.12688/f1000research.15974.1> (Accessed on 25th September 2025)

- [150] Goudswaard HJ, Ruiz-Velasco V, Stella SL, Willing LB, Holmes GM. “Coexpressed δ -, μ -, and κ -Opioid Receptors Modulate Voltage-Gated Ca^{2+} Channels in Gastric-Projecting Vagal Afferent Neurons.” *Molecular pharmacology*. 2024 January ;105(3):250–9. Available from: <https://doi.org/10.1124/molpharm.123.000774> (Accessed on 25th September 2025)
- [151] Yan, Y., Chen, Y. & Zhang, X. “The effect of opioids on gastrointestinal function in the ICU.” *Crit Care* **25**, 370, 2021. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03793-1> (Accessed on 25th September 2025)
- [152] Corsetti M, Whorwell P. “New therapeutic options for IBS: the role of the first in class mixed μ - opioid receptor agonist and δ -opioid receptor antagonist (mudelta) eluxadoline.” *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2017 March;11(4):285–92. Available from: <https://doi.org/10.1080/17474124.2017.1298442> (Accessed on 26th September 2025)
- [153] Moshiree B, Heidelbaugh JJ, Sayuk GS. “A Narrative Review of Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea: A Primer for Primary Care Providers. Advances in Therapy.” 2022 July ;39(9):4003–20. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02224-z> (Accessed on 26th September 2025)
- [154] Lembo AJ, Lacy BE, Zuckerman MJ, Schey R, Dove LS, Andrae DA, et al. “Eluxadoline for Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea.” *New England Journal of Medicine*. January 2016; 374(3):242–53. Available from: <https://doi:10.1056/NEJMoa1505180> (Accessed on 26th September 2025)
- [155] Soares GAR, Godoi A, Marcolin P, Piredda G, Laia E, Rodrigues AZ. “Efficacy of Bile Acid Sequestrants in the Treatment of Bile Acid Diarrhea: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.” *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2024 October; Available from: <https://doi.org/10.1002/jcph.6154> (Accessed on 26th September 2025)
- [156] Camilleri M. “Bile acid diarrhea: prevalence, pathogenesis, and therapy.” *Gut Liver*. 2015;9(3):332–339. [Online] Available from: <https://doi.org/10.5009/gnl14397> (Accessed on 27th September 2025)
- [157] Bharucha AE, Lacy BE. “Mechanisms, evaluation, and management of chronic constipation.” *Gastroenterology*. January 2020; 158(5):1232–49. [Online] Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.034> (Accessed on 27th September 2025)
- [158] Sayuk, Gregory S. MD, MPH^{1,2,3}; Waldman, Scott A. MD, PhD⁴; Brenner, Darren M. MD⁵. “Mechanisms of Action of Current Pharmacologic Options for the Treatment of Chronic Idiopathic Constipation and Irritable Bowel Syndrome With Constipation.” *The American Journal of Gastroenterology*. April 2022. 117(4):6-13. [Online] Available from: <https://doi:10.14309/ajg.0000000000001687> (Accessed on 27th September 2025)

- [159] Di Rosa C, Altomare A, Terrigno V, Carbone F, Tack J, Cicala M, et al. “Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome (IBS-C): Effects of Different Nutritional Patterns on Intestinal Dysbiosis and Symptoms.” *Nutrients*. January 2023; 15(7):1647. [Online] Available from: <https://doi.org/10.3390/nu15071647> (Accessed on 27th September 2025)
- [160] Corsetti M, Landes S, Lange R. “Bisacodyl: A review of pharmacology and clinical evidence to guide use in clinical practice in patients with constipation.” *Neurogastroenterology & Motility*. March 2021; 33(10). Available from: <https://doi.org/10.1111/nmo.14123> (Accessed on 27th September 2025)
- [161] Chang L, Lacy BE, Moshiree B, Kassebaum A, Abel JL, Hanlon J, et al. “Efficacy of Linaclotide in Reducing Abdominal Symptoms of Bloating, Discomfort, and Pain: A Phase 3B Trial Using a Novel Abdominal Scoring System.” *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* [Internet]. 2021 Sep ;116(9):1929–37. Available from: <https://doi:10.14309/ajg.0000000000001334> (Accessed on 28th September 2025)
- [162] Kalola UK, Chowdhury YS. “Linaclotide.” PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578208/> (Accessed on 28th September 2025)
- [163] Daniluk J, Malecka-Wojcieszko E, Skrzydło-Radomska B, Rydzewska G. “The Efficacy of Mebeverine in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome—A Systematic Review.” *Journal of Clinical Medicine*. 2022 February ;11(4):1044. Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm11041044> (Accessed on 28th September 2025)
- [164] Brenner DM, Lacy BE. “Antispasmodics for Chronic Abdominal Pain: Analysis of North American Treatment Options.” *American Journal of Gastroenterology*. 2021 May;116(8):1587–600. Available from: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001266> (Accessed on 28th September 2025)
- [165] Yu Q, Wang D, Dong P, Zheng L. “Probiotics Combined With Trimebutine for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2025 January ;40(3):677–91. Available from: <https://doi.org/10.1111/jgh.16858> (Accessed on 28th September 2025)
- [166] Dolejší E, Janoušková A, Jakubík J. “Muscarinic Receptors in Cardioprotection and Vascular Tone Regulation”. *Physiol Res.*; 2024;73. [Online] Available from: <https://doi.org/10.33549/physiolres.935270> (Accessed on 28th September 2025)
- [167] Evangelista S, Traini C, Vannucchi MG. “Otilonium Bromide: A Drug with a Complex Mechanism of Action.” *Current pharmaceutical design*.2018;24(16):1772–9.

[Online] Available from: <https://doi.org/10.2174/1381612824666180507122935> (Accessed on 28th September 2025)

[168] Triantafillidis JK, Malgarinos G. “Long-term efficacy and safety of otilonium bromide in the management of irritable bowel syndrome: a literature review.” *Clinical and Experimental Gastroenterology*. April 2014; 7:75–82. [Online] Available from: <https://doi.org/10.2147/CEG.S46291> (Accessed on 28th September 2025)

[169] Bor S, Leher P, Chalbaud A, Tack J. “Efficacy of pinaverium bromide in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis.” *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2021 Jan;14:175628482110337. Available from: <https://doi.org/10.1177/17562848211033740> (Accessed on 28th September 2025)

[170] Alammam N, Wang L, Saberi B, Nanavati J, Holtmann G, Shinohara RT, et al. “The impact of peppermint oil on the irritable bowel syndrome: a meta-analysis of the pooled clinical data.” *BMC Complementary and Alternative Medicine*. January 2016 ;19(1). [Online] Available from: <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2409-0> (Accessed on 28th September 2025)

[171] Ingrosso MR, Ianiro G, Nee J, Lembo AJ, Moayyedi P, Black CJ, et al. “Systematic review and meta-analysis: efficacy of peppermint oil in irritable bowel syndrome.” *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2022 August ;56(6):932–41. Available from: <https://doi.org/10.1111/apt.17179> (Accessed on 29th September 2025)

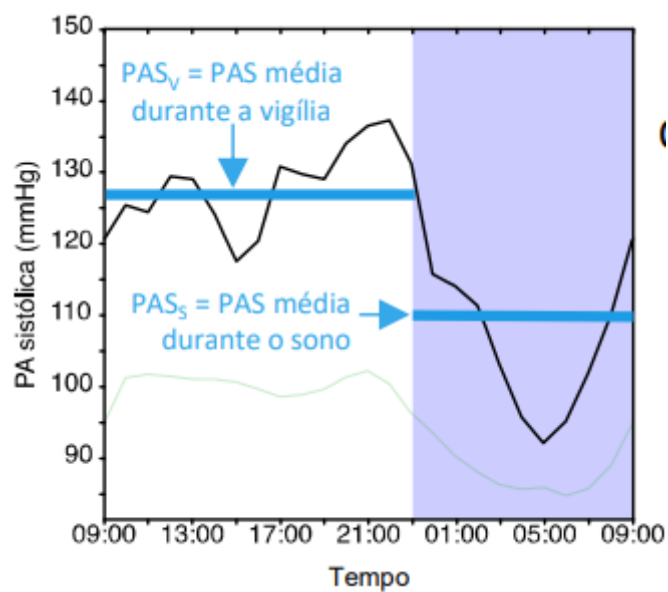
[172] Chumpitazi BP, Kearns GL, Shulman RJ. “Review article: the physiological effects and safety of peppermint oil and its efficacy in irritable bowel syndrome and other functional disorders”. *Alimentary pharmacology & therapeutics* [Internet]. 2018;47(6):738–52. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5814329/> (Accessed on 29th September 2025)

[173] Oz M, El Nebrisi EG, Yang KHS, Howarth FC, Al Kury LT. “Cellular and Molecular Targets of Menthol Actions.” *Frontiers in Pharmacology*. July 2017;8. Available from: <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00472> (Accessed on 29th September 2025)

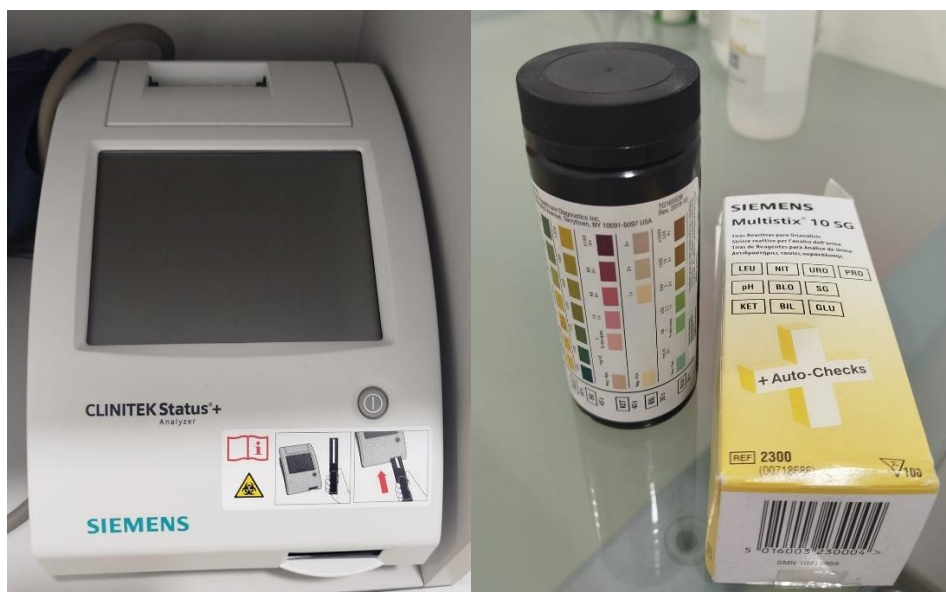
[174] Kambiz S, Duraku LS, Holstege JC, Hovius SER, Ruigrok TJH, Walbeehm ET. “Thermo-sensitive TRP channels in peripheral nerve injury: A review of their role in cold intolerance.” *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. May 2014 ;67(5):591–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2013.12.014> (Accessed on 29th September 2025)

Anexos

Anexo 1. Gráfico modelo de cálculo da Queda da Pressão Arterial Sistólica [3]



Anexo 2. Imagens representativas do equipamento utilizado para a realização do teste de detecção de infecção urinária.



Anexo 3. Esquema representativo dos produtos disponíveis na farmácia para prevenção de infecções urinárias.

Prevenção de IU

SUPLEMENTOS ALIMENTARES DISPONÍVEIS

Floradela



Lactobacillus reuteri (RC-14)
Lactobacillus rhamnosus (GR-1)

GUTA Mulher



Lactobacillus gasseri CUL09
Extrato de Arando Vermelho (Vaccinium macrocarpon Ait.)
Vitaminas B6 e C.

Prevenção de IU

SUPLEMENTOS ALIMENTARES DISPONÍVEIS

RoterCysti 500 mg



500 mg de extrato de folha de uva-ursina
correspondente a 105 mg de derivados de
hidroquinona

Cis-Control STOP



36 mg de Protocianidinas de Arando Vermelho
1200 mg de D-Manose
250 mg de extrato de Urze.

Prevenção de NR

SUPLEMENTOS ALIMENTARES DISPONÍVEIS

Systelle



Extrato seco de folhas de Arctostaphylos uva-Ursi
400mg (equivalente a 64mg-96mg de arbutina)

UriColi



Arando-vermelho (Vaccinium macrocarpon)
D-manose
Extrato de Propólis

Prevenção de NR

SUPLEMENTOS ALIMENTARES DISPONÍVEIS

Prevecist



60 mg Arando-Vermelho, dos quais 30% PACs
10 mg Lactoferrina
1000 mg FOS

Prevenção de NR

MSRM

Uro-Vaxom



6 mg de polissacárido de E. coli.

Fosfomicina



5,631 g de fosfomicina trometamol, equivalente a 3 g de fosfomicina.

Prevenção de NR

MSRM

Bactrim



5 ml de xarope contém 200 mg de sulfametoxazol e 40 mg de trimetoprim

Furadantina MC



100 mg de macrocristais de nitrofurantoína, na forma anidra.

Anexo 4. Formação interna realizada à Farmácia para avaliar a Intervenção do Farmacêutico na Psoríase e os Tratamentos Disponíveis

Psoríase

Sinais Clínicos, Tratamento e Acompanhamento em Farmácia Comunitária.



1

Trabalho realizado por: Ana Carolina André Nunes

Índice

- 01**
Introdução
- 02**
Sinais e Sintomas
- 03**
Fisiopatologia
- 04**
Medidas Não Farmacológicas
- 05**
Medidas Farmacológicas
- 06**
Farmácia Comunitária

2

01

Introdução

3

Introdução

- Doença inflamatória crónica da pele
- Multissistémica
- Multifatorial

Imunológicos



Ambientais



Genéticos

Curso clínico recorrente, períodos de remissão e recidivas de carácter imprevisível.

4

Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. The Lancet, Publicado em Setembro de 2015; 386(9997):983–994. [Online] Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61909-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61909-7)

02 Sinais e Sintomas

5

Sinais e sintomas



O farmacêutico deve estar atento aos sintomas, como placas eritematosas, com delimitações bem definidas cobertas de escamas de cor esbranquiçada.

Áreas mais comuns



Couro cabeludo



Mãos



Cotovelos



Joelhos

6

Koca TT. A short summary of clinical types of psoriasis. Northern Clinics of Istanbul. Junho de 2016; 3(1): 79–82. [Online] Disponível em: <https://doi.org/10.14744/nci.2016.16023>

03 Fisiopatologia

7

Fisiopatologia

01

Fatores desencadeantes (infecções, trauma, stress)

Ativam as células dendríticas a partir dos péptidos antimicrobianos.

02

Células dendríticas

Produzem $\text{TNF-}\alpha$ e $\text{INF-}\gamma$, que estimulam a sua maturação e diferenciam os linfócitos Th17.

03

IL-23

Há um aumento da sua secreção, que permite a libertação de IL-17.

04

IL-17

Principal mediadora da inflamação crónica, promovendo proliferação de queratinócitos, recrutamento de leucócitos.

8

Petit RG, Cano A, Ortiz A, Espina M, Prat J, Muñoz M, et al. Psoriasis: From Pathogenesis to Pharmacological and Nano-Technological-Based Therapeutics. International Journal of Molecular Sciences Janeiro de 2021; 22(9):4983. [Online] Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22094983>



04 Medidas não Farmacológicas

9



Objetivos e abordagem terapêutica

1

Aumentar a taxa de remissão e diminuir o ardor, prurido. Permite o tratamento das comorbilidades.

2

A abordagem clínica é individualizada, pois as manifestações clínicas são variadas, diferindo a severidade das lesões e a percentagem de área afetada.

10

Medidas não Farmacológicas

Cuidados diários de higiene pessoal



Toma de banhos rápidos e com água morna.

O seu prolongamento pode levar à exacerbação da inflamação.



Preferência por sabões hipoalergénicos, sem álcool e perfumes.

Evitar a irritação e a perda da integridade da barreira cutânea.

11

Medidas não Farmacológicas

Hidratação diária

O farmacêutico deve incentivar a hidratação cutânea diária, frequentemente com múltiplas aplicações ao longo do dia, como medida destinada ao alívio dos sintomas e à manutenção da integridade da barreira epidérmica.



12

Hidratantes emolientes

- Atuam na restauração da função de barreira do estrato córneo, reduzindo a perda transepidérmica de água
- Modulam a proliferação e diferenciação dos queratinócitos, o que contribui para a diminuição da hiperproliferação epidérmica e da apoptose celular.
- Podem ser aplicados, conforme a necessidade, até 4 vezes ao dia.



13 Sugumarán D, Yong ACH, Stanslas J. Advances in psoriasis research: From pathogenesis to therapeutics. Life Sciences. Outubro de 2024 355:122991. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122991>

Hidratantes humectantes

- Favorecem a retenção de água no estrato córneo
- Promovem a redução da descamação e do espessamento das placas
- Potencializam a penetração e a eficácia da terapêutica tópica.
- Podem ser aplicados, conforme a necessidade, até 4 vezes ao dia.



14 Sugumarán D, Yong ACH, Stanslas J. Advances in psoriasis research: From pathogenesis to therapeutics. Life Sciences. Outubro de 2024 355:122991. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122991>

Tratamento tópico



15 Sugumaran D, Yong ACH, Stanslas J. Advances in psoriasis research: From pathogenesis to therapeutics. Life Sciences. Outubro de 2024 355:122991. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122991>

Análogos da Vitamina D

- Calcipotrieno, calcitriol
- Ligam-se ao recetor da vitamina D a nível intracelular e permitem regular a queratinização, inflamação e proliferação.
- Aplicam-se 1 a 2 vezes por dia, conforme orientação médica.
- Existe sob a forma de creme, pomada ou solução.



16 Sugumaran D, Yong ACH, Stanslas J. Advances in psoriasis research: From pathogenesis to therapeutics. Life Sciences. Outubro de 2024 355:122991. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122991>

Alcatrão (coaltar)

- Inibe a síntese de DNA em áreas com hiperplasia, diminuindo a hiperproliferação dos queratinócitos.
- Derivado do carvão betuminoso.
- Aplicado ao deitar.
- Existe sob a concentração de 2-5% em loções, cremes, champôs, géis.



17 Sugumaran D, Yong ACH, Stanslas J. Advances in psoriasis research: From pathogenesis to therapeutics. Life Sciences. Outubro de 2024 355:122991. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122991>

Corticosteroides tópicos

- Propionato de clobetasona, preparação de alta potência para lesões mais espessas e crónicas
- Possuem ação anti-inflamatória, inibindo a fosfolipase A
- Inibem a libertação de ácido araquidónico, consequentemente a síntese de prostaglandinas e leucotrienos.
- Levam à vasoconstrição local, diminuindo o eritema e o prurido.



Não devem ser utilizados mais do que 4 semanas, pois pode levar a atrofia irreversível cutânea e efeitos adversos a nível sistémico.

18 Sugumaran D, Yong ACH, Stanslas J. Advances in psoriasis research: From pathogenesis to therapeutics. Life Sciences. Outubro de 2024

Inibidores da Calcineurina

- Pimecrolimus e Tacrolimus
- Inibem a ação da calcineurina fosfatase e impedem a formação de mediadores inflamatórios.
- Possuem menos efeitos adversos que os corticosteroides
- Menor risco de atrofia cutânea.



19 Sugumaran D, Yong ACH, Stanslas J. Advances in psoriasis research: From pathogenesis to therapeutics. Life Sciences. Outubro de 2024 355:122991. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122991>

Tratamento sistêmico

Numa afeção moderada a grave como tratamento de primeira linha, é recomendado pela EuroGuiderm Guideline Psoriasis o tratamento convencional.

Metotrexato

Antimetabolito que interfere na síntese de DNA, reparação e replicação, inibindo a dihidrofolato redutase. Permite o controlo da proliferação celular epitelial.



O farmacêutico deve recomendar a administração concomitante de ácido fólico, conforme prescrição médica, para minimizar efeitos adversos.

20 Sugumaran D, Yong ACH, Stanslas J. Advances in psoriasis research: From pathogenesis to therapeutics. Life Sciences. Outubro de 2024 355:122991. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122991>

Tratamento sistêmico

Numa afeção moderada a grave como tratamento de primeira linha, é recomendado pela EuroGuiderm Guideline Psoriasis o tratamento convencional.

Acitretina - Análogo da vitamina A, modula a diferenciação e proliferação dos queratinócitos, possuindo ação anti-inflamatória e imunomoduladora. Apresenta elevada teratogenicidade, sendo, portanto, contraindicada em gestantes



O farmacêutico deve reforçar a necessidade de proteção solar, em virtude da fotossensibilidade associada ao fármaco. Além disso, deve recomendar a aplicação de hidratantes e protetores labiais, para minimizar os efeitos ressecantes.

21 Sugumaran D, Yong ACH, Stanslas J. Advances in psoriasis research: From pathogenesis to therapeutics. Life Sciences. Outubro de 2024 355:122991. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122991>

Tratamento sistêmico

Numa afeção moderada a grave como tratamento de primeira linha, é recomendado pela EuroGuiderm Guideline Psoriasis o tratamento convencional.

Ciclosporina - Imunossupressor, que inibe a síntese e libertação de Interleucinas, como a IL-2, fator proliferativo de ativação dos linfócitos T citotóxicos.



O farmacêutico deve alertar para o risco de nefrotoxicidade e orientar a realização periódica de medições da pressão arterial e monitorização dos níveis séricos de creatinina.

22 Sugumaran D, Yong ACH, Stanslas J. Advances in psoriasis research: From pathogenesis to therapeutics. Life Sciences. Outubro de 2024 355:122991. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122991>

Tratamento biológico

Quando o prognóstico é grave, de difícil tratamento, onde existem recaídas rapidamente ou quando a terapêutica convencional não é eficaz, considera-se por prescrição médica o uso de fármacos biológicos.

- Anti-TNF-alfa (infliximab, adalimumab)
- Anti IL-12/IL-13 (ustecinumab)
- Anti IL-17 (brodalumab)
- Anti IL-23 (guselcumab).



23 Sugumarah D, Yong ACH, Stanslas J. Advances in psoriasis research: From pathogenesis to therapeutics. Life Sciences. Outubro de 2024 355:122991. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122991>

06 Farmácia Comunitária

Papel do Farmacêutico



Avaliação dos sinais e sintomas, como as placas descamativas eritematosas.



Encaminhar o utente para consulta médica perante casos suspeitos ou agravamento dos sintomas.



Orientação sobre a importância da hidratação da pele e higiene pessoal, com produtos adequados.



A nível psicossocial, através da escuta ativa e aconselhamento, permitir a redução do estigma e a devida gestão da doença.



Promover a adesão à terapêutica, dando continuidade ao tratamento e reduzindo o número de recidivas.

25

FIM

Obrigada pela atenção!

26



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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