



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Isabel Conceição Almeida e Cunha

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Isabel Conceição Almeida e Cunha

Unidade Local de Saúde do Alto Ave

(17 de março a 16 maio de 2025)

Farmácia Luisa Vasconcelos

(2 de junho a 30 setembro de 2025)

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

Orientador: Professora Doutora Susana Casal

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr^a.Ariana de Araújo

Monitor Farmácia Comunitária: Dr^a.Luísa Vasconcelos

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, 15 de outubro de 2025

Isabel Conceição Almeida e Cunha

Resumo

O estágio curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto constitui a etapa final da formação académica, permitindo a aplicação dos conhecimentos adquiridos e o contacto com a realidade profissional.

Este relatório abrange a experiência desenvolvida em farmácia hospitalar na Unidade Local de Saúde do Alto Ave e em farmácia comunitária na Farmácia Luísa Vasconcelos.

A primeira parte do relatório apresenta a contextualização dos locais de estágio, o cronograma das atividades desenvolvidas e três atividades baseadas em evidência científica, destacando a importância da intervenção farmacêutica em ambos os contextos. Na componente hospitalar, as três atividades realizadas consistiram na abordagem terapêutica da Doença de Fabry, no acompanhamento do início da terapêutica com Secucinumab num doente com artrite psoriática e o papel da cladribina no tratamento da Esclerose Múltipla. Já na farmácia comunitária, as atividades incidiram na intervenção farmacêutica em situações clínicas ligeiras como a dor musculoesquelética, a obstipação e a candidíase vulvovaginal.

Na segunda parte do relatório são apresentados dois temas de desenvolvimento científico: o papel dos inibidores SGLT2 na insuficiência cardíaca e a abordagem farmacológica na Doença de Parkinson.

O estágio permitiu consolidar as competências técnicas e científicas adquiridas ao longo do curso, proporcionando uma compreensão mais abrangente do papel do farmacêutico e reforçando a importância da atualização contínua no exercício da profissão farmacêutica.

Agradecimentos

Chegado o fim desta etapa, agradeço a todos aqueles que, de diferentes formas, estiveram ao meu lado e tornaram possível a concretização deste objetivo.

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, a todos os professores e funcionários pelo apoio e dedicação demonstrados ao longo do meu percurso.

Um agradecimento especial à Professora Doutora Susana Casal, pela disponibilidade, aconselhamento e apoio demonstrados ao longo de todo o estágio.

À equipa dos Serviços Farmacêuticos da Unidade Local de Saúde do Alto Ave, pelo acolhimento caloroso e pela forma generosa como partilharam o seu conhecimento. À minha monitora, Dr.^a Ariana Araújo, pela empatia e simpatia diária.

À Farmácia Luísa Vasconcelos, à Dr. Luísa e à Dra. Ana Maria Guimarães, pela forma acolhedora como me receberam, pela disponibilidade em esclarecer as minhas dúvidas e pela motivação diária para me tornar uma melhor profissional.

Por fim, expresso a minha eterna gratidão aos meus pais e ao meu irmão, pelo apoio incondicional, pela confiança depositada em mim e por me darem diariamente a força e a perseverança necessárias para nunca desistir deste sonho.

Deixo também um sincero agradecimento à Associação de Paralisia Cerebral de Guimarães, em especial à Dr.^a Alexandra Gomes, que foi e continua a ser um pilar no meu desenvolvimento pessoal e interpessoal. A sua orientação e incentivo foram determinantes para o meu percurso académico, motivando-me a seguir este caminho e a superar obstáculos, sempre com resiliência e esperança.

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos	v
Índice de Figuras, Tabelas, Anexos	viii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	ix
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar	1
1. Contextualização do estágio curricular	1
2. Cronograma e sua explicação	2
3. Exemplo de atividades desenvolvidas	4
Atividade 1: Abordagem terapêutica da Doença de Fabry	4
Atividade 2: Acompanhamento do início da terapêutica com Secucinumab	6
Atividade 3: Esclerose Múltipla e o papel da cladribina no seu tratamento.....	8
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária	11
1. Contextualização do estágio curricular	11
2. Cronograma e sua explicação	11
3. Exemplo de atividades desenvolvidas	13
Atividade 1: Intervenção do Farmacêutico na dor musculoesquelética	13
Atividade 2: Papel do Farmacêutico na Obstipação.....	15
Atividade 3: Candidíase Vulvovaginal: Prevenção e Tratamento	17
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento	19
Tema 1 – Inibidores SGLT2 e o seu papel na Insuficiência Cardíaca	19
1. Introdução	19
2. Classificação da Insuficiência Cardíaca	19
3. Tratamento da Insuficiência Cardíaca	20
4. Insuficiência Cardíaca associada a diabetes mellitus tipo 2 (DM2)	20
5. Inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose 2 (iSGLT2)	21
5.1 Mecanismo de ação dos inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose 2 (iSGLT2).....	21
5.2 Efeitos adversos dos Inibidores SGLT2.....	23
5.3 Mecanismos cardioprotetores associados aos inibidores SGLT2.....	23
1) Redução da Pressão arterial.....	23
2) Aumento da Diurese e Natriurese.....	23
3) Aumento do Hematócrito.....	24
4) Efeitos Cardiorrenais.....	24
5) Melhoria do metabolismo cardíaco.....	24
6) Inibição da fibrose e remodelamento cardíaco	25

5.4 Evidência Clínica dos Inibidores SGLT2 na Insuficiência Cardíaca.....	25
5.5 Ensaios Clínicos na DM2 com IC.....	25
5.6 Ensaios Clínicos na ICFE reduzida.....	26
5.7 Ensaios Clínicos na ICFE reduzida/ICFE moderadamente reduzida.....	27
6. Integração de Inibidores SGLT2 nas <i>Guidelines</i> de orientação clínica.....	27
7. O papel do farmacêutico	28
Tema 2 – Abordagem Farmacológica na doença de Parkinson	29
1. Introdução	29
2. Manifestações Clínicas.....	29
3. Tratamento Farmacológico.....	30
4. Terapia Dopaminérgica	30
4.1 Levodopa	30
1) Mecanismo de ação	30
2) Efeitos Adversos	31
3) Associação com inibidores da DOPA-Descarboxilase.....	31
4) Formulações de Levodopa comercializadas	32
4.2 Agonistas Dopaminérgicos	32
1) Mecanismo de ação	33
2) Abordagem terapêutica	33
3) Efeitos adversos.....	34
4.3 Inibidores da monoamina oxidase B (MAO-B).....	34
1) Mecanismo de ação	34
2) Inibidores da Monoamina Oxidase B usados na prática clínica	35
3) Efeitos adversos.....	35
4.4 Inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT)	36
1) Mecanismo de ação	36
2) Inibidores da catecol-O-metiltransferase usados na prática clínica	36
3) Efeitos adversos.....	36
5. Terapia não dopaminérgica	37
5.1 Anticolinérgicos	37
5.2 Antagonistas NMDA (N-metil-D-aspartato)	37
6. Papel do Farmacêutico	38
Conclusão global	49
Bibliografia	40
Anexos	59

Índice de Tabelas

Tabela 1: Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar	2
Tabela 2: Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária	11
Tabela 3: Classificação e Características dos laxantes	16
Tabela 4: Tratamento Farmacológico Candidíase Vulvovaginal (antifúngicos azóis)	18
Tabela 5: Resumo terapêutico dos inibidores SGLT2	22
Tabela 6: Resumo das Guidelines dos inibidores SGLT2	28
Tabela 7: Formulações de Levodopa comercializadas em Portugal	32
Tabela 8: Inibidores da COMT comercializados comercializadas em Portugal	37

Índice de Anexos

Anexo 1: Formação Interna: Papel do Farmacêutico na Obstipação	59
---	----

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

ACC: American College of Cardiology

AHA: American Heart Association

COMT: catecol-O-metiltransferase

DIDDU: Distribuição Individual Diária de Dose Unitária

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

EM: Esclerose Múltipla

ESC: European Society of Cardiology

FEFO: First-Expired, First-Out

FEVE: Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

HFSA: Heart Failure Society of America

IC: Insuficiência Cardíaca

ICFE: Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção

iSGLT2: Inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose 2

MAO-B: monoamina oxidase do tipo B

NMDA: N-metil-D-aspartato

SF: Serviços Farmacêuticos

TAS: Técnicos Auxiliares de Saúde

TSDT: Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica

ULSAA: Unidade Local de Saúde do Alto Ave

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1-Contextualização do estágio curricular

No período de 17 março a 16 de maio realizei o estágio curricular nos Serviços Farmacêuticos da Unidade Local de Saúde do Alto Ave, E.P.E. (ULSAA) sob orientação da Dr.^a Ariana de Araújo, diretora dos Serviços Farmacêuticos.

A ULSAA, localizada em Guimarães, foi criada ao abrigo do Decreto-Lei n.º 102/2023, de 7 de novembro, o qual determinou a reestruturação do Hospital da Senhora da Oliveira Guimarães, E.P.E., com a integração dos Agrupamentos de Centros de Saúde do Alto Ave-Guimarães, Fafe, Vizela, Celorico de Basto, Cabeceiras de Basto e Mondim de Basto. [1]

Os Serviços Farmacêuticos (SF) da ULSAA, que estão incluídos nos Serviços de Apoio Clínico e Técnico, garantem a terapêutica medicamentosa aos doentes em internamento e em regime de ambulatório e asseguram a qualidade, segurança e eficácia do medicamento. Além disso, estão encarregues da seleção, preparação, armazenamento, manipulação e distribuição de medicamentos e produtos de saúde, bem como aconselhamento à população acerca do uso seguro, eficaz e eficiente dos medicamentos. Participam, também, em ensaios clínicos e projetos de investigação, fazem formação pré e pós-graduada e apoiam e participam em várias comissões e grupos de trabalho. [2]

Os SF funcionam de segunda a sexta-feira das 9-20h e sábado das 9h-16h, sendo que fora desse horário fica destacado um farmacêutico de prevenção.

No que respeita os recursos humanos, os SF apresentam uma ampla equipa constituída por farmacêuticos, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica (TSDT), técnicos auxiliares de saúde (TAS) e assistentes operacionais.

Durante o meu estágio participei em várias atividades na Unidade de Distribuição Individual Diária de Dose Unitária (DIDDU), Distribuição Clássica, Unidade de Cuidados de Saúde Primários, unidade de Farmacotecnia, Unidade de Ambulatório e, por fim a Unidade de Oncologia.

2-Cronograma e sua explicação

O meu estágio iniciou-se com a visita das unidades que compõem a farmácia hospitalar e uma breve contextualização do seu funcionamento, seguindo posteriormente conforme detalhado na Tabela 1.

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

Período	Unidade	Atividades
17/03-21/03	DIDDU	- Validação de prescrições médicas destinadas á Distribuição Individual em Dose Unitária
24/03- 4/04	Distribuição Clássica	- Validação de tratamentos em Hospital de dia - Preparação de Estupefacientes destinados aos Serviços Clínicos - Preparação de Hemoderivados
07/03-11/03	Cuidados de Saúde Primários	- Fornecimento de medicamentos e produtos de saúde às unidades funcionais dos cuidados de saúde primários
14/03-18/03	Farmacotecnia	- Preparação de medicamentos manipulados estéreis e não estéreis
21/03-25/03 12/04-16/04	Ambulatório	- Dispensa de medicamentos a doentes em regime de ambulatório e participação em consulta farmacêutica
28/03-09/04	Oncologia	- Dispensa da medicação oncológica oral - Auxílio e verificação da preparação dos fármacos citotóxicos

Na 1ª semana de estágio iniciei atividade na unidade de Distribuição Individual Diária em Dose unitária (DIDDU), que consiste na dispensa, a partir da validação da prescrição, das doses de medicamentos necessários para cada utente para um período de 24 horas, em regime de internamento. O farmacêutico valida a prescrição médica e os TSDT preparam a medicação nas malas de dose unitária que num horário estipulado são transportadas pelos Assistentes Operacionais para os Serviços Clínicos.

Nas duas semanas seguintes dediquei-me à distribuição clássica, que engloba o hospital de dia, consultas e estupefacientes. Nesta unidade pude participar na validação dos tratamentos das várias especialidades, incluindo a validação do tratamento das doenças lisossomais de sobrecarga para as quais a ULSAA é centro de referência. Além disso, o farmacêutico é responsável pela preparação de medicamentos com legislação restritiva como os estupefacientes e hemoderivados.

De seguida, passei para a unidade dos Cuidados de Saúde Primários que está encarregue do fornecimento de medicamentos e produtos de saúde às unidades funcionais de

cuidados de saúde primários do Alto Ave, que é feito conforme pedido e respetiva prescrição médica. Para além disso, o stock dos armazéns das unidades funcionais é repostado pelos SF quinzenalmente.

Na semana seguinte estive afeta à unidade de Farmacotecnia que é responsável pela preparação de medicamentos manipulados, essenciais para a personalização da terapêutica e com relevância em pediatria, dermatologia, geriatria, otorrinolaringologia e oftalmologia. Nesta unidade participei na preparação de medicamentos não estéreis, nomeadamente pomadas para testes imuno-alérgicos e suspensões orais. Além disso, participei na preparação de medicamentos estéreis, como por exemplo, bolsas de nutrição parentérica e bombas de furosemida para perfusão IV, preparadas em câmara de fluxo laminar horizontal.

Na unidade de Ambulatório pude auxiliar na dispensa de medicamentos a doentes em regime de ambulatório, é efetuada mediante prescrição médica individualizada, datada e assinada. O primeiro ato de dispensa é ainda acompanhado de uma consulta farmacêutica. Por fim, as duas últimas semanas de estágio foram dedicadas à unidade de Oncologia, que engloba a dispensa de medicação oral em regime de ambulatório e a preparação de medicamentos antineoplásicos para administração parentérica em hospital de dia. O farmacêutico é responsável por validar os protocolos terapêuticos, prestar apoio técnico e verificar a manipulação dos fármacos citotóxicos realizada pelos TSDT na câmara de fluxo laminar vertical, incluindo a preparação prévia dos tabuleiros com o material necessário para a manipulação.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Abordagem terapêutica da Doença de Fabry

Contextualização: A doença de Fabry é uma doença genética rara de acumulação lisossomal, multissistêmica que acarreta grande morbimortalidade. Desta forma, necessita de acompanhamento em centro hospitalar diferenciado. Em Guimarães, a prevalência da doença de Fabry é elevada devido à existência de um efeito fundador. A Unidade Local de Saúde do Alto Ave é centro de referência em doenças lisossomais de sobrecarga, acompanhando mais de 300 doentes. Sendo assim, durante o meu estágio pude contactar com as diferentes abordagens terapêuticas da doença de Fabry, quer na validação dos tratamentos em hospital de dia, quer na dispensa em ambulatório.

Desenvolvimento: A Doença de Fabry é causada por uma mutação no gene GLA, localizado no cromossoma X. Afeta homens e mulheres, mas tem maior prevalência em indivíduos do sexo masculino.[3]

No que concerne a fisiopatologia da doença, a mutação no gene GLA resulta numa atividade deficiente da enzima lisossomal α -galactosidase A, responsável pelo metabolismo dos esfingolipídios, em particular da globotriaosilceramida (também designada por Gb3 ou CTH). A atividade reduzida desta enzima leva à acumulação progressiva de Gb3 nos lisossomas de várias células do organismo, especialmente órgãos como o cérebro, o coração e os rins, culminando em morte precoce. [4],[5]

A doença de Fabry é progressiva e pode manifestar-se cedo na infância, tornando-se mais grave com a idade. Os sintomas mais comuns desta doença incluem: dor neuropática intensa, sintomas gastrointestinais, hipohidrose, opacidade corneana, cardiomiopatia, lesões cerebrovasculares e nefropatia com progressiva falência renal. [3]

Esta doença não tem cura, mas atualmente está disponível a terapêutica de substituição enzimática, agalsidase α , administrada em hospital de dia e a terapêutica oral com migalastate, dispensada em contexto de ambulatório.

A agalsidase α é uma enzima recombinante humana da α -galactosidase A, obtida por engenharia genética em células humanas, de forma a obter um perfil de glicosilação compatível com o Homem, favorecendo a sua captação pelas células-alvo através de recetores de manose-6-fosfato. Este medicamento catalisa a hidrólise da globotriaosilceramida (Gb3) através da clivagem do resíduo terminal de galactose,

facilitando assim a sua eliminação e consequentemente reduzindo a sua acumulação nas células. [4],[5] É administrada na dose 0,2 mg/kg de peso corporal, quinzenalmente, por perfusão intravenosa, durante 40 minutos. [4]. A agalsidase α é uma proteína, pelo que é metabolizada por hidrólise peptídica e, portanto, a eliminação renal contribui pouco para a depuração total da enzima. Assim, o comprometimento da função renal não altera de forma significativa os parâmetros farmacocinéticos. [4],[5]

Por sua vez, o migalastate, atua como um chaperon farmacológico, ligando-se de forma seletiva e reversível a formas mutantes instáveis da enzima α -galactosidase A, permitindo a estabilização da enzima no retículo endoplasmático e o transporte adequado para os lisossomas. Nos lisossomas, o migalastate dissocia-se da enzima, permitindo que esta recupere a sua atividade funcional e possa degradar os substratos acumulados. [6],[7] Este fármaco apresenta-se como uma alternativa oral, cuja posologia é de 123 mg migalastate (1 cápsula) uma vez por dia em dias alternados, à mesma hora do dia. Não é aconselhado o consumo de alimentos ou cafeína pelo menos 2 horas antes e 2 horas depois da toma do medicamento, uma vez que a biodisponibilidade do fármaco diminui em 40% com consumo de alimentos e em 60% com consumo de cafeína. Além disso, é importante monitorizar periodicamente a função renal, visto que o migalastate não é recomendado em doentes com insuficiência renal grave. [6] Assim, o migalastate mostrou-se uma alternativa oral viável para mutações suscetíveis da α -galactosidase A, ou seja, nos casos em que a enzima mutante mantém alguma atividade e pode ser estabilizada pela sua ligação. [7]

O farmacêutico é responsável pela avaliação rigorosa das prescrições médicas, verificando a indicação clínica e garantindo que os fármacos são administrados corretamente quanto à dose, via e frequência de administração. Contribui ativamente para a definição de um plano terapêutico individualizado, integrando a equipa multidisciplinar e esclarecendo sobre as condições ideais de armazenamento, preparação e administração dos fármacos, o que é particularmente importante em contexto de hospital de dia. Além disso, atua ao nível da farmacovigilância e está encarregue da logística e gestão de medicamentos de elevado custo e complexidade.

Conclusão: a Doença de Fabry é uma doença rara progressiva multissistémica com impacto significativo na qualidade de vida dos doentes. Exige uma abordagem multidisciplinar e personalizada de forma a tratar e aliviar os sintomas. O farmacêutico tem um papel crucial na otimização dos planos terapêuticos individualizados, bem como na monitorização da

adesão ao tratamento e gestão de medicamentos de elevado custo e efeitos adversos graves.

Atividade 2: Acompanhamento do início da terapêutica com Secucinumab

Contextualização: Durante o meu estágio no serviço de Ambulatório do hospital pude participar na dispensa do fármaco Secucinumab a um doente diagnosticado com artrite psoriática. Este fármaco está também indicado no tratamento da psoríase em placas e espondilite anquilosante. [8]

Desenvolvimento: No caso deste doente, foi prescrito o fármaco Secucinumab, numa dose de 150 mg por injeção subcutânea, com dose inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida de dose mensal de manutenção. [8]

O Secucinumab é um imunomodulador classificado como um anticorpo monoclonal totalmente humano do tipo IgG1/k. Nestas patologias a expressão da interleucina 17A está aumentada nas áreas afetadas, assim, o fármaco liga-se seletivamente á IL-17A, inibindo a interação com o recetor IL-17 que está presente em diferentes tipos celulares, como por exemplo os queratinócitos. Desta forma, há um bloqueio da cascata inflamatória e inibição da libertação de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e outros mediadores responsáveis por danos nos tecidos, possibilitando assim um controlo da inflamação associada a estas doenças. [8],[9]

A dispensa de medicamentos em regime de ambulatório é efetuada mediante prescrição médica individualizada datada e assinada. No início de uma nova terapêutica, anteriormente à dispensa do fármaco é realizada uma consulta farmacêutica que tem o intuito de prestar melhores cuidados farmacêuticos de forma a promover uma melhor adesão à terapêutica.

Nesta consulta o farmacêutico, primeiramente, questiona o doente acerca da sua medicação habitual, medicação realizada em SOS, ingestão de infusões ou produtos naturais, alergias medicamentosas e não medicamentosas e por fim os seus hábitos tabágicos e etílicos. Este inquérito tem como objetivo averiguar a existência de interações com o novo fármaco.

De seguida, o farmacêutico procede à explicação da indicação terapêutica, posologia e frequência de administração do fármaco que irá iniciar. Além disso, é explicado ao doente

os locais anatómicos de administração e demonstrado a correta utilização da caneta pré-cheia: deve-se começar por desinfetar a zona de administração, a caneta é colocada numa posição de 90º na frente das coxas ou na parte inferior do abdómen, evitando a área de 5 centímetros à volta do umbigo, e não deve ser agitada.

Posteriormente, o doente é informado sobre as condições de transporte e conservação da medicação: esta deve ser colocada numa bolsa térmica com acumulador de frio e, posteriormente guardada no frigorífico em local sem grandes variações de temperatura, devendo-se assim, evitar colocar o medicamento na porta do frigorífico. Além disso, a medicação deve ser retirada do frigorífico 30 minutos antes da administração, para que, no momento da administração, esteja à temperatura ambiente e, assim, seja mais confortável para o doente.

O farmacêutico também deve alertar o doente para o maior risco de infeções, principalmente infeções do trato respiratório inferior como nasofaringites e rinites (muito frequentes) e no caso de aparecimento de infeções notificar o médico. Além disso, deve informar igualmente que vacinas de vírus vivos atenuados não devem ser administradas em simultâneo com este fármaco. Outros efeitos adversos que podem surgir incluem herpes oral (feridas/úlceras na boca e lábios), diarreia e rinorreia (frequentes); candidíase oral, tinea no pé, otite externa, neutropenia, conjuntivite e urticária (pouco frequentes) e reações anafiláticas (raras). [8]

No final o utente assina ainda um termo de responsabilidade que confirma que lhe foram transmitidas todas as informações acima descritas e é entregue um cartão de identificação da farmácia de ambulatório para facilitar as próximas dispensas da medicação. Além disso, o cartão também contém o horário de atendimento da farmácia de ambulatório e os seus contactos diretos para que o doente possa rapidamente esclarecer dúvidas e preocupações futuras e, desta forma, também se promove uma melhor adesão à terapêutica.

Conclusão: a dispensa de medicamentos a doentes em regime de ambulatório surge da necessidade de vigilância e controlo de determinadas patologias crónicas com efeitos secundários graves. O papel do farmacêutico não se limita apenas à dispensa do medicamento na dose e condições corretas, mas também a monitorização terapêutica de forma a contribuir para a deteção de quaisquer reações adversas que possam surgir da sua utilização.

Atividade 3: Esclerose Múltipla e o papel da cladribina no seu tratamento

Contextualização: A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune, heterogênea e constitui a principal causa de incapacidade neurológica não traumática em adultos jovens. Sendo assim, tem um impacto socioeconómico significativo. O farmacêutico tem um papel essencial na gestão racional dos medicamentos, na avaliação farmacoterapêutica e no acompanhamento do doente, contribuindo para o uso eficiente dos recursos do SNS, o sucesso do tratamento e a melhoria da qualidade de vida.

Durante o meu estágio contactei com as diferentes abordagens terapêuticas da EM, incluindo o início do tratamento com cladribina de um doente diagnosticado com EM surto-remissão.

Desenvolvimento: A cladribina é usada no tratamento de adultos com EM com surtos muito ativos. Trata-se de um fármaco antimetabolito, análogo nucleósido da desoxiadenosina, que induz a apoptose dos linfócitos B e T que estão envolvidos na resposta autoimune associada à Esclerose Múltipla. [10]

A EM é uma doença neurodegenerativa crónica caracterizada por desmielinização e degeneração axonal no sistema nervoso central, resultante de um processo inflamatório mediado pelos linfócitos. A etiologia da EM não é clara, mas acredita-se dever-se a uma combinação de predisposição genética com fatores de risco ambientais: baixos níveis de vitamina D, tabagismo, obesidade infantil e infeção pelo vírus Epstein-Barr. [10,11]

Os sintomas da EM incluem perturbação da visão (neurite ótica), alterações da sensibilidade (parestesias), fraqueza muscular e espasticidade e alteração na marcha e no equilíbrio. [10],[12]. Já o diagnóstico da EM engloba uma ressonância magnética nuclear de modo a identificar a disseminação de lesões no SNC no tempo e no espaço. [10]

No que respeita às opções terapêuticas incluem-se as terapêuticas modificadoras da doença (TMD) e de imuno-reconstituição (TIR) são terapêuticas de longa duração que têm como objetivo a redução do risco de surtos e progressão da incapacidade. [10],[11]

A cladribina é definida como uma terapêutica de imuno-reconstituição seletiva que consiste na redução, repopulação e reconstituição dos linfócitos do sistema imune adaptativo que culmina numa reconstituição com alteração qualitativa e quantitativa do sistema imunitário de longa duração. [11] A terapêutica com cladribina consiste em dois ciclos de tratamento administrados em 2 anos consecutivos, para 4 anos de eficácia. Este

fármaco está disponível em comprimidos de 10 mg sendo a dose final calculada em função do peso corporal: é recomendada uma dose cumulativa de 3,5 mg/kg de peso corporal ao longo de 2 anos, administrada como um ciclo de tratamento de 1,75 mg/kg por ano. Cada ciclo de tratamento é composto por 2 semanas de tratamento, divididas em 2 meses. Cada semana de tratamento consiste em 4 ou 5 dias, nos quais o doente toma 1 ou 2 comprimidos. Após a conclusão dos 2 ciclos de tratamento, não é necessário tratamento adicional nos próximos 2 anos (ano 3 e 4). [11],[13]

Na terapêutica com cladribina é fundamental monitorizar a contagem dos linfócitos, no início de cada ciclo de tratamento e 2 e 6 meses após o início de cada ciclo. De facto, a contagem de linfócitos tem de ser normal antes do início do tratamento no ano 1 e pelo menos 800 células/mm³ antes do início do tratamento no ano 2. Nos anos 3 e 4 é apenas necessária a monitorização de rotina. [13]

A cladribina está contraindicada no caso de infeção por HIV e infeção crónica ativa (hepatite e tuberculose), compromisso hepático e renal moderado ou grave, uma vez que a cladribina é eliminada por via renal, assim como na gravidez e aleitamento, pelo que o planeamento de uma gravidez deve ser realizado 6 meses após a última dose. [13]

No que diz respeito aos efeitos secundários da cladribina destaca-se a linfopenia que pode aumentar o risco de infeção, mais comumente infeção por herpes zoster (zona). Assim, recomenda-se vacinar doentes com anticorpos herpes zoster negativos e adiar o início do tratamento com cladribina entre 4 e 6 semanas (ano 1). Outros efeitos indesejáveis incluem: herpes oral, hipersensibilidade incluindo prurido, urticária, erupção cutânea, lesão hepática (pouco frequente) e tuberculose (muito raro). Além disso, existe ainda risco de desenvolvimento de neoplasias. [13]

É importante realçar que a cladribina pode ser administrada independentemente da ingestão de alimentos; contudo, recomenda-se que a toma concomitante de outros medicamentos seja separada por, pelo menos, três horas, de modo a evitar possíveis interações. [13]

No que respeita a eficácia da terapêutica com cladribina, ao fim de 2 anos 80% dos doentes estavam livres de surtos, 91% não teve progressão da incapacidade e 60% dos doentes apresentavam-se sem novas lesões na ressonância magnética nuclear. [14]. Além disso, ao fim de 4 anos 75,6% dos doentes permaneciam sem surtos. [15]

Conclusão: Nos últimos anos tem-se verificado um avanço significativo nas abordagens terapêuticas para a EM com o surgimento e desenvolvimento de terapêuticas modificadoras da doença (TMD). No entanto, para manter a supressão da inflamação é necessário tratamento contínuo o que pode impactar a adesão terapêutica. Assim sendo, a terapêutica de imuno-reconstituição, como exemplo a cladribina, oferece uma alternativa de curta duração com efeitos imunológicos prolongados.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

No período de 2 de junho a 3 de outubro realizei o estágio curricular em Farmácia Comunitária na Farmácia Luísa Vasconcelos, sob a orientação da Dr.ª Luísa Vasconcelos, diretora técnica e proprietária.

A farmácia situa-se na freguesia de Lordelo, no concelho de Guimarães e presta cuidados farmacêuticos maioritariamente à população local, marcadamente envelhecida. Relativamente aos recursos humanos, a equipa é constituída por dois farmacêuticos.

No que concerne os serviços disponibilizados, incluem-se a medição da pressão arterial, glicemia capilar e colesterol total. Efetua-se, igualmente, a administração de medicamentos injetáveis e de vacinas não incluídas no plano de vacinação.

Relativamente às suas instalações, a farmácia está dividida numa zona de atendimento ao público, um gabinete privado, uma área de receção e conferência de encomendas, bem como uma área de devolução de medicamentos e por fim um pequeno laboratório para a preparação de manipulados.

2-Cronograma e sua explicação

Durante o período de estágio curricular na Farmácia Luísa Vasconcelos realizei as atividades descritas na tabela 2.

Tabela 2: Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar

Atividades	Período de estágio			
	Junho	Julho	Agosto	Setembro
Receção de encomendas	x	x	x	x
Armazenamento de medicamentos e produtos de saúde	x	x	x	x
Controlo de <i>stock</i> e prazos de validade	x	x	x	x
Gestão de Reservas	x	x	x	x
Gestão de devoluções de medicamentos e produtos de saúde	x	x	x	x
Formações		x		
Atendimento com supervisão		x		
Atendimento autónomo			x	x
Medição da Pressão arterial, glicemia, colesterol		x	x	x

No mês de junho, comecei por efetuar a receção de encomendas e o armazenamento de medicamentos e produtos de saúde. Estas tarefas foram fundamentais, uma vez que me permitiram conhecer os nomes comerciais dos medicamentos e estabelecer a respetiva correspondência com as substâncias ativas. Além disso, pude familiarizar-me com as diversas formas farmacêuticas disponíveis, bem como compreender as indicações terapêuticas associadas a cada fármaco e as diferentes associações medicamentosas utilizadas na prática clínica.

Relativamente ao armazenamento dos medicamentos na farmácia, estes encontram-se organizados tanto em gavetas como em prateleiras, de forma a facilitar a sua identificação e dispensação. Nas gavetas, os medicamentos estão agrupados por forma farmacêutica e organizados por ordem alfabética, seguindo o princípio *first-expired, first-out* (FEFO), que garante que os medicamentos com o prazo de validade mais curto sejam dispensados em primeiro lugar. Adicionalmente, os medicamentos estão também separados entre medicamentos comerciais e medicamentos genéricos. Alguns genéricos encontram-se ainda armazenados em prateleiras, organizados por laboratório e por indicação terapêutica.

Durante este mês, realizei igualmente a verificação de stocks e prazos de validade e procedi à devolução dos medicamentos e produtos de saúde cujo prazo já tinha expirado, e que, por isso, não podiam ser dispensados ao utente. Adicionalmente, efetuei a regularização de notas de crédito associadas a essas devoluções.

No mês de julho, comecei por auxiliar no atendimento ao balcão e, posteriormente, realizei atendimentos sob supervisão, passando a efetuar atendimentos de forma autónoma nos meses seguintes.

Os atendimentos consistiram, primeiramente, na dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica, o que me permitiu ter contacto com os diferentes tipos de receitas, manuais e eletrónicas, bem como com os vários regimes de comparticipação. Consegui perceber igualmente os cuidados e a legislação associados à dispensa de estupefacientes e psicotrópicos. Ademais, efetuei a dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica, acompanhada do respetivo aconselhamento, particularmente importante em situações clínicas ligeiras, em que o farmacêutico desempenha um papel crucial na promoção da saúde da comunidade, sendo o profissional de saúde mais próximo da população.

Durante o mês de julho, desempenhei ainda atividades relacionadas com a medição da pressão arterial, do colesterol e da glicemia capilar. Paralelamente, participei em formações e *webinares* sobre obstipação e síndrome do intestino irritável, que serviram de apoio ao desenvolvimento da Atividade 2.

Nos meses de agosto e setembro, dei continuidade às funções desempenhadas anteriormente. Em setembro, realizei ainda a apresentação da Atividade 2: “Papel do farmacêutico na obstipação” à equipa da farmácia, no âmbito de uma sessão de formação interna.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Intervenção do farmacêutico na dor musculoesquelética

Contextualização: A dor musculoesquelética constitui uma condição de elevada prevalência a nível global, afetando aproximadamente 1,71 mil milhões de indivíduos de todas as faixas etárias. [16] Dada a sua frequência e impacto na qualidade de vida, representa uma área de particular relevância em farmácia comunitária.

Durante o meu estágio pude observar e participar em múltiplos atendimentos relacionados com dor aguda e crónica em contexto de lombalgia, cervicalgia, contusões e hematomas resultantes de quedas acidentais, tendo optado por fazer um estudo mais dedicado do tema para um atendimento, mas seguro, revendo os conceitos adquiridos no curso com a realidade dos produtos comerciais.

Desenvolvimento: A dor musculoesquelética tem maioritariamente origem numa sobrecarga física nas articulações, músculos ou tendões, resultante de esforços repetitivos, uso excessivo ou em traumas acidentais. [16] Manifesta-se com dor, inflamação, hematoma, fraqueza muscular e restrição da capacidade funcional motora. As lesões musculoesqueléticas mais comuns incluem cervicalgia, lombalgia, tendinite, câibras, luxação, contusão, fraturas, osteoartrose e gota. [16]

A intervenção do farmacêutico inicia-se com a recolha de informação relevante, através da escuta ativa e/ou colocação de questões ativas e questionamento. Deve considerar a faixa

etária e investigar o início dos sintomas e potenciais causas, como traumatismo, esforço físico ou postura inadequada.

É importante reforçar que, no caso dos idosos, as lesões musculoesqueléticas podem resultar de quedas relacionadas com efeitos adversos de medicamentos. Fármacos como benzodiazepinas, alguns antidepressivos e anti-hipertensores podem causar hipotensão postural, tonturas e confusão, aumentando significativamente o risco de queda. Assim, a avaliação farmacêutica deve incluir a revisão da medicação habitual e a identificação de potenciais medicamentos de risco. [17]

De seguida, o farmacêutico deve obter detalhes sobre a intensidade, duração e localização da dor, bem como o envolvimento de outras zonas e limitação da função e/ou mobilidade. Deve também identificar sinais inflamatórios (vermelhidão e edema), hematomas. Além disso, deve questionar o doente acerca de lesões anteriores e comorbilidades como osteoporose, osteoartrose ou gota. Adicionalmente deve também conhecer as medidas terapêuticas já adotadas pelo doente, bem como os fatores que agravam ou aliviam a dor. Por fim deve averiguar casos de gravidez ou amamentação. [18]

Nesta fase o farmacêutico deve estar alerta para situações que requerem encaminhamento para consulta médica: idade inferior a 12 anos, dor persistente, superior a duas semanas, intensa e incapacitante, que perturba o sono; no caso de suspeita de fratura, hematomas de grandes dimensões, perda de sensibilidade ou força e presença de sinais sistémicos como náuseas, vómitos, febre e perda de peso e, por último, falha da terapêutica instituída ou reações adversas. [18]

No que respeita ao tratamento, o farmacêutico deve recomendar medidas não farmacológicas. Para a dor inflamatória, tratamento RICE (repouso, gelo, compressão, elevação), após uma lesão, de forma a aliviar a dor, o edema e a inflamação e prevenir o risco de hemorragia. Desta forma, deve aplicar-se gelo logo que possível durante 15 a 20 minutos e várias vezes ao dia, nos dias seguintes repousar e elevar o membro afetado. [19] No caso de dores não inflamatórias, recomenda-se aplicar calor local durante 15 a 20 minutos, 3 a 4 vezes por dia, iniciando 24 a 48 horas após a lesão. [20]

A terapêutica farmacológica destina-se principalmente ao tratamento da dor, inflamação e edema e também no caso de hematomas. Para a dor, inflamação e/ou edema recomenda-se um analgésico como o paracetamol, que constitui a primeira linha terapêutica para pessoas com comorbilidades e polimedicadas. É também considerado

seguro na gravidez e amamentação, no entanto é contraindicado no caso de insuficiência hepática ou alcoolismo crônico. [21] Adicionalmente, recomenda-se anti-inflamatórios não esteroides orais, como o ibuprofeno 400mg, ou tópicos, na forma de gel, pomada ou adesivo transdérmico. O picetoprofeno, por exemplo, está disponível na forma de creme ou solução para pulverização cutânea, já o diclofenac e o ibuprofeno apresentam-se na forma de gel e emplastos medicamentosos. [22]

Conclusão: O farmacêutico desempenha um papel essencial na avaliação e gestão da dor musculoesquelética, tanto a nível farmacológico, como não farmacológico, contribuindo ativamente para a educação para a saúde e melhoria da qualidade de vida da população.

Atividade 2: Papel do Farmacêutico na Obstipação

Contextualização: A obstipação é um distúrbio gastrointestinal caracterizado pela dificuldade em manter o trânsito intestinal regular. Habitualmente, traduz-se numa dificuldade em evacuar que pode ser ocasional ou crónica. [23] Estima-se que a sua prevalência varie entre 12% e 19% na população geral, sendo mais comum em idosos. [24] As causas são variadas e influenciadas por múltiplos fatores de risco. Por esses motivos, constitui um tema de particular relevância e pertinência no âmbito da farmácia comunitária.

Durante o meu estágio pude acompanhar e participar em diversos atendimentos relacionados com situações de obstipação. De forma complementar, participei em formações e *webinares* dedicados a este tema, o que me permitiu consolidar conhecimentos e assegurar um aconselhamento mais adequado.

Desenvolvimento: A obstipação é um sintoma gastrointestinal definido por uma frequência de evacuações inferior a três vezes por semana, pela presença de fezes endurecidas ou pela dificuldade na sua eliminação, podendo também estar associada a desconforto abdominal. [25]

A obstipação pode ser ocasional, quando surge de forma aguda ou intermitente, ou crónica, definida pela persistência dos sintomas por mais de três meses. Em termos de etiologia, classifica-se em primária, de natureza funcional e sem causa orgânica, ou secundária, quando associada a doenças ou ao uso de medicamentos como opiáceos,

antidepressivos tricíclicos, antiparkinsonianos. [26] O doente deve ser encaminhado para avaliação médica se a obstipação durar mais de duas semanas, em crianças, grávidas ou lactentes, ou sempre que surjam sinais de alarme, como perda de peso sem causa aparente, presença de sangue ou fezes negras, dor abdominal intensa, vômitos ou febre.[18] Entre os fatores de risco mais frequentes destacam-se a idade avançada, uma dieta pobre em fibra, o baixo consumo de líquidos, o sedentarismo e alterações da rotina. Após avaliação, o farmacêutico deve recomendar inicialmente medidas não farmacológicas, como o aumento gradual da ingestão de fibra, uma adequada ingestão de água e a prática regular de exercício físico, em especial o aeróbico. [27]

Embora as medidas não farmacológicas sejam importantes, não são suficientes, especialmente quando se pretende um alívio rápido. Sendo assim, a abordagem farmacológica baseia-se no uso de laxantes, tal descrevo na tabela abaixo:

Tabela 3: Classificação e Características dos laxantes [28-30]

Laxante	Expansores de volume fecal Psílio	Osmóticos Macrogol (PEG) Lactulose	Estimulantes Bisacodilo Picosulfato de sódio Sene
Mecanismo de ação	- Absorvem água e aumentam o volume fecal, estimulando o peristaltismo	- Retêm água no lúmen. Aumentando o volume fecal e estimulando a motilidade. - Efeito mais fisiológico, sem estimulação direta da mucosa	- Estímulo direto da mucosa cólica que provoca um aumento da motilidade. - Estímulo da secreção de água e eletrólitos
Eficácia Clínica	- Indicados como 1ª linha na obstipação crónica, especialmente em pessoas com baixa ingestão de fibra alimentar. - Recomenda-se aporte hídrico adequado para evitar obstrução intestinal	- Aumentam a frequência das dejeções e melhoram a consistência. - Início de ação 24-72 horas. - Macrogol: 1ª linha para a obstipação crónica	- Efeito em 6-12 horas - 1ª linha na obstipação ocasional. - Úteis como resgate em obstipação refratária - Recomenda-se iniciar pela dose mais baixa e aumentá-la conforme tolerado
Efeitos adversos	- Flatulência	- Cólicas abdominais, diarreia e náuseas. Mais frequentes no uso de lactulose	Dor abdominal, diarreia e náuseas

Conclusão: O farmacêutico desempenha um papel essencial na abordagem da obstipação, intervindo tanto na prevenção como no tratamento. Promove medidas não farmacológicas, incentivando hábitos de vida saudáveis, como o aumento da ingestão de fibras e líquidos, a prática regular de exercício físico e a adoção de rotinas que favoreçam o trânsito intestinal. Quando estas não são suficientes, orienta para a utilização adequada de laxantes, garantindo eficácia, segurança e prevenção de riscos associados ao seu uso indevido. Desta forma, contribui para o alívio dos sintomas, a utilização racional de medicamentos e a melhoria da qualidade de vida da população.

Atividade 3: Candidíase Vulvovaginal: Prevenção e Tratamento

Contextualização: A candidíase vulvovaginal é uma infeção fúngica que afeta a vulva e a vagina, provocada por espécies do género *Candida*, sendo a *Candida albicans* responsável pela maioria dos casos, cerca de 80%. [31] A CVV constitui a segunda causa mais comum de vulvovaginites, estimando-se que cerca de 75% das mulheres terão pelo menos um episódio de CVV ao longo da vida. [32] Assim, dada a sua prevalência, assume particular relevância em farmácia comunitária.

Durante o meu estágio participei em vários atendimentos relacionados com este tema, optei por aprofundar os conhecimentos adquiridos durante os mesmos de forma a prestar um melhor aconselhamento ao utente.

Desenvolvimento: A candidíase vulvovaginal pode ser classificada em complicada e não complicada de acordo com a gravidade dos sintomas, a frequência dos episódios, a etiologia e as implicações clínicas. A CVV não complicada é geralmente causada por *C. albicans*, e ocorre em mulheres sem fatores de risco predisponentes como diabetes, gravidez ou doenças imunossupressoras. [33] Caracteriza-se por sintomas leves a moderados, de ocorrência esporádica (menos de dois episódios por ano) e apresenta boa resposta à terapêutica, uma vez que todas as opções terapêuticas disponíveis têm eficácia semelhante. [34]

Clinicamente, a candidíase vulvovaginal manifesta-se sobretudo por corrimento esbranquiçado, de consistência espessa e grumosa, geralmente sem odor. É comum provocar prurido vulvar, que pode resultar em pequenas lesões pela fricção. Outros sinais

frequentes incluem vermelhidão, edema e pequenas fissuras na vulva. Além disso, muitas mulheres relatam dor ao urinar, desconforto durante a relação sexual, sensação de ardor e irritação persistente na área afetada. [34]

É também importante distinguir a candidíase vulvovaginal de outras infecções vaginais, como a vaginose bacteriana e a tricomoníase. Os testes de autodiagnóstico permitem diferenciar rapidamente estas infecções através da medição do pH vaginal: na candidíase vulvovaginal, o pH situa-se entre 4,0 e 4,5; na vaginose bacteriana é superior a 4,5; e na tricomoníase varia entre 5,0 e 6,0. [35] Paralelamente, o farmacêutico deve estar atento os sinais de alarme que exigem encaminhamento médico, entre os quais: casos de candidíase complicada; idade inferior a 12 anos ou superior a 60 anos e a presença ou suspeita de uma infecção sexualmente transmissível. [18]

O aconselhamento farmacêutico deve iniciar-se com a promoção de medidas preventivas. Recomenda-se manter a área genital limpa e seca, evitando lavagens excessivas e a utilização de produtos perfumados ou com agentes antissépticos. Os produtos de higiene íntima devem ser preferencialmente suaves e hipoalergénicos. Adicionalmente, recomenda-se o uso de roupa interior em algodão, evitando peças demasiado justas ou confeccionadas com tecidos sintéticos, bem como a substituição frequente de tampões e pensos durante o período menstrual. [36]

Tabela 4: Tratamento Farmacológico Candidíase Vulvovaginal (antifúngicos azóis) [37-44]

Fármaco	Forma farmacêutica Dosagem	Posologia
Clotrimazol (MNSRM)	Creme vaginal, 10 mg	- Aplicação intravaginal, com aplicador: 1x dia, ao deitar, durante 7 dias
	20 mg	1x dia, ao deitar, durante 3 dias
	Comprimido vaginal, 100 mg	- Aplicação intravaginal, com aplicador: 1x dia, ao deitar, durante 6 dias
Econazol (MNSRM)	Cápsula mole vaginal, 500 mg	- Aplicação intravaginal, com aplicador 1 cápsula mole em dose única, ao deitar
	Óvulo 150 mg	- Aplicação intravaginal, com aplicador 1x dia, ao deitar, durante 3 dias
	Creme vaginal + Óvulo (10 mg/g) + (150 mg)	- Aplicação intravaginal, com aplicador 1 óvulo 1x dia, ao deitar, durante 3 dias - O creme vaginal é aplicado externamente na vulva, 1 x dia, ao deitar, durante 3 dias
Fenticonazol (MNSRM-EF)	Cápsula mole vaginal 600 mg	- Aplicação intravaginal, com aplicador 1 cápsula mole em dose única, ao deitar
	Óvulo, 200 mg	- Aplicação intravaginal, com aplicador 1x dia, ao deitar, durante 6 dias

Conclusão: O farmacêutico tem um papel essencial na identificação e orientação da candidíase vulvovaginal, assegurando não só o aconselhamento relativo ao tratamento farmacológico adequado, mas também a promoção de medidas não farmacológicas de prevenção. Desta forma, contribui para a diminuição das recorrências de CVV, para a melhoria da adesão terapêutica e da literacia em saúde, bem como para o aumento da qualidade de vida das mulheres.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Inibidores SGLT2 e o seu papel na Insuficiência Cardíaca

1. Introdução:

A Insuficiência Cardíaca (IC) constitui uma patologia complexa, resultante de anomalias estruturais e/ou funcionais do miocárdio, que comprometem a capacidade de enchimento ventricular e/ou a ejeção eficaz do sangue, comprometendo, portanto, a perfusão tecidual e promovendo sintomas como dispneia, fadiga e edemas periféricos. [45] Apresenta elevada incidência, afetando 64 milhões de pessoas mundialmente e a sua prevalência aumenta com a idade. [46][47] Desta forma, tem um impacto significativo tanto na qualidade de vida dos doentes quanto no serviço nacional de saúde (SNS), constituindo uma das principais razões para internamentos hospitalares e sendo responsável por elevadas taxas de mortalidade: estima-se que 50% dos doentes sintomáticos venha a falecer no período de 5 anos subsequente ao diagnóstico. [48]

2. Classificação da Insuficiência Cardíaca

A classificação da Insuficiência Cardíaca (IC) baseia-se em critérios objetivos e subjetivos e é essencial para a orientação do tratamento e determinação do prognóstico.[49]

A principal classificação utilizada envolve a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). A FEVE corresponde à percentagem de sangue ejetada pelo ventrículo esquerdo a cada batimento cardíaco. Com base neste parâmetro a IC pode assim ser classificada em 3 categorias: Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção preservada quando a FEVE $\geq 50\%$; IC com fração de ejeção reduzida caracterizada por FEVE $\leq 40\%$, frequentemente associada à doença coronária isquémica, e IC com fração de ejeção moderadamente reduzida definida por FEVE entre 41% e 49%, acompanhada por pressões de enchimento elevadas. [50]

3. Tratamento da Insuficiência Cardíaca

O tratamento da insuficiência cardíaca (IC) envolve uma abordagem multifarmacológica que engloba diversas classes de fármacos com funções complementares. Os diuréticos, em especial os da ansa, são utilizados para o controlo da congestão. Os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que incluem os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e os antagonistas dos recetores da angiotensina (ARA). Mais recentemente, foram introduzidos os inibidores da angiotensina II associados à neprilisina (ARNI), como o sacubitril-valsartan. Adicionalmente, os β -bloqueadores e antagonistas dos recetores mineralocorticoides são igualmente utilizados. [51]

Nos últimos anos, surgiram os inibidores do cotransportador de sódio-glucose tipo 2, que se tornaram uma opção terapêutica relevante na insuficiência cardíaca, com benefícios na qualidade de vida e no prognóstico da doença. [52]

4. Insuficiência Cardíaca associada a diabetes mellitus tipo 2 (DM2)

Os principais fatores de risco para a insuficiência cardíaca incluem doença arterial coronária, hipertensão, obesidade e diabetes mellitus tipo 2. [53]

Pacientes com diabetes mellitus tipo 2, têm um risco mais elevado de desenvolver IC e requerer internamentos hospitalares. [54] De facto, a elevada prevalência desta

doença tem um impacto significativo no prognóstico de ambas as patologias, uma vez que vários fármacos usados no tratamento da DM2 podem agravar o quadro de Insuficiência cardíaca, aumentando o número de hospitalizações e mortalidade, como é o caso das tiazolidinedionas e dos inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) como a saxagliptina.[55]

As tiazolidinedionas atuam como agonistas do recetor nuclear PPAR γ (recetor ativado por proliferadores de peroxissoma gama), aumentando a sensibilidade à insulina através da melhoria do metabolismo da glicose e dos lipídios, do aumento de adipocinas como a adiponectina, da redução dos ácidos gordos circulantes e da diminuição da produção hepática de glicose. No entanto, aumentam a retenção de sódio e fluidos, aumentando assim o risco de congestão e internamentos hospitalares. [56]

Os inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) prolongam a ação das incretinas, estimulando a secreção de insulina e inibindo a libertação de glucagon, o que contribui para um melhor controlo glicémico sem risco significativo de hipoglicemia.[57] Todavia, a saxagliptina está associada a maior incidência de hospitalizações por insuficiência cardíaca. [58]

5. Inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose 2 (iSGLT2)

Os inibidores SGLT2, inicialmente desenvolvidos como antidiabéticos orais, demonstraram benefícios significativos na prevenção e tratamento da insuficiência cardíaca, independentemente da presença de diabetes tipo 2 ou doença renal crónica. Estes fármacos, conhecidos como gliflozinas, incluem a dapagliflozina, a empagliflozina e a canagliflozina. [59]

5.1. Mecanismo de ação dos inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose 2 (iSGLT2)

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 representam uma abordagem inovadora no tratamento da diabetes mellitus tipo 2, distinguindo-se das terapêuticas tradicionais pela sua ação a nível renal. [60] O cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) é uma proteína que está localizada no túbulo contornado proximal do nefrónio, sendo responsável pela reabsorção de aproximadamente 90% da glicose filtrada no glomérulo. [61] Desta forma, a inibição seletiva e reversível do SGLT2 irá promover a excreção urinária da glicose (glicosúria). [60], [62] Paralelamente, ocorre redução da

reabsorção de sódio e assim, maior excreção urinária de sódio (natriurese) e poliúria, exercendo assim efeitos positivos no controlo da pressão arterial. [63]

O efeito farmacológico dos inibidores SGLT2 caracteriza-se assim pela redução sustentada da glicemia plasmática e, consequentemente, da hemoglobina glicada (HbA1c) em cerca de 0,6% após 3 meses. [62] Adicionalmente, observa-se perda ponderal pela eliminação calórica associada à glicosúria e redução da pressão arterial pela natriurese, como referido anteriormente. [63]

A tabela 5 condensa as recomendações terapêuticas dos inibidores de SGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina e canagliflozina), nomeadamente a posologia, contraindicações relacionadas com a função renal, diálise e gravidez, bem como precauções clínicas, em particular a avaliação da função renal e a correção prévia de depleção volémica.

Tabela 5: Resumo terapêutico dos inibidores SGLT2 [64][65][66]

Fármaco	Dosagem	Não recomendado / Contraindicações	Precauções
Dapagliflozina (Forxiga)	10 mg <i>per os</i> 1x/dia (com ou sem alimentos).	• Não iniciar se TFG < 25 ml/min/1,73m². • Contraindicada em diálise. • Evitar no 2º e 3º trimestre da gravidez.	• Corrigir depleção de volume antes de iniciar a terapêutica • Avaliar função renal.
Empagliflozina (Jardiance)	10 mg <i>per os</i> 1x/dia (com ou sem alimentos). Pode aumentar até 25 mg/dia em DM2 para controlo glicémico.	• Insuficiente evidência em TFG < 20 mL/min/1,73m². • Contraindicada em diálise. • Não recomendada no 2º e 3º trimestre da gravidez.	• Avaliar o estado volémico e corrigir hipovolemia • Avaliar função renal
Canagliflozina (Invokana)	100 mg <i>per os</i> 1x/dia. Pode aumentar até 300 mg/dia em DM2 se a função renal estiver preservada.	• Não iniciar se TFG < 60 mL/min/1,73m² • Contraindicada em diálise.	• Avaliar função renal e risco vascular periférico. • Corrigir depleção volémica.

5.2. Efeitos adversos dos Inibidores SGLT2 [60]

- **Infeções genitais fúngicas:** São comuns, sobretudo em mulheres, uma vez que a glicosúria favorece o crescimento fúngico. São geralmente leves e tratáveis com antifúngicos.
- **Infeções urinárias:** apresentam risco variável, ocorrendo de forma ligeira, embora possam requerer antibióticos em alguns casos.
- **Cetoacidose diabética:** rara e grave, está associada a jejum, doença aguda ou uso de insulina. Exige suspensão imediata.
- **Gangrena de Fournier:** rara, mas grave, exige intervenção cirúrgica urgente e suspensão definitiva.
- **Hipotensão:** provocada por depleção de volume, geralmente controlada através do ajuste da terapêutica diurética.

5.3. Mecanismos cardioprotetores associados aos inibidores SGLT2 [67]

Os inibidores SGLT2 mostraram-se vantajosos na IC pela redução de hospitalizações por IC e morte cardiovascular em pacientes diabéticos e não diabéticos.

Os mecanismos pelos quais os inibidores SGLT2 exercem o seu efeito cardioprotetor não estão completamente esclarecidos, mas vão além do controlo glicémico. [67]

1) Redução da Pressão arterial: [68-70]

O efeito anti-hipertensor dos inibidores SGLT2 resulta, sobretudo da sua ação osmótica e diurética, associada à inibição da reabsorção de sódio no túbulo contornado proximal do rim, que irá por sua vez promover um aumento da natriurese em cerca de 30 a 60%. A redução da pressão arterial contribui assim para a redução da pós-carga e, consequentemente da sobrecarga hemodinâmica do coração, melhorando a eficiência miocárdica nos doentes com insuficiência cardíaca.

Contudo, os efeitos na pressão arterial são modestos e não explicam completamente os benefícios cardiovasculares dos inibidores SGLT2.

2) Aumento da Diurese e Natriurese: [71]

Como mencionado no ponto 1, os inibidores SGLT2 promovem glicosúria e natriurese, no entanto, contrariamente aos diuréticos clássicos, estes fármacos reduzem de forma mais

significativa o volume intersticial comparativamente ao volume intravascular, resultando num alívio da congestão sem ativação excessiva do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

3) Aumento do hematócrito: [72-75]

A excreção urinária de glicose e sódio resulta numa diurese osmótica, e consequentemente, verifica-se uma perda de fluido corporal e uma redução no volume plasmático, que contribui não só para a redução da pré-carga, mas também para um aumento da concentração das células sanguíneas, em particular os eritrócitos, conduzindo a um aumento do hematócrito. [72] Evidências recentes demonstraram, contudo, que este aumento também resulta da estimulação da eritropoiese a nível renal pelos inibidores SGLT2. [73][74]. Paralelamente, verifica-se uma modulação do metabolismo do ferro, com redução da hepcidina e maior mobilização do ferro armazenado, permitindo uma síntese mais eficiente de hemoglobina, inclusive em doentes com insuficiência cardíaca e deficiência de ferro. [75] Assim, o aumento do hematócrito decorre da combinação entre hemoconcentração inicial e eritropoiese sustentada, contribuindo para a melhoria da oxigenação tecidual e para a redução da congestão, que se traduz em menor sintomatologia, menos hospitalizações e menor mortalidade cardiovascular. [76][78]

4) Efeitos Cardiorrenais:

Os inibidores SGLT2 mostraram-se eficazes na melhoria da função renal e na diminuição do risco de morte cardiovascular e hospitalizações por insuficiência cardíaca, sobretudo em indivíduos com doença renal crónica. [76]

A nível renal, os inibidores SGLT2 restauram o mecanismo de feedback tubuloglomerular, que está frequentemente comprometido em indivíduos com diabetes e doença renal crónica. Ou seja, os inibidores SGLT2 promovem maior entrega de sódio ao aparelho justaglomerular, induzindo vasoconstrição da arteríola aferente, reduzindo a pressão intraglomerular e protegendo o rim a longo prazo. [77]

5) Melhoria do metabolismo cardíaco:

Os inibidores SGLT2 ao promover a glicosúria e, consequentemente, a redução da disponibilidade sistémica de glicose, favorecem o aumento da lipólise e da cetogénese,

resultando no aumento dos corpos cetônicos, como o β -hidroxibutirato, que pode aumentar a eficiência cardíaca nos doentes com ICFE reduzida, uma vez que se teoriza que o β -hidroxibutirato fornece mais ATP por oxigênio consumido do que os ácidos gordos [78]. Desta forma, o coração começa a utilizar os corpos cetônicos como principal fonte de energia, o que é benéfico na insuficiência cardíaca, uma vez que na IC a capacidade do miocárdio de oxidar ácidos gordos encontra-se frequentemente comprometida [79]. Os corpos cetônicos constituem, portanto, uma alternativa metabólica mais eficiente, proporcionando uma melhoria na contratilidade miocárdica [80][81].

6) Inibição da fibrose e remodelamento cardíaco:

Na IC, a fibrose miocárdica e o remodelamento cardíaco são processos centrais que promovem hipertrofia, rigidez e perda progressiva da função do ventrículo. [82] Os inibidores SGLT2 reduzem a deposição de colagénio e, consequentemente, limitam a formação de fibrose. [83] Além disso, contribuem para a diminuição da apoptose dos cardiomiócitos e para a redução da hipertrofia ventricular, preservando o funcionamento do coração. [84] A evidência clínica corrobora estes efeitos, demonstrando redução da massa ventricular e do volume extracelular miocárdio, ambos considerados marcadores diretos de remodelamento e fibrose. [85] Deste modo, ao suprimir a fibrose e prevenir o remodelamento cardíaco, estes fármacos desempenham um papel fundamental na preservação da função ventricular e no atraso da progressão da insuficiência cardíaca. [82]

5.4. Evidência Clínica dos Inibidores SGLT2 na Insuficiência Cardíaca

A eficácia dos inibidores SGLT2 na insuficiência cardíaca foi demonstrada em vários ensaios clínicos. Estes estudos mostraram reduções consistentes no número de hospitalizações por IC e na mortalidade cardiovascular, em todo o tipo de fração de ejeção independentemente da presença de diabetes. Assim, os inibidores SGLT2 constituem uma opção terapêutica essencial na melhoria do prognóstico da insuficiência cardíaca. [67]

5.5. Ensaios Clínicos na DM2 com IC

EMPA-REG OUTCOME trial (2015): [83]

Primeiro grande ensaio clínico a demonstrar que um inibidor SGLT2, nomeadamente a empagliflozina, oferece benefícios além do controlo glicémico e renal. O estudo avaliou

pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e alto risco cardiovascular e mostrou que o tratamento com empagliflozina reduziu significativamente os eventos cardiovasculares, destacando-se a redução de 35% no risco de hospitalizações por insuficiência cardíaca e de 38% na mortalidade cardiovascular.

Sendo assim, foi um estudo pioneiro que abriu o caminho para considerar estes fármacos como agentes cardiovasculares, não apenas metabólicos.

CANVAS Program (2017):

Este ensaio foi conduzido em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e alto risco cardiovascular. A canagliflozina demonstrou redução significativa de eventos cardiovasculares *major* e hospitalizações por IC. [84] Apesar de preocupações iniciais com eventos adversos como fraturas e amputações, este estudo reforçou o papel dos inibidores SGLT2 na proteção cardiovascular. [85]

DECLARE-TIMI 58 (2019):

O estudo incluiu uma ampla população de pacientes com diabetes mellitus, incluindo indivíduos sem doença cardiovascular estabelecida. A dapagliflozina não reduziu significativamente os eventos clássicos aterotrombóticos, mas promoveu uma diminuição relevante nas hospitalizações por insuficiência cardíaca e eventos renais. Desta forma, concluiu-se que a dapagliflozina é benéfica na insuficiência cardíaca mesmo em populações com menor risco cardiovascular. [86]

5.6 Ensaios Clínicos na ICFE reduzida

Foram realizados dois ensaios clínicos de grande relevância em doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFE reduzida), independentemente da presença de diabetes mellitus tipo 2: o DAPA-HF, que avaliou a eficácia da dapagliflozina e o EMPEROR-REDUCED focado na empagliflozina. [87]

No estudo DAPA-HF, a dapagliflozina mostrou uma redução de 26% no evento primário, que incluía morte cardiovascular, hospitalizações e episódios de agravamento da IC que exigiram cuidados urgentes. Além disso, verificou-se ainda uma diminuição significativa tanto na mortalidade cardiovascular como no número de hospitalizações quando analisadas isoladamente. [88]

O estudo EMPEROR-REDUCED demonstrou benefícios semelhantes. Adicionalmente evidenciou um efeito renoprotetor, observado pela desaceleração do declínio da taxa de filtração glomerular. [89]

Conclui-se, portanto, que os inibidores SGLT2 representam uma estratégia terapêutica eficaz na ICFE reduzida, não apenas pela redução da mortalidade e dos internamentos, mas também pela preservação da função renal. [88][89]

5.7 Ensaios Clínicos na ICFE reduzida/ICFE moderadamente reduzida

Foram conduzidos dois ensaios clínicos de grande impacto em doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e moderadamente reduzida: o DELIVER, que avaliou a dapagliflozina, e o EMPEROR-Preserved, que estudou a empagliflozina. [90][91]

No estudo DELIVER, a dapagliflozina demonstrou uma redução de aproximadamente 18% no evento primário composto por morte cardiovascular ou agravamento da insuficiência cardíaca, explicado pela menor incidência de hospitalizações por IC descompensada. [93] De igual forma, estudo EMPEROR-Preserved mostrou os mesmos resultados. Conclui-se, portanto, que tanto a dapagliflozina como a empagliflozina são eficazes em ICFE preservada e ICFE moderadamente reduzida oferecendo proteção clínica relevante sobretudo pela prevenção de novas descompensações e internamentos. [91]

6. Integração de Inibidores SGLT2 nas *Guidelines* de orientação clínica

Os inibidores SGLT2 passaram a integrar a terapêutica da IC com fração de ejeção reduzida sintomática, sendo assim reconhecidos, em conjunto com os diuréticos, inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), beta bloqueadores e antagonistas de mineralocorticoides, como pilares terapêuticos da insuficiência cardíaca. [94] De igual forma, os inibidores SGLT2 constituem o tratamento de 1ª linha para todos os doentes com IC com fração de ejeção preservada. [92-94]

A tabela 6 apresenta um resumo das recomendações das guidelines internacionais (AHA/ACC/HFSA 2022 e ESC 2021/2023) acerca do uso dos inibidores SGLT2 em diferentes cenários clínicos. Estão incluídas as principais indicações na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida ou preservada, em doentes com diabetes mellitus tipo 2 ou com elevado risco cardiovascular/renal, bem como as contraindicações conhecidas.

Tabela 6: Resumo das Guidelines dos inibidores SGLT2 [45],[91]

Contexto clínico	AHA/ACC/HFSA 2022	ESC 2021/2023
ICFE reduzida sintomática	Recomenda iSGLT2 para reduzir mortalidade CV e hospitalizações, independentemente da DM2	Recomenda dapagliflozina, empagliflozina para reduzir hospitalizações e morte CV em doentes com ICFE reduzida (com ou sem DM2)
ICFE preservada/ ICFE moderadamente reduzida	Considera iSGLT2 benéficos na redução de hospitalizações por IC	Recomenda dapagliflozina ou empagliflozina como terapêutica de primeira linha para reduzir hospitalizações
DM2 + IC	Uso iSGLT2 para controlo glicémico e redução de complicações da IC	Recomenda iSGLT2 em diabéticos com IC para reduzir hospitalizações por IC e mortalidade cardiovascular
DM2 + alto risco CV/renal	Recomenda iSGLT2 para prevenção de hospitalizações por IC e redução de eventos cardiovasculares e renais	Recomenda iSGLT2 (incluindo canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina) para prevenir IC, reduzir eventos CV e proteger a função renal
Gravidez	Contraindicado	Contraindicado

7. O papel do farmacêutico

O farmacêutico tem um papel crucial na promoção da adesão ao tratamento, através do esclarecimento dos doentes sobre a correta utilização dos medicamentos, a natureza da doença e a importância de seguir rigorosamente a terapêutica prescrita. [94]. Além disso, intervém na educação para a saúde, incentivando mudanças no estilo de vida que auxiliem no controlo da patologia e prevenção de complicações. [95]

Paralelamente, acompanha as comorbilidades associadas, garantindo uma abordagem integrada e personalizada do doente. Por fim, participa ativamente no rastreio e controlo de fatores de risco cardiovasculares, facilitando a deteção precoce e a redução da incidência da IC na população. [96]

Sendo assim, a intervenção do farmacêutico permite a redução dos reinternamentos hospitalares, a melhoria da qualidade de vida dos doentes e a otimização dos recursos disponíveis no SNS. [96]

Tema 2 – Abordagem Farmacológica na doença de Parkinson

1. Introdução:

A Doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa que envolve a depleção progressiva de neurónios dopaminérgicos nos gânglios da base, particularmente na substância *nigra*, responsável pela produção de dopamina. [97]

É considerada a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente no mundo. Apresenta maior incidência na população envelhecida afetando principalmente pessoas com mais de 60 anos. Assim, trata-se de um importante problema de saúde pública a nível mundial. [98] Esta patologia é maioritariamente idiopática, embora fatores genéticos possam justificar cerca de 10–15% dos casos e desempenhem um papel relevante no aparecimento da doença em idades mais jovens, sobretudo antes dos 50 anos. [99]

Entre os fatores de risco, para além da idade avançada e da predisposição genética, a doença de Parkinson pode estar associada, de forma secundária, ao uso de determinados fármacos ou à exposição prolongada a substâncias tóxicas ou a traumatismos cranianos.[100]

Atualmente, não existe cura para a doença de Parkinson. O tratamento disponível tem como objetivo atenuar os sintomas e melhorar a qualidade de vida do paciente. A escolha da terapêutica é individualizada e tem por base os sintomas motores, idade e comorbilidades do doente. [101]

2. Manifestações Clínicas

Nas fases iniciais da doença de Parkinson predominam os sintomas motores, essenciais para o diagnóstico. Com o avançar da doença surgem complicações motoras e não motoras. [97]

Sintomas Motores: [102]

- Bradicinesia: lentidão e redução da amplitude dos movimentos;
- Tremor de repouso: comum nas mãos, mas pode afetar os membros inferiores, a mandíbula e a língua;
- Rigidez: resistência aumentada ao movimento, incluindo rigidez em roda dentada;
- Instabilidade postural: Perda de reflexos posturais, com tendência a quedas;

- Distúrbios na marcha: Postura corporal encurvada, marcha arrastada e falta de balanço do braço ao caminhar.

Sintomas não motores: [103]

- Autonómicos: Hipotensão ortostática, urgência urinária, disfunção sexual;
- Neuropsiquiátricos: Depressão e apatia; alterações comportamentais como irritabilidade e impulsividade; défices cognitivos e demência em estadios avançados da doença;
- Alterações no Sono: fragmentação do sono, sonhos vívidos.

3. Tratamento farmacológico

Usualmente o tratamento inicial da doença de Parkinson envolve a levodopa (L-DOPA) ou agonistas dos recetores de dopamina como o ropirinol e o pramipexol. Fármacos como os inibidores da monoamina oxidase do tipo B (MAO-B), inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT) e os antagonistas dos recetores N-metil-D-aspartato (NMDA), também poderão ser úteis no tratamento. [104]

4. Terapia dopaminérgica

4.1 Levodopa

A levodopa (L-DOPA) constitui o tratamento mais eficaz para os sintomas motores da Doença de Parkinson, pela capacidade de repor os níveis de dopamina no cérebro.[105] É considerada a primeira opção terapêutica para a maioria dos doentes, principalmente os mais idosos ou aqueles com sintomas incapacitantes, uma vez que apresenta um elevado impacto na melhoria da função motora. [105]

1) Mecanismo de ação

Contrariamente à dopamina, a levodopa atravessa a barreira hematoencefálica e, posteriormente é convertida em dopamina pela enzima DOPA descarboxilase nos neurónios pré-sinápticos.[106] Inicialmente, esta conversão ocorre nos neurónios dopaminérgicos sobreviventes, que armazenam e libertam dopamina de forma regulada. À medida que a doença avança, os neurónios serotoninérgicos passam igualmente a converter levodopa em dopamina, no entanto, de forma mais descontrolada, contribuindo para a ocorrência de flutuações motoras e discinesias. [107]

A dopamina libertada atua nos recetores D1 e D2 dos neurónios espinhosos médios do corpo estriado, restaurando parcialmente o equilíbrio entre a via direta, que facilita o movimento e a via indireta, que inibe o movimento, permitindo assim a redução de sintomas como a bradicinesia, rigidez e tremor. [105]

Do ponto de vista clínico, recomenda-se a administração da levodopa cerca de 30 minutos antes das refeições, de forma a otimizar a sua absorção gastrointestinal. A ingestão de proteínas reduz a biodisponibilidade da L-DOPA, uma vez que os aminoácidos competem com a levodopa pelos mesmos transportadores intestinais, comprometendo assim a eficácia terapêutica. [108]

2) Efeitos adversos da levodopa

A levodopa pode desencadear um conjunto de efeitos adversos que comprometem a sua tolerabilidade e dificultam a adesão terapêutica a longo prazo. Entre os mais frequentes destacam-se náuseas, vômitos, tonturas e hipotensão ortostática, geralmente associados à conversão periférica da levodopa em dopamina. [109]

3) Associação com inibidores da DOPA-Descarboxilase

Na prática clínica, a levodopa é habitualmente administrada em associação com inibidores da DOPA-descarboxilase, como a carbidopa e benserazida, que atuam bloqueando a conversão periférica da levodopa em dopamina, aumentando a sua biodisponibilidade cerebral e reduzindo efeitos adversos periféricos como náuseas, vômitos e hipotensão ortostática. [110]

Apesar da associação da levodopa com os inibidores da DOPA-descarboxilase trazer benefícios, não elimina os efeitos adversos centrais, que se manifestam mais frequentemente em doentes idosos ou em fases avançadas da doença. Entre estes destacam-se os sintomas neuropsiquiátricos, como confusão, alucinações, delírios, agitação e, em alguns casos, episódios psicóticos. [111] Além disso, podem ainda ocorrer distúrbios do sono, ansiedade e alterações do humor. [112]

Paralelamente, podem surgir complicações motoras a longo prazo que afetam aproximadamente metade dos doentes após 5 a 10 anos de utilização contínua, uma vez que os neurónios dopaminérgicos vão perdendo a capacidade de armazenar levodopa.[113] A gravidade dos sintomas está diretamente relacionada com a dose administrada. [113],[114]

As principais complicações motoras incluem as discinesias induzidas pela levodopa e as flutuações motoras. [115] Por um lado as discinesias caracterizam-se por movimentos involuntários e descoordenados. [116] Por outro lado as flutuações motoras podem manifestar-se sob a forma de *wearing-off*, em que o efeito da medicação diminui gradualmente antes da dose seguinte, ou através de episódios súbitos de *on-off*, marcados por transições rápidas entre períodos de mobilidade adequada e de limitação motora.[115]

4) Formulações de Levodopa comercializadas [21-24]

Atualmente, encontram-se disponíveis diversas associações de levodopa com inibidores periféricos da dopa-descarboxilase, como carbidopa ou benserazida. Estão disponíveis formulações de libertação imediata, como o Sinemet (carbidopa/levodopa) e o Madopar (levodopa/benserazida) e formulações de libertação prolongada, como o Sinemet CR e o Madopar HBS, que permitem uma administração mais contínua do fármaco. Tal encontra-se descrito na tabela abaixo.

Tabela 7: Formulações de Levodopa comercializadas em Portugal [117-120]

Medicamento	Substâncias ativas	Tipo de formulação	Dose
Sinemet	Carbidopa + Levodopa	Comprimido de libertação imediata	25/100 mg 25/250 mg
Sinemet CR	Carbidopa + Levodopa	Comprimido de libertação prolongada	50/200 mg
Madopar	Levodopa + Benserazida	Comprimido de libertação imediata	200/50 mg
Madopar HBS	Levodopa + Benserazida	Cápsula de libertação prolongada	100/25 mg

As formulações de libertação prolongada possibilitam um melhor controlo dos sintomas motores da Doença de Parkinson, especialmente à noite e pela manhã, uma vez que mantêm os níveis plasmáticos de levodopa estáveis, reduzem flutuações motoras e atenuam o período de "off", melhorando a qualidade de vida dos pacientes. [117-120]

4.2 Agonistas Dopaminérgicos

Os agonistas dopaminérgicos são considerados uma opção farmacoterapêutica de primeira linha para pacientes com sintomas motores. Estão indicados em monoterapia na fase inicial

ou em associação com levodopa/carbidopa em fases avançadas da doença, com o intuito de reduzir as flutuações motoras e os períodos *off* [121]

1) Mecanismo de ação:

Os agonistas dos recetores da dopamina têm como função compensar a redução da atividade dopaminérgica. Os DA ativam diretamente os recetores de dopamina pós-sinápticos centrais, potenciando assim o efeito da dopamina. [122] De realçar que, por não dependerem de conversão enzimática, possuem um tempo de semivida mais longo e, portanto, uma duração de ação mais prolongada. [123]

Os agonistas dopaminérgicos são classificados em ergolínicos e não ergolínicos de acordo com a sua composição química e origem molecular. [124] Os ergolínicos, como a bromocriptina e a cabergolina, não são atualmente recomendados no tratamento da doença de Parkinson, uma vez que são fármacos não seletivos, apresentando elevada afinidade para o recetor 5HT2B e, portanto aumentam significativamente o risco de fibrose.[124],[125]

Os não ergolínicos são amplamente usados na prática clínica e incluem o ropinirole, pramipexol, rotigotina e apomorfina.[126] Para além da eficácia, apresentam melhor tolerabilidade e segurança, uma vez que atuam de forma mais seletiva nos recetores dopaminérgicos D2 e D3. [127] A sua baixa afinidade para o recetor 5-HT2B reduz ainda o risco de complicações, contribuindo para um perfil de segurança mais favorável. [125]

2) Abordagem terapêutica

Monoterapia na fase inicial: Os agonistas dopaminérgicos são recomendados em monoterapia nos estadios iniciais da doença, especialmente em indivíduos jovens, com idade inferior a 60 anos. [128], [129] O principal objetivo é adiar a introdução da levodopa, que, apesar de altamente eficaz no controlo dos sintomas motores, está associada ao desenvolvimento precoce de complicações motoras quando utilizada por longos períodos.[129],[130]

Desta forma, a monoterapia com agonistas dopaminérgicos apresenta vantagens significativas: reduz o risco de discinesias induzidas pela levodopa e diminui a probabilidade de flutuações motoras, que surgem progressivamente em consequência da redução da duração da resposta terapêutica à levodopa. [128] Além disso, estes fármacos

demonstraram eficácia no controlo dos sintomas motores leves a moderados na fase inicial da doença e, portanto, constituem uma alternativa terapêutica eficaz para indivíduos mais jovens. [130]

Associação com carbidopa/levodopa em fase avançada: À medida que a Doença de Parkinson progride, os sintomas motores tornam-se mais incapacitantes, pelo que a introdução da levodopa/carbidopa torna-se essencial, uma vez que possui maior eficácia clínica no controlo destes sintomas. De forma semelhante, indivíduos que iniciaram o tratamento com levodopa/carbidopa acabam por necessitar da associação de um agonista dopaminérgico, principalmente em formulações de ação prolongada, de forma a reduzir as flutuações motoras resultantes do uso prolongado da levodopa. [136]

3) Efeitos adversos:

Podem ser classificados em sintomas autonómicos, alterações psiquiátricas e comportamentais, manifestações motoras e síndrome de abstinência relacionada com a interrupção do tratamento. [131]

Os sintomas autonómicos incluem náuseas, hipotensão ortostática, sonolência diurna e ataques de sono. [132]

Entre as alterações psiquiátricas destacam-se alucinações, quadros psicóticos e os transtornos do controlo de impulsos (ICDs), que se manifestam como jogo patológico, hipersexualidade e compras compulsivas. [133] Os ICDs são considerados um dos eventos adversos mais significativos desta classe farmacológica, exigindo redução da dose e interrupção gradual do fármaco até a remissão dos sintomas. [134]

A descontinuação abrupta pode provocar síndrome de abstinência, caracterizada por sintomas como ansiedade, insónia, irritabilidade e agitação. Desta forma, reforça-se a necessidade de supervisão clínica cuidadosa. [135]

4.3 Inibidores da monoamina oxidase B (IMAO-B)

Os inibidores da monoamina oxidase do tipo B atuam na modulação dos níveis de dopamina no sistema nervoso central. [137]

1) Mecanismo de ação

O mecanismo de ação envolve a inibição seletiva da enzima monoamina oxidase do tipo B (MAO-B), responsável pela degradação da dopamina em DOPAC (ácido 3,4-

dihidroxifenilacético) e outros metabolitos no cérebro. [138] Como consequência, verifica-se um aumento da disponibilidade e do efeito da dopamina no sistema nervoso central, contribuindo para um controlo mais eficaz dos sintomas motores e reduzindo, assim, a necessidade de levodopa, principalmente na fase inicial da doença, em doentes com sintomas ligeiros. [137]

Em fases mais avançadas, podem ser usados em conjunto com a levodopa/carbidopa, uma vez que demonstram redução do tempo “off” e prolongamento do tempo “on”. Além disso, esta combinação possibilita a redução da dose de levodopa, minimizando os efeitos adversos decorrentes do seu uso prolongado. [138]

2) Inibidores da Monoamina Oxidase B usados na prática clínica

Os inibidores da monoamina oxidase B usados na prática clínica incluem a selegilina e a rasagilina, inibidores irreversíveis, e a safinamida, inibidor reversível. [139]

Estes fármacos são benéficos no controlo dos sintomas motores da doença de parkinson, nomeadamente bradicinesia, rigidez e tremor de repouso. [140] Além disso, também demonstram melhoria da marcha e da estabilidade postural. [141]

A safinamida apresenta também propriedades não dopaminérgicas, o que se traduz em benefícios adicionais em doentes com flutuações motoras significativas. É habitualmente administrada em doses de 50–100 mg/dia e, em associação com a levodopa, demonstrou reduzir o tempo “off” e melhorar os sintomas motores, sem agravamento das discinesias. [142] Além disso, estudos sugerem que este fármaco pode ter impacto positivo em sintomas não motores, como alterações do humor e apatia, contribuindo para uma melhor qualidade de vida dos doentes. [143]

3) Efeitos adversos

Os efeitos adversos incluem insónia e sintomas neuropsiquiátricos, como agitação, ansiedade, confusão e alucinações, que surgem principalmente em doentes idosos ou em associação com outros antiparkinsónicos. [144] Adicionalmente, pode ocorrer hipotensão ortostática, que aumenta o risco de quedas, além de efeitos gastrointestinais, como náuseas, vómitos, dor abdominal e boca seca. [144] Relativamente às interações medicamentosas, existe risco de síndrome serotoninérgica quando combinados com

antidepressivos serotoninérgicos (ISRS, ISRSN, tricíclicos), pelo que o uso concomitante deve ser evitado. [145]

4.4 Inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT)

Os inibidores da catecol-O-metiltransferase são fármacos adjuvantes no tratamento da doença de Parkinson, uma vez que prolongam o efeito da levodopa, contribuindo para uma melhor estabilização da resposta clínica. [146]

1) Mecanismo de ação

O mecanismo de ação desta classe de fármacos consiste na inibição da COMT, enzima responsável pela metabolização periférica da levodopa em 3-O-metildopa (3-OMD). Consequentemente, observa-se um aumento da disponibilidade da levodopa para atravessar a barreira hematoencefálica e atuar no sistema nervoso central. [146]

2) Inibidores da catecol-O-metiltransferase na prática clínica

Entre os inibidores da catecol-O-metiltransferase destacam-se a entacapona e a opicapona, fármacos de ação reversível que atuam predominantemente a nível periférico. [147] A sua utilização em monoterapia é ineficaz, portanto, na prática clínica é comum a associação com formulações de levodopa e inibidores da DOPA-descarboxilase, uma vez que demonstra benefício clínico, principalmente no controlo das flutuações motoras de fim de dose (wearing-off) [148]

3) Efeitos adversos

Os mais comuns incluem sintomas gastrointestinais como náuseas, diarreia, sintomas neuropsiquiátricos como confusão e alucinações. Além disso, os inibidores da COMT podem exacerbar os efeitos adversos da levodopa, como as discinesias. Sendo assim, recomenda-se um ajuste de dose de levodopa [149]

A Tabela 8 sintetiza os principais inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT) disponíveis em Portugal e utilizados como terapêutica adjuvante na Doença de Parkinson, especificando a substância ativa, a forma farmacêutica, a dose e a respetiva posologia.[150],[151]

Tabela 8: Inibidores da COMT comercializados em Portugal [152-154]

Fármaco	Forma farmacêutica/dose	Posologia
Entacapona	Comprimido 200 mg	1 comprimido, até máximo de 2000mg/dia
Entacapona +Levodopa+ Carbidopa (combinação fixa)	Comprimido 200mg Entacapona+ doses variáveis de levodopa/carbidopa	1 comprimido por toma, até máximo 2000 mg/dia de entacapona
Opicapona	Cápsula 50 mg	2 cápsulas 1x/dia, ao deitar

5. Terapia não dopaminérgica:

5.1 Anticolinérgicos

Os anticolinérgicos constituem uma terapêutica não dopaminérgica na Doença de Parkinson, pois apresentam um mecanismo de ação independente da dopamina. Na DP a degeneração dos neurónios dopaminérgicos provoca um desequilíbrio entre dopamina e acetilcolina nos gânglios da base, favorecendo a atividade colinérgica. [155]

Estes fármacos atuam bloqueando os recetores muscarínicos e, conseqüentemente, reduzem a hiperatividade colinérgica, o que contribui para a restauração parcial do equilíbrio neuroquímico. Desta forma, mostram benéficos na melhoria do tremor e da rigidez, embora apresentem eficácia limitada na bradicinesia. [156]

Anticolinérgicos na prática clínica:

Na prática clínica os anticolinérgicos utilizados são o biperideno e o trihexifenidilo disponíveis em comprimidos. [157]

Estes fármacos embora eficazes para controlo do tremor e rigidez muscular em pacientes jovens, não são indicados em pacientes idosos pois são mais suscetíveis aos efeitos adversos anticolinérgicos como retenção urinária, obstipação, confusão e alucinações. [157]

5.2 Antagonistas NMDA (N-metil-D-aspartato)

Os antagonistas dos recetores NMDA podem ser utilizados no tratamento de sintomas como tremores, rigidez muscular e fadiga, sendo particularmente úteis no controlo das discinesias induzidas pela levodopa. [158],[159]

Na doença de Parkinson, o défice de dopamina conduz a uma sobrestimulação dos recetores glutamatérgicos NMDA, o que agrava os sintomas motores e favorece o aparecimento de discinesias associadas à terapêutica com levodopa. [160]

Os antagonistas NMDA, como a amantadina, bloqueiam a atividade glutamatérgica excessiva, reduzindo a excitotoxicidade. Adicionalmente, exercem um efeito dopaminérgico indireto ao aumentar a libertação e diminuir a recaptção da dopamina nos neurónios centrais, contribuindo para a melhoria dos sintomas motores e para o controlo das discinesias. [160]

No que respeita os efeitos adversos da amantadina destacam-se confusão, edema e alucinações. [161]

6. Papel do Farmacêutico na doença de Parkinson

O farmacêutico desempenha um papel essencial no controlo da Doença de Parkinson, sendo responsável pela otimização da farmacoterapia e pela promoção do uso seguro, eficaz e racional dos medicamentos. A sua intervenção centra-se na identificação, prevenção e resolução de Problemas Relacionados com Medicamentos (PRMs), incluindo reações adversas, interações medicamentosas, doses ou posologias inadequadas e falta de adesão ao tratamento. Além disso, o farmacêutico participa ativamente na revisão da terapêutica, na monitorização da resposta clínica e na educação de doentes e cuidadores, contribuindo para uma melhor compreensão da doença e para uma maior adesão ao regime terapêutico. Assim, a colaboração entre farmacêuticos e médicos contribui para resultados clínicos mais favoráveis e maior qualidade de vida dos doentes. [162],[163]

Conclusão global

O estágio curricular representou um momento de grande desenvolvimento pessoal e profissional, permitindo-me compreender melhor a abrangência e a responsabilidade da profissão farmacêutica. Durante este período, pude consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos de formação e desenvolver novas competências essenciais a um bom profissional de saúde.

O estágio hospitalar permitiu-me acompanhar de perto as diferentes atividades desempenhadas pelo farmacêutico, que contribuem para a utilização segura e racional do medicamento, bem como para a otimização da terapêutica e a melhoria dos cuidados prestados ao utente.

Em contexto de farmácia comunitária, esta experiência revelou-se particularmente enriquecedora. Percebi que o papel do farmacêutico vai muito além da dispensa de medicamentos, devendo aliar o seu conhecimento técnico-científico a competências interpessoais, como a empatia, a escuta ativa e a capacidade de adaptação a diferentes realidades.

A convivência diária com profissionais experientes evidenciou a importância de uma intervenção personalizada, ajustada não só ao estado clínico do utente, mas também à sua situação económica, contexto social e nível de literacia em saúde, fatores que influenciam diretamente a adesão à terapêutica e, consequentemente, o sucesso do tratamento.

Assim aprendi a importância de observar, ouvir e adaptar a comunicação para garantir que o utente compreende a informação transmitida e se envolve ativamente no seu processo terapêutico. A relação de confiança entre o farmacêutico e o utente é fundamental para a promoção da literacia em saúde e do bem-estar da população.

Este estágio reforçou a minha motivação para evoluir como farmacêutica, mantendo o foco no rigor, na ética e na aprendizagem contínua, para prestar os melhores cuidados de saúde à população.

Bibliografia

- [1] Ministério da Saúde - Hospital de Guimarães. Unidade Local de Saúde do Alto Ave. 01/01/2024[consultado em 25/05/2025]; disponível em <https://www.hospitaldeguimaraes.min-saude.pt/2024/01/01/unidade-local-de-saude%20alto-ave/>
- [2] Ministério da Saúde - Hospital de Guimarães. Serviços Farmacêuticos. Consultado em [25/05/2025]; disponível em <https://www.hospitaldeguimaraes.min-saude.pt/category/servicos/servicos-farmaceuticos/>
- [3] Mehta, A., & Hughes, D. A. (2002). Fabry Disease. In M. P. Adam (Eds.) et. al., *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle. disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1292/>
- [4] INFARMED (2001). Replagal (agalsidase alfa). Resumo das características do medicamento. https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/replagal-epar-product-information_pt.pdf
- [5] INFARMED. (2008). Relatório de avaliação prévia de medicamento para uso humano em meio hospitalar. Replagal (agalsidase alfa) https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/ParecerNet_Replagal.pdf/db355b14-3f54-4102-8dc3-a90382840bf3
- [6] INFARMED. (2016). Galafold (migalastate). Resumo das características do medicamento https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/galafold-epar-product-information_pt.pdf
- [7] INFARMED. (2017). Relatório de avaliação prévia de medicamento para uso humano em meio hospitalar. Galafold (migalastate) https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/ParecerNet_Replagal.pdf/db355b14-3f54-4102-8dc3-a90382840bf3
- [8] INFARMED (2015). COSENTYX (secucinumab). Resumo das características do medicamento. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201120149558/anx_149558_pt.pdf
- [9] INFARMED. (2017). Relatório de avaliação prévia de medicamento para uso humano em meio hospitalar. COSENTYX (secucinumab) <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Publicação+de+relatório+de+avali>

[ação+-+Cosentyx+%28secucinumab%29+-+ARTRITE+PSORIÁTICA+-+retificação/8cbf843e-50bc-4f11-8852-68a64ca59c2a](#)

[10] Dobson, R., & Giovannoni, G. (2019). Multiple sclerosis - a review. *European journal of neurology*, 26(1), 27–40. <https://doi.org/10.1111/ene.13819>

[11] Giovannoni, G., & Mathews, J. (2022). Cladribine Tablets for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Clinician's Review. *Neurology and therapy*, 11(2), 571–595. <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00339-7>

[12] Tafti, D., Ehsan, M., & Xixis, K. L. (2024). Multiple Sclerosis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

[13] INFARMED (2017). Mavenclad (Cladribina). Resumo das características do medicamento. https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_pt.pdf

[14] Giovannoni, G., Cook, S., Rammohan, K., Rieckmann, P., Sørensen, P. S., Vermersch, P., Hamlett, A., Viglietta, V., Greenberg, S., & CLARITY study group (2011). Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *The Lancet. Neurology*, 10(4), 329–337. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70023-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70023-0)

[15] Giovannoni, G., Soelberg Sorensen, P., Cook, S., Rammohan, K., Rieckmann, P., Comi, G., Dangond, F., Adeniji, A. K., & Vermersch, P. (2018). Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 24(12), 1594–1604. <https://doi.org/10.1177/1352458517727603>

[16] Organização Mundial de Saúde (OMS). “Musculoskeletal health”. [consultado em 27/06/2025]; disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions>

[17] Savić, S., Gavran, L., Petrović, V., Tešanović, G., Batić-Mujanović, O., & Borjanović, G. (2024). Assessment of the risk of falls among elderly persons in primary care settings. *Medicinski glasnik: official publication of the Medical Association of Zenica-Doboj Canton, Bosnia and Herzegovina*, 21(2), 398–403. Advance online publication. <https://doi.org/10.17392/1743-21-02>

- [18] Blenkinsopp, A., Duerden, M., & Blenkinsopp, J. (2018). Symptoms in the Pharmacy (8th ed.). Wiley. Disponível em: <https://www.perlego.com/book/992310/symptoms-in-the-pharmacy-a-guide-to-the-management-of-common-illnesses-pdf>
- [19] Orthoinfo. “Muscle Contusion (Bruise); [consultado em 4/07/2025]; disponível em: <https://orthoinfo.aaos.org/en/diseases--conditions/muscle-contusion-bruise/>
- [20] Mendes. Ana Paula. CIM – Centro de Informação do medicamento. “Lombalgia” [consultado em 5/07/2025]; disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/ft115_lombalgia_6389196855b042b98ab7e3.pdf
- [21] Youssef, S. (2019, July 5). *Clinical guidelines and evidence base for acute pain management*. The Pharmaceutical Journal. <https://pharmaceutical-journal.com/article/ld/clinical-guidelines-and-evidence-base-for-acute-pain-management>
- [22] Derry, S., Conaghan, P., Da Silva, J. A., Wiffen, P. J., & Moore, R. A. (2016). Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, 4(4), CD007400. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007400.pub3>
- [23] Hunt, R., Quigley, E., Abbas, Z., Eliakim, A., Emmanuel, A., Goh, K. L., Guarner, F., Katelaris, P., Smout, A., Umar, M., Whorwell, P., Johanson, J., Saenz, R., Besançon, L., Ndjeuda, E., Horn, J., Hungin, P., Jones, R., Krabshuis, J., LeMair, A., ... World Gastroenterology Organisation (2014). Coping with common gastrointestinal symptoms in the community: a global perspective on heartburn, constipation, bloating, and abdominal pain/discomfort May 2013. *Journal of clinical gastroenterology*, 48(7), 567–578. <https://doi.org/10.1097/MCG.000000000000141>
- [24] Sociedade Portuguesa de Coloproctologia. (2020). Recomendações de tratamento médico e cirúrgico. *Revista Portuguesa de Coloproctologia*, 17(1). https://www.spcoloprocto.org/uploads/revista-monotema-tica_vol17-n1_janeiro_abril-2020.pdf
- [25] Diaz, S., Bittar, K., Hashmi, M. F., & Mendez, M. D. (2023). Constipation. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513291/>
- [26] Andrews CN, Storr M. The pathophysiology of chronic constipation. *Can J Gastroenterol*. 2011 Oct;25 Suppl B(Suppl B):16B-21B. PMID: 22114753; PMCID: PMC3206564.

- [27] Yurtdaş, G., Acar-Tek, N., Akbulut, G., Cemali, Ö., Arslan, N., Beyaz Coşkun, A., & Zengin, F. H. (2020). Risk Factors for Constipation in Adults: A Cross-Sectional Study. *Journal of the American College of Nutrition*, 39(8), 713–719. <https://doi.org/10.1080/07315724.2020.1727380>
- [28] Soares, N. C., & Ford, A. C. (2011). Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*, 106(9), 1582–1592. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.164>
- [29] Lacy, B. E., Pimentel, M., Brenner, D. M., Chey, W. D., Keefer, L. A., Long, M. D., & Moshiree, B. (2021). ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *The American journal of gastroenterology*, 116(1), 17–44. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001036>
- [30] Chang, L., Chey, W. D., Imdad, A., Almario, C. V., Bharucha, A. E., Diem, S., Greer, K. B., Hanson, B., Harris, L. A., Ko, C., Murad, M. H., Patel, A., Shah, E. D., Lembo, A. J., & Sultan, S. (2023). American Gastroenterological Association-American College of Gastroenterology Clinical Practice Guideline: Pharmacological Management of Chronic Idiopathic Constipation. *Gastroenterology*, 164(7), 1086–1106. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.03.214>
- [31] Bhosale, V. B., Koparde, A. A., & Thorat, V. M. (2025). Vulvovaginal candidiasis-an overview of current trends and the latest treatment strategies. *Microbial pathogenesis*, 200, 107359. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2025.107359>
- [32] American College of Obstetricians and Gynecologists. (2020). Vaginitis in nonpregnant patients: ACOG Practice Bulletin, number 215. *Obstetrics & Gynecology*, 135(1), e1–e17. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003604>
- [33] Vieira-Baptista, P., Stockdale, C. K., & Sobel, J. (Eds.). (2023). *Recomendações para o Diagnóstico e Tratamento das Vaginites, International Society for the Study of Vulvovaginal Disease*. Admedic, Lda. <https://doi.org/10.59153/adm.rdtv.002>
- [34] Águas, F., & Pereira da Silva, D. (Coords. & Revisor). (2012). Revisão dos Consensos em Infecções Vulvovaginais 2012. Sociedade Portuguesa de Ginecologia.
- [35] Lin, Y. P., Chen, W. C., Cheng, C. M., & Shen, C. J. (2021). Vaginal pH Value for Clinical Diagnosis and Treatment of Common Vaginitis. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11(11), 1996. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11111996>

- [36] Alonso Osorio, M. J. (2019, fevereiro). Candidiasis vulvovaginal. El Farmacéutico. <https://www.elfarmaceutico.es/uploads/s1/21/37/13-ef573-protocolos-candidiasis.pdf>
- [37] INFARMED. (2019). Candiset 3 dias 20 mg/g creme vaginal (clotrimazol). Resumo das caraterísticas do medicamento <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medimento.xhtml>
- [38] INFARMED (2022). Gino-Canesten 10 mg/g creme vaginal (clotrimazol) Resumo das caraterísticas do medicamento <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medimento.xhtml>
- [39] INFARMED (2024). Gino-canesten 100 mg comprimido vaginal (clotrimazol) Resumo das caraterísticas do medicamento <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medimento.xhtml>
- [40] INFARMED (2024). Gino-Canesten 1, 500 mg, Cápsula mole vaginal (clotrimazol) Resumo das caraterísticas do medicamento <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medimento.xhtml>
- [41] INFARMED (2022). Gyno-Pevaryl 150 mg óvulos (Econazol) Resumo das caraterísticas do medicamento <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medimento.xhtml>
- [42] INFARMED (2023), Gyno-Pevaryl Combipack (10 mg/g) + (150 mg) Creme vaginal + Óvulo (Econazol) Resumo das caraterísticas do medicamento <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medimento.xhtml>
- [43] INFARMED (2025) Lomexin 600 mg cápsulas moles vaginais (Fenticonazol) Resumo das caraterísticas do medicamento <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medimento.xhtml>
- [44] INFARMED (2025) Lomexin 200 mg Óvulos (Fenticonazol) Resumo das caraterísticas do medicamento <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medimento.xhtml>
- [45] Heidenreich, P. A., Bozkurt, B., Aguilar, D., Allen, L. A., Byun, J. J., Colvin, M. M., Deswal, A., Drazner, M. H., Dunlay, S. M., Evers, L. R., Fang, J. C., Fedson, S. E., Fonarow, G. C., Hayek, S. S., Hernandez, A. F., Khazanie, P., Kittleson, M. M., Lee, C. S., Link, M. S., & Milano, C. A. (2022). 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: A report of the american college of cardiology/american heart association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation*, 145(18). <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001063>
- [46] Virani, S. S., Alonso, A., Benjamin, E. J., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Cheng, S., Delling, F. N., Djousse, L., Elkind, M. S. V.,

- Ferguson, J. F., Fornage, M., Khan, S. S., Kissela, B. M., Knutson, K. L., Kwan, T. W., Lackland, D. T., & Lewis, T. T. (2020). Heart Disease and Stroke statistics—2020 Update. *Circulation*, 141(9). <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000757>
- [47] Díez-Villanueva, P., Jiménez-Méndez, C., & Alfonso, F. (2021). Heart failure in the elderly. *Journal of geriatric cardiology : JGC*, 18(3), 219–232. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2021.03.009>
- [48] Roger V. L. (2013). Epidemiology of heart failure. *Circulation research*, 113(6), 646–659. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.300268>
- [49] Shams, P., Malik, A., & Chhabra, L. (2025). Heart Failure (Congestive Heart Failure). In *StatPearls*. StatPearls Publishing. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430873/>
- [50] Bozkurt, B., Coats, A. J. S., Tsutsui, H., Abdelhamid, C. M., Adamopoulos, S., & Hillege, H., et al. (2021). Universal definition and classification of heart failure: A report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *European Journal of Heart Failure*, 23(3), 352–380. <https://doi.org/10.1002/ehj.2115>
- [51] Beghini, A., Sammartino, A. M., Papp, Z., von Haehling, S., Biegus, J., Ponikowski, P., Adamo, M., Falco, L., Lombardi, C. M., Pagnesi, M., Savarese, G., Metra, M., & Tomasoni, D. (2025). 2024 update in heart failure. *ESC heart failure*, 12(1), 8–42. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14857>
- [52] Peres-Filho, F. P., Umbelino da Silva, S., Peres, F. P., & Kerche, L. E. (2024). Heart failure treatment with SGLT2 inhibitors: A systematic review with meta-analysis. *ABC Heart Failure & Cardiomyopathy*, 4(4), e20240060
- [53] Schwinger R. H. G. (2021). Pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular diagnosis and therapy*, 11(1), 263–276. <https://doi.org/10.21037/cdt-20-302>
- [54] Cosmi, F., Shen, L., Magnoli, M., Abraham, W. T., Anand, I. S., Cleland, J. G., Cohn, J. N., Cosmi, D., De Berardis, G., Dickstein, K., Franzosi, M. G., Gullestad, L., Jhund, P. S., Kjekshus, J., Køber, L., Lepore, V., Lucisano, G., Maggioni, A. P., Masson, S., McMurray, J. J. V., ... Latini, R. (2018). Treatment with insulin is associated with worse outcome in patients with chronic heart failure and diabetes. *European journal of heart failure*, 20(5), 888–895. <https://doi.org/10.1002/ehf.1146>

- [55] Seferović, P. M., Petrie, M. C., Filippatos, G. S., Anker, S. D., Rosano, G., Bauersachs, J., Paulus, W. J., Komajda, M., Cosentino, F., de Boer, R. A., Farmakis, D., Doehner, W., Lambrinou, E., Lopatin, Y., Piepoli, M. F., Theodorakis, M. J., Wiggers, H., Lekakis, J., Mebazaa, A., Mamas, M. A., ... McMurray, J. J. V. (2018). Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure*, 20(5), 853–872. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1170>
- [56] Bełtowski, J., Rachańczyk, J., & Włodarczyk, M. (2013). Thiazolidinedione-induced fluid retention: recent insights into the molecular mechanisms. *PPAR research*, 2013, 628628. <https://doi.org/10.1155/2013/628628>
- [57] Deacon C. F. (2020). Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews. Endocrinology*, 16(11), 642–653. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0399-8>
- [58] Scirica, B. M., Bhatt, D. L., Braunwald, E., Steg, P. G., Davidson, J., Hirshberg, B., Ohman, P., Frederich, R., Wiviott, S. D., Hoffman, E. B., Cavender, M. A., Udell, J. A., Desai, N. R., Mosenzon, O., McGuire, D. K., Ray, K. K., Leiter, L. A., Raz, I., & SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators (2013). Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*, 369(14), 1317–1326. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>
- [59] Jaswaney, R., Sokoloff, S., Rakita, V., & Rubin, D. J. (2024). SGLT-2 inhibitors in heart failure and chronic kidney disease: A review for internists. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 91(7), 415–423. <https://doi.org/10.3949/ccjm.91a.23093>
- [60] Padda, I. S., Mahtani, A. U., & Parmar, M. (2023). *Sodium-glucose transport protein 2 (SGLT2) inhibitors*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576405/>
- [61] Kalra S. (2014). Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Review of Their Basic and Clinical Pharmacology. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*, 5(2), 355–366. <https://doi.org/10.1007/s13300-014-0089-4>
- [62] Chao E. C. (2014). SGLT-2 Inhibitors: A New Mechanism for Glycemic Control. *Clinical diabetes : a publication of the American Diabetes Association*, 32(1), 4–11. <https://doi.org/10.2337/diaclin.32.1.4>

- [63] Koh, E. S., Kim, G. H., & Chung, S. (2023). Intrarenal Mechanisms of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Tubuloglomerular Feedback and Natriuresis. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*, 38(4), 359–372. <https://doi.org/10.3803/EnM.2023.1764>
- [64] INFARMED (2012) forxiga (dapagliflozina). Resumo das características do medicamento https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pt.pdf
- [65] INFARMED (2014) jardiance (empagliflozina). Resumo das características do medicamento https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_pt.pdf
- [66] INFARMED (2013) Invokana (canagliflozina). Resumo das características do medicamento https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/invokana-epar-product-information_pt.pdf
- [67] Bocchi, E. A., Biolo, A., Moura, L. Z., Figueiredo Neto, J. A., Montenegro, C. E. L., & Albuquerque, D. C. (2021). Emerging Topics in Heart Failure: Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors (SGLT2i) in HF. Tópicos Emergentes em Insuficiência Cardíaca: Inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose 2 (iSGLT2) na IC. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 116(2), 355–358. <https://doi.org/10.36660/abc.20210031>
- [68] Mazidi, M., Rezaie, P., Gao, H. K., & Kengne, A. P. (2017). Effect of Sodium-Glucose Cotransport-2 Inhibitors on Blood Pressure in People With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of 43 Randomized Control Trials With 22 528 Patients. *Journal of the American Heart Association*, 6(6), e004007. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004007>
- [69] Ferrannini, E., Baldi, S., Frascerra, S., Astiarraga, B., Barsotti, E., Clerico, A., & Muscelli, E. (2017). Renal Handling of Ketones in Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes care*, 40(6), 771–776. <https://doi.org/10.2337/dc16-2724>
- [70] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
- [71] Heerspink, H. J. L., Perkins, B. A., Fitchett, D. H., Husain, M., & Cherney, D. Z. I. (2016). Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus:

Cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation*, 134(10), 752–772.

[72] Ekanayake, P., & Mudaliar, S. (2023). Increase in hematocrit with SGLT-2 inhibitors - Hemoconcentration from diuresis or increased erythropoiesis after amelioration of hypoxia?. *Diabetes & metabolic syndrome*, 17(2), 102702. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102702>

[73] Ferreira, J. P., Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Januzzi, J. L., Jr, Schueler, E., Panova-Noeva, M., Wetzel, K., Prochaska, J., Pocock, S. J., Sattar, N., Sumin, M., Zannad, F., & Packer, M. (2025). Effect of Empagliflozin on the Mechanisms Driving Erythropoiesis and Iron Mobilization in Patients With Heart Failure: The EMPEROR Program. *Journal of the American College of Cardiology*, 85(18), 1757–1770. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.03.503>

[74] Thiele, K., Rau, M., Hartmann, N. K., Möllmann, J., Jankowski, J., Böhm, M., Keszei, A. P., Marx, N., & Lehrke, M. (2021). Effects of empagliflozin on erythropoiesis in patients with type 2 diabetes: Data from a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes, obesity & metabolism*, 23(12), 2814–2818. <https://doi.org/10.1111/dom.14517>

[75] Angermann, C.E., Santos-Gallego, C.G., Requena-Ibanez, J.A. *et al.* Empagliflozin effects on iron metabolism as a possible mechanism for improved clinical outcomes in non-diabetic patients with systolic heart failure. *Nat Cardiovasc Res* 2, 1032–1043 (2023). <https://doi.org/10.1038/s44161-023-00352-5>

[76] Perkovic, V., Jardine, M. J., Neal, B., Bompoint, S., Heerspink, H. J. L., Charytan, D. M., Edwards, R., Agarwal, R., Bakris, G., Bull, S., Cannon, C. P., Capuano, G., Chu, P. L., de Zeeuw, D., Greene, T., Levin, A., Pollock, C., Wheeler, D. C., Yavin, Y., Zhang, H., ... CREDENCE Trial Investigators (2019). Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *The New England journal of medicine*, 380(24), 2295–2306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>

[77] Brockmeyer, M., Parco, C., Vargas, K. G., Westenfeld, R., Jung, C., Kelm, M., Roden, M., Akbulut, C., Schlesinger, S., Wolff, G., & Kuss, O. (2024). Absolute treatment effects of novel antidiabetic drugs on a composite renal outcome: meta-analysis of digitalized individual patient data. *Journal of nephrology*, 37(2), 309–321. <https://doi.org/10.1007/s40620-023-01858-8>

- [78] Kolwicz S. C., Jr (2021). Ketone Body Metabolism in the Ischemic Heart. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 8, 789458. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.789458>
- [79] Lopaschuk, G. D., Karwi, Q. G., Tian, R., Wende, A. R., & Abel, E. D. (2021). Cardiac Energy Metabolism in Heart Failure. *Circulation research*, 128(10), 1487–1513. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318241>
- [80] Horton, J. L., Davidson, M. T., Kurishima, C., Vega, R. B., Powers, J. C., Matsuura, T. R., Petucci, C., Lewandowski, E. D., Crawford, P. A., Muoio, D. M., Recchia, F. A., & Kelly, D. P. (2019). The failing heart utilizes 3-hydroxybutyrate as a metabolic stress defense. *JCI insight*, 4(4), e124079. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.124079>
- [81] Maejima Y. (2020). SGLT2 Inhibitors Play a Salutary Role in Heart Failure via Modulation of the Mitochondrial Function. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 6, 186. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00186>
- [82] Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., Mattheus, M., Devins, T., Johansen, O. E., Woerle, H. J., Broedl, U. C., Inzucchi, S. E., & EMPA-REG OUTCOME Investigators (2015). Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 373(22), 2117–2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
- [83] Wang, H., Ding, L., Tian, L., Tian, Y., Liao, L., & Zhao, J. (2022). Empagliflozin reduces diffuse myocardial fibrosis by extracellular volume mapping: A meta-analysis of clinical studies. *Frontiers in endocrinology*, 13, 917761. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.917761>
- [84] Neal, B., Perkovic, V., & Matthews, D. R. (2017). Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 377(21), 2099. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1712572>
- [85] Perkovic, V., Jardine, M. J., Neal, B., Bompont, S., Heerspink, H. J. L., Charytan, D. M., Edwards, R., Agarwal, R., Bakris, G., Bull, S., Cannon, C. P., Capuano, G., Chu, P. L., de Zeeuw, D., Greene, T., Levin, A., Pollock, C., Wheeler, D. C., Yavin, Y., Zhang, H., ... CREDENCE Trial Investigators (2019). Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *The New England journal of medicine*, 380(24), 2295–2306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
- [86] Wiviott, S. D., Raz, I., Bonaca, M. P., Mosenzon, O., Kato, E. T., Cahn, A., Silverman, M. G., Zelniker, T. A., Kuder, J. F., Murphy, S. A., Bhatt, D. L., Leiter, L. A., McGuire, D. K.,

Wilding, J. P. H., Ruff, C. T., Gause-Nilsson, I. A. M., Fredriksson, M., Johansson, P. A., Langkilde, A. M., Sabatine, M. S., ... DECLARE–TIMI 58 Investigators (2019). Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*, 380(4), 347–357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>

[87] Zannad, F., Ferreira, J. P., Pocock, S. J., Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Brueckmann, M., Ofstad, A. P., Pfarr, E., Jamal, W., & Packer, M. (2020). SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet (London, England)*, 396(10254), 819–829. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9)

[88] McMurray, J. J. V., Solomon, S. D., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Martinez, F. A., Ponikowski, P., Sabatine, M. S., Anand, I. S., Bělohávek, J., Böhm, M., Chiang, C. E., Chopra, V. K., de Boer, R. A., Desai, A. S., Diez, M., Drozd, J., Dukát, A., Ge, J., Howlett, J. G., ... DAPA-HF Trial Committees and Investigators (2019). Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The New England journal of medicine*, 381(21), 1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>

[89] Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Ferreira, J. P., Bocchi, E., Böhm, M., Brunner-La Rocca, H. P., Choi, D. J., Chopra, V., Chuquiere-Valenzuela, E., Giannetti, N., Gomez-Mesa, J. E., Janssens, S., Januzzi, J. L., Gonzalez-Juanatey, J. R., Merkely, B., Nicholls, S. J., Perrone, S. V., Piña, I. L., Ponikowski, P., ... EMPEROR-Preserved Trial Investigators (2021). Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *The New England journal of medicine*, 385(16), 1451–1461. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>

[90] Inciardi, R. M., Lu, H., Claggett, B. L., Desai, A. S., Jhund, P. S., Lam, C. S. P., Kosiborod, M. N., Inzucchi, S. E., Martinez, F. A., de Boer, R. A., Hernandez, A. F., Shah, S. J., Køber, L., Ponikowski, P., Sabatine, M. S., Petersson, M., Langkilde, A. M., McMurray, J. J. V., Vaduganathan, M., & Solomon, S. D. (2025). Severe Heart Failure and Treatment With Dapagliflozin Across the Ejection Fraction Spectrum: DAPA-HF and DELIVER. *JACC. Heart failure*, 13(4), 618–627. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2024.11.023>

[91] Vaduganathan, M., Docherty, K. F., Claggett, B. L., Jhund, P. S., de Boer, R. A., Hernandez, A. F., Inzucchi, S. E., Kosiborod, M. N., Lam, C. S. P., Martinez, F., Shah, S. J., Desai, A. S., McMurray, J. J. V., & Solomon, S. D. (2022). SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet*

- (London, England), 400(10354), 757–767. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01429-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01429-5)
- [92] Kittleson, M. M., Panjrath, G. S., Amancherla, K., Davis, L. L., Deswal, A., Dixon, D. L., Januzzi, J. L., Jr, & Yancy, C. W. (2023). 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *Journal of the American College of Cardiology*, 81(18), 1835–1878. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.03.393>
- [93] Redfield, M. M., & Borlaug, B. A. (2023). Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review. *JAMA*, 329(10), 827–838. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.2020>
- [94] Wu, J. R., Moser, D. K., Lennie, T. A., & Burkhart, P. V. (2008). Medication adherence in patients who have heart failure: a review of the literature. *The Nursing clinics of North America*, 43(1), 133–viii. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2007.10.006>
- [95] Koshman, S. L., Charrois, T. L., Simpson, S. H., McAlister, F. A., & Tsuyuki, R. T. (2008). Pharmacist care of patients with heart failure: a systematic review of randomized trials. *Archives of internal medicine*, 168(7), 687–694. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.7.687>
- [96] Kang, J. E., Han, N. Y., Oh, J. M., Jin, H. K., Kim, H. A., Son, I. J., & Rhie, S. J. (2016). Pharmacist-involved care for patients with heart failure and acute coronary syndrome: a systematic review with qualitative and quantitative meta-analysis. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 41(2), 145–157. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12367>
- [97] Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *Lancet (London, England)*, 386(9996), 896–912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
- [98] Li, M., Ye, X., Huang, Z., Ye, L., & Chen, C. (2025). Global burden of Parkinson's disease from 1990 to 2021: a population-based study. *BMJ open*, 15(4), e095610. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-095610>
- [99] Kolichski, A., Turcano, P., Tamvaka, N., McLean, P. J., Springer, W., Savica, R., & Ross, O. A. (2022). Early-Onset Parkinson's Disease: Creating the Right Environment for a Genetic Disorder. *Journal of Parkinson's disease*, 12(8), 2353–2367. <https://doi.org/10.3233/JPD-223380>
- [100] Simon, D. K., Tanner, C. M., & Brundin, P. (2020). Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clinics in geriatric medicine*, 36(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.08.002>

- [101] Barnes, J. (2018, 9 de agosto). *Parkinson's disease: management and guidance*. *The Pharmaceutical Journal*. Disponível em <https://pharmaceutical-journal.com/article/ld/parkinsons-disease-management-and-guidance>
- [102] Jankovic J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 79(4), 368–376. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.1310457>.
- [103] Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., Schapira, A. H., & National Institute for Clinical Excellence (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *The Lancet. Neurology*, 5(3), 235–245. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70373-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70373-8)
- [104] Müller, T. (2012). Drug therapy in patients with Parkinson's disease. *Translational Neurodegeneration*, 1(10) <https://doi.org/10.1186/2047-9158-1-10>
- [105] Riederer, P., Strobil, S., Nagatsu, T., Watanabe, H., Chen, X., Löschmann, P. A., Sian-Hulsmann, J., Jost, W. H., Müller, T., Dijkstra, J. M., & Monoranu, C. M. (2025). Levodopa treatment: impacts and mechanisms throughout Parkinson's disease progression. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 132(6), 743–779. <https://doi.org/10.1007/s00702-025-02893-4>
- [106] Lopez, A., Muñoz, A., Guerra, M. J., & Labandeira-Garcia, J. L. (2001). Mechanisms of the effects of exogenous levodopa on the dopamine-denervated striatum. *Neuroscience*, 103(3), 639–651. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(00\)00588-1](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(00)00588-1)
- [107] Kwon, D. K., Kwatra, M., Wang, J., & Ko, H. S. (2022). Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease: Pathogenesis and Emerging Treatment Strategies. *Cells*, 11(23), 3736. <https://doi.org/10.3390/cells11233736>
- [108] Cereda, E., Barichella, M., Pedrolli, C., & Pezzoli, G. (2010). Low-protein and protein-redistribution diets for Parkinson's disease patients with motor fluctuations: a systematic review. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 25(13), 2021–2034. <https://doi.org/10.1002/mds.23226>
- [109] Gandhi, K. R. (2023). Levodopa (L-Dopa). In *StatPearls* (2023 ed.). StatPearls Publishing. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482140/>
- [110] Connolly, B. S., & Lang, A. E. (2014). Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA*, 311(16), 1670–1683. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3654>

- [111] Rampello, L., Raffaele, R., Furnari, P., Vecchio, I., & Malaguarnera, M. (1996). Psychotic complications of long term levodopa treatment of Parkinson's disease. *Archives of gerontology and geriatrics*, 22 Suppl 1, 63–67. [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(96\)86915-9](https://doi.org/10.1016/0167-4943(96)86915-9)
- [112] Saint-Cyr, J. A., Taylor, A. E., & Lang, A. E. (1993). Neuropsychological and psychiatric side effects in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology*, 43(12 Suppl 6), S47–S52.
- [113] Ahlskog, J. E., & Muenter, M. D. (2001). Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 16(3), 448–458. <https://doi.org/10.1002/mds.1090>
- [114] Aradi, S. D., & Hauser, R. A. (2020). Medical Management and Prevention of Motor Complications in Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 17(4), 1339–1365. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00889-4>
- [115]]Thanvi, B., Lo, N., & Robinson, T. (2007). Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: clinical features, pathogenesis, prevention and treatment. *Postgraduate medical journal*, 83(980), 384–388. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2006.054759>
- [116] Cenci M. A. (2014). Presynaptic Mechanisms of L-DOPA-Induced Dyskinesia: The Findings, the Debate, and the Therapeutic Implications. *Frontiers in neurology*, 5, 242. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00242>
- [117] INFARMED (2024). Sinemet (carbidopa/levodopa) resumo das características do medicamento <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
- [118] INFARMED (2024). Sinemet CR 50+200mg(carbidopa/levodopa) resumo das características do medicamento <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
- [119] INFARMED (2023). Madopar 200+50 mg (levodopa/benserazida) resumo das características do medicamento <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
- [120] INFARMED (2023). Madopar HBS 100 mg + 25 mg (levodopa/benserazida) resumo das características do medicamento <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

- [121] National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). (2006). *Parkinson's Disease: National Clinical Guideline for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care*. Royal College of Physicians (UK).
- [122] Jenner P. (2002). Pharmacology of dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology*, 58(4 Suppl 1), S1–S8. https://doi.org/10.1212/wnl.58.suppl_1.s1
- [123] Stocchi, F., & Olanow, C. W. (2004). Continuous dopaminergic stimulation in early and advanced Parkinson's disease. *Neurology*, 62(1 Suppl 1), S56–S63. https://doi.org/10.1212/wnl.62.1_suppl_1.s56
- [124] Crispo, J. A. G., Farhat, N., Fortin, Y., Perez-Lloret, S., Sikora, L., Morgan, R. L., Habash, M., Gogna, P., Kelly, S. E., Elliott, J., Kohen, D. E., Bjerre, L. M., Mattison, D. R., Hessian, R. C., Willis, A. W., & Krewski, D. (2024). Non-Ergot Dopamine Agonists and the Risk of Heart Failure and Other Adverse Cardiovascular Reactions in Parkinson's Disease. *Brain sciences*, 14(8), 776. <https://doi.org/10.3390/brainsci14080776>
- [125] Tran, T., Brophy, J. M., Suissa, S., & Renoux, C. (2015). Risks of Cardiac Valve Regurgitation and Heart Failure Associated with Ergot- and Non-Ergot-Derived Dopamine Agonist Use in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review of Observational Studies. *CNS drugs*, 29(12), 985–998. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0293-4>
- [126] Thorlund, K., Wu, P., Druyts, E., Eapen, S., & Mills, E. J. (2014). Nonergot dopamine-receptor agonists for treating Parkinson's disease - a network meta-analysis. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 10, 767–776. <https://doi.org/10.2147/NDT.S60061>
- [127] Kvernmo, T., Härtter, S., & Burger, E. (2006). A review of the receptor-binding and pharmacokinetic properties of dopamine agonists. *Clinical therapeutics*, 28(8), 1065–1078. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.08.004>
- [128] Clarke, C. E., & Guttman, M. (2002). Dopamine agonist monotherapy in Parkinson's disease. *Lancet (London, England)*, 360(9347), 1767–1769. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)11668-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)11668-0)
- [129] Pringsheim, T., Day, G. S., Smith, D. B., Rae-Grant, A., Licking, N., Armstrong, M. J., de Bie, R. M. A., Roze, E., Miyasaki, J. M., Hauser, R. A., Espay, A. J., Martello, J. P., Gurwell, J. A., Billingshurst, L., Sullivan, K., Fitts, M. S., Cothros, N., Hall, D. A., Rafferty, M., Hagerbrant, L., ... Guideline Subcommittee of the AAN (2021). Dopaminergic Therapy for Motor Symptoms in Early Parkinson Disease Practice Guideline Summary: A Report of the AAN

<https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012868>

[130] Brooks D. J. (2000). Dopamine agonists: their role in the treatment of Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 68(6), 685–689.

<https://doi.org/10.1136/jnnp.68.6.685>

[131] Torti, M., Bravi, D., Vacca, L., & Stocchi, F. (2019). Are All Dopamine Agonists Essentially the Same?. *Drugs*, 79(7), 693–703. [https://doi.org/10.1007/s40265-019-01103-](https://doi.org/10.1007/s40265-019-01103-2)

[2](https://doi.org/10.1007/s40265-019-01103-2)

[132] Park, A., & Stacy, M. (2011). Dopamine-induced nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Parkinson's disease*, 2011, 485063. <https://doi.org/10.4061/2011/485063>

[133] Wolfschlag, M., Cedergren Weber, G., Weintraub, D., et al. (2025). Impulse control disorders in Parkinson's disease: A national Swedish registry study on high-risk treatments and vulnerable patient groups. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 96(3), 265–271. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2024-335678>

[134] Witt, K., Levin, J., van Eimeren, T., Hasan, A., Ebersbach, G., & German Parkinson's Guideline Group (2024). Diagnostics and treatment of impulse control disorders, psychosis and delirium: systemic review-based recommendations - guideline "Parkinson's disease" of the German Society of Neurology. *Journal of neurology*, 271(12), 7402–7421. <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12576-x>

[135] Nirenberg M. J. (2013). Dopamine agonist withdrawal syndrome: implications for patient care. *Drugs & aging*, 30(8), 587–592. <https://doi.org/10.1007/s40266-013-0090-z>

[136] Ossig, C., & Reichmann, H. (2013). Treatment of Parkinson's disease in the advanced stage. *Journal of Neural Transmission*, 120(4), 523–529. <https://doi.org/10.1007/s00702-013-1008-y>

[137] Schapira, A. (2011). Monoamine Oxidase B Inhibitors for the Treatment of Parkinson's Disease: A Review of Symptomatic and Potential Disease-Modifying Effects. *CNS Drugs*, 25(12), 1061–1071. <https://doi.org/10.2165/11596310-000000000-00000>

[138] Teo, K. C., & Ho, S. L. (2013). Monoamine oxidase-B (MAO-B) inhibitors: implications for disease-modification in Parkinson's disease. *Translational neurodegeneration*, 2(1), 19. <https://doi.org/10.1186/2047-9158-2-19>

[139] Tsuboi, T., Satake, Y., Hiraga, K., Yokoi, K., Hattori, M., Suzuki, M., Hara, K., Ramirez-Zamora, A., Okun, M. S., & Katsuno, M. (2022). Effects of MAO-B inhibitors on non-motor

symptoms and quality of life in Parkinson's disease: A systematic review. *NPJ Parkinson's disease*, 8(1), 75. <https://doi.org/10.1038/s41531-022-00339-2>

[140] Robakis, D., & Fahn, S. (2015). Defining the Role of the Monoamine Oxidase-B Inhibitors for Parkinson's Disease. *CNS Drugs*, 29, 433–441. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0249-8>

[141] Tan, Y. Y., Jenner, P., & Chen, S. D. (2022). Monoamine Oxidase-B Inhibitors for the Treatment of Parkinson's Disease: Past, Present, and Future. *Journal of Parkinson's disease*, 12(2), 477–493. <https://doi.org/10.3233/JPD-212976>

[142] Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt M, Chirilineau D, et al; Study 016 Investigators. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord*. 2014;29(2):229–237. <https://doi.org/10.1002/mds.25751>

[143] Kulisevsky J, Ferraz HB, Suppa A, Reichmann H. Effects of Safinamide on Motor and Non-Motor Symptoms in Patients with Parkinson's Disease and Motor Fluctuations. *Eur Neurol*. 2024;87(5–6):291–305. <https://doi.org/10.1159/000541362>

[144] Yamada, M., & Yasuhara, H. (2004). Clinical pharmacology of MAO inhibitors: safety and future. *Neurotoxicology*, 25(1-2), 215–221. [https://doi.org/10.1016/S0161-813X\(03\)00097-4](https://doi.org/10.1016/S0161-813X(03)00097-4)

[145] Maitland, S., & Baker, M. (2022). Serotonin syndrome. *Drug and therapeutics bulletin*, 60(6), 88–91. <https://doi.org/10.1136/dtb.2021.000032>

[146] Müller T. Catechol-O-methyltransferase inhibitors in Parkinson's disease. *Drugs*. 2015 Feb;75(2):157–74. doi: 10.1007/s40265-014-0343-0. PMID: 25559423.

[147] Kaakkola S. Clinical pharmacology, therapeutic use and potential of COMT inhibitors in Parkinson's disease. *Drugs*. 2000 Jun;59(6):1233–50. doi: 10.2165/00003495-200059060-00004. PMID: 10882160.

[148] Agência Europeia do Medicamento. (2004). *Comtan: INN-Entacapone. Discussão científica* (Relatório EMA). Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/comtan-epar-scientific-discussion_en.pdf

[149] Haasio K. (2010). Toxicology and safety of COMT inhibitors. *International review of neurobiology*, 95, 163–189. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381326-8.00007-7>

- [150] St Onge, E., Vanderhoof, M., & Miller, S. (2021). Opicapone (Ongentys): A New COMT Inhibitor for the Treatment of Parkinson's Disease. *The Annals of pharmacotherapy*, 55(9), 1159–1166. <https://doi.org/10.1177/1060028020974560>
- [151] Müller, T. (2010). Entacapone. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 6(8), 983–993. <https://doi.org/10.1517/17425255.2010.502167>
- [152] INFARMED (2016). Ongentys 50 mg (opicapona) resumo das caraterísticas do medicamento https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/ongentys-epar-product-information_pt.pdf
- [153] INFARMED (2016). Entacapon 200 mg resumo das caraterísticas do medicamento <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
- [154] INFARMED (2021) Levodopa + Carbidopa + Entacapon 50 mg + 12,5 mg + 200 mg resumo das caraterísticas do medicamento <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
- [155] Horstink, M., et al. (2006). *Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society–European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. European Journal of Neurology*, 13(s1), 117–134.
- [156] Katzenschlager, R., Sampaio, C., Costa, J., & Lees, A. (2003). Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2002(2), CD003735. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003735>
- [157] Kawabata, K., & Katsuno, M. (2022). Trihexyphenidyl, biperiden, and other anticholinergics in the treatment of Parkinson's disease. In P. Riederer, G. Laux, T. Nagatsu, W. Le, & C. Riederer (Eds.), *NeuroPsychopharmacotherapy* (pp. xxx–xxx). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-030-62059-2_221
- [158] Elahi, B., Phielipp, N., & Chen, R. (2012). N-Methyl-D-Aspartate Antagonists in Levodopa Induced Dyskinesia: A Meta-Analysis. *Can J Neurol Sci.*, 39, 465–472.
- [159] Rujirussawarawong, S., Aungsumart, S., Kasemsuk, C., & Limotai, N. (2025). Efficacy and safety of oral amantadine in Parkinson's disease with dyskinesia and motor fluctuations: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ neurology open*, 7(1), e001115. <https://doi.org/10.1136/bmjno-2025-001115>

- [160] Vanle, B., Olcott, W., Jimenez, J., Bashmi, L., Danovitch, I., & IsHak, W. W. (2018). NMDA antagonists for treating the non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Translational psychiatry*, 8(1), 117. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0162-2>
- [161] Schwab, R. S., England, A. C., Jr, Poskanzer, D. C., & Young, R. R. (1969). Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *JAMA*, 208(7), 1168–1170.
- [162] Patel, T., Chang, F., & Parkinson Society Canada (2014). Parkinson's disease guidelines for pharmacists. *Canadian pharmacists journal : CPJ = Revue des pharmaciens du Canada : RPC*, 147(3), 161–170. <https://doi.org/10.1177/1715163514529740>
- [163] Yi, Z. M., Li, T. T., Tang, Q. Y., Zhang, Y., Willis, S., & Zhai, S. D. (2020). Content and impact of pharmacy services for patients with Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 99(27), e20758. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020758>

Anexos

Anexo 1: Formação Interna: Papel do Farmacêutico na Obstipação



O Papel do Farmacêutico na Obstipação

Intervenção Farmacológica e não Farmacológica

Isabel Cunha | Setembro 2025



Contextualização da Obstipação

Definição

A obstipação é um distúrbio gastrointestinal caracterizado pela dificuldade em manter o trânsito intestinal regular, traduzindo-se numa dificuldade em evacuar que pode ser ocasional ou crónica.



12-19%

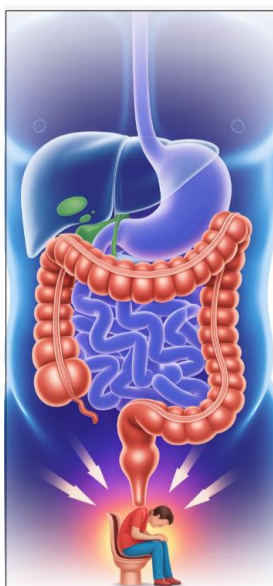
Prevalência

Na população geral



Idosos

Mais comum em idades avançadas



Definição Clínica da Obstipação

Frequência

Evacuações inferiores a três vezes por semana

Consistência

Presença de fezes endurecidas

Eliminação

Dificuldade na eliminação das fezes

Sintomas

Desconforto abdominal

Classificação da Obstipação

1

Duração

Ocasional: Surge de forma aguda ou intermitente

Crónica: Persistência dos sintomas por mais de três meses

2

Etiologia

Primária: Natureza funcional, sem causa orgânica

Secundária: Associada a patologia subjacente ou fármacos
(opiáceos, antidepressivos tricíclicos, análogos de GLP1)

Fatores de Risco



Idade Avançada

Principal fator de risco para o desenvolvimento de obstipação



Dieta Pobre em Fibra

Alimentação inadequada com baixo teor de fibras



Baixo Consumo de Líquidos

Hidratação insuficiente afeta o trânsito intestinal



Sedentarismo

Falta de atividade física regular



Alterações da Rotina

Mudanças nos hábitos diários e horários

Sinais de Alarme - Encaminhamento Médico

Duração

Obstipação que dura mais de duas semanas

Populações Especiais

Crianças, grávidas ou lactentes

Sintomas Graves

Perda de peso sem causa aparente, sangue ou fezes negras, dor abdominal intensa, vômitos ou febre



Medidas Não Farmacológicas

01

Aumento Gradual da Fibra

Aumentar progressivamente a ingestão de fibras na dieta diária

02

Hidratação Adequada

Garantir uma ingestão suficiente de água ao longo do dia

03

Exercício Físico Regular

Praticar atividade física, especialmente exercício aeróbico

Classificação dos laxantes

Tipo	Exemplos	Mecanismo	Efeitos adversos	Início ação
Expansores de volume fecal	Psílio	Absorvem água, aumentam volume fecal	Flatulência	
Osmóticos	Macrogol, Lactulose, Sais de Magnésio	Retêm água no lúmen intestinal	Cólicas abdominais, diarreia e náuseas	24-72 horas
Estimulantes	Bisacodilo, Picosulfato de sódio, Cáscara Sagrada, Sene	Estimulam diretamente a mucosa cólica	Dor abdominal, Diarreia e náuseas	6-12 horas

Eficácia e Recomendações Clínicas

1ª Linha - Obstipação Crônica

Expansores de volume: Indicados especialmente em pessoas com baixa ingestão de fibra. Requer aporte hídrico adequado.

Macrogol: Primeira escolha para obstipação crônica.

Terapia de Resgate

Estimulantes: Úteis em obstipação refratária

1

2

3

1ª Linha - Obstipação Ocasional

Estimulantes: Úteis para alívio rápido. Iniciar pela dose mais baixa e aumentar conforme tolerado.

Papel Essencial do Farmacêutico

Prevenção e Educação

- Promoção de hábitos de vida saudáveis
- Incentivo ao aumento de fibras e líquidos
- Orientação sobre exercício físico regular
- Estabelecimento de rotinas favoráveis

Intervenção Terapêutica

- Orientação adequada sobre laxantes
- Garantia de eficácia e segurança
- Prevenção de riscos do uso indevido
- Utilização racional de medicamentos

Bibliografia

1. Hunt, R., Quigley, E., Abbas, Z., Eliakim, A., Emmanuel, A., Goh, K. L., Guarnier, F., Katelaris, P., Smout, A., Umar, M., Whorwell, P., Johanson, J., Saenz, R., Besançon, L., Ndjéuda, E., Horn, J., Hungin, P., Jones, R., Krabshuis, J., LeMair, A., ... World Gastroenterology Organisation (2014). Coping with common gastrointestinal symptoms in the community: a global perspective on heartburn, constipation, bloating, and abdominal pain/discomfort May 2013. *Journal of clinical gastroenterology*, 48(7), 567–578. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000141>
2. Sociedade Portuguesa de Coloproctologia. (2020). Recomendações de tratamento médico e cirúrgico. *Revista Portuguesa de Coloproctologia*, 17(1). https://www.spcoloprocto.org/uploads/revista-monotema-tica_vol17-n1_janeiro_abril-2020.pdf
3. Diaz, S., Bittar, K., Hashmi, M. F., & Mendez, M. D. (2023). Constipation. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513291/>
4. Andrews CN, Storr M. The pathophysiology of chronic constipation. *Can J Gastroenterol*. 2011 Oct;25 Suppl B(Suppl B):16B-21B. PMID: 22114753; PMCID: PMC3206564.
5. Yurtdaş, G., Acar-Tek, N., Akbulut, G., Cemali, Ö., Arslan, N., Beyaz Coşkun, A., & Zengin, F. H. (2020). Risk Factors for Constipation in Adults: A Cross-Sectional Study. *Journal of the American College of Nutrition*, 39(8), 713–719. <https://doi.org/10.1080/07315724.2020.1727380>
6. Soares, N. C., & Ford, A. C. (2011). Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*, 106(9), 1582–1592. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.164>
7. Lacy, B. E., Pimentel, M., Brenner, D. M., Chey, W. D., Keefer, L. A., Long, M. D., & Moshiree, B. (2021). ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *The American journal of gastroenterology*, 116(1), 17–44. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001036>
8. Chang, L., Chey, W. D., Imdad, A., Almario, C. V., Bharucha, A. E., Diem, S., Greer, K. B., Hanson, B., Harris, L. A., Ko, C., Murad, M. H., Patel, A., Shah, E. D., Lembo, A. J., & Sultan, S. (2023). American Gastroenterological Association-American College of Gastroenterology Clinical Practice Guideline: Pharmacological Management of Chronic Idiopathic Constipation. *Gastroenterology*, 164(7), 1086–1106. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.03.214>
9. Brenner, D. M., Corsetti, M., Drossman, D., Tack, J., & Wald, A. (2024). Perceptions, Definitions, and Therapeutic Interventions for Occasional Constipation: A Rome Working Group Consensus Document. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 22(2), 397–412. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.08.044>



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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