U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Mariana Isabel Andrade Câmara

M

2023-2024

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Relatório de Estágio Curricular

Mariana Isabel Andrade Câmara

Nemocnica Akademika Ladislava Dérera (Kramaré Hospital)

janeiro de 2024 a abril de 2024

Farmácia D'Arrábida

maio de 2024 a setembro de 2024

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

Orientador: Professor Doutor Paulo Lobão

Monitor Farmácia Hospitalar: PharmDr. Helena Barusova

Monitor Farmácia Comunitária: Dr.ª Marta Valdrez

Novembro de 2025

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, dia 21 de novembro de 2025

Mariana Isabel Andrade Câmara

Resumo

O presente Relatório de Estágio visa estabelecer a articulação entre os fundamentos teóricos assimilados ao longo do percurso académico e a sua aplicação prática em contexto profissional real, durante o período de seis meses de formação prática, concretizado através do Estágio Curricular.

O conteúdo deste relatório documenta as atividades realizadas e os temas científicos desenvolvidos em ambiente de Farmácia Hospitalar e Farmácia Comunitária, constituindo o trabalho que fundamenta a candidatura à obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

A organização do relatório encontra-se estruturada em duas componentes principais. A Parte 1 "Atividades Desenvolvidas no Âmbito do Estágio Curricular" subdivide-se em duas secções: a Secção A, referente ao estágio em Farmácia Hospitalar realizado no *Nemocnica Akademika Ladislava Dérera*, na Bratislava, inclui as atividades "Potassium Iodide 60 mg for Thyroid Protection from Radioactive Exposure", "Abatacept Reconstitution for Intravenous Use" e "Compounding of Vancomycin Capsules for *Clostridioides difficile* Infection"; a Secção B, correspondente ao estágio em Farmácia Comunitária realizado na Farmácia d'Arrábida, engloba as atividades "Antioxidantes na Fotoproteção: Aplicações Tópicas e Sistémicas", tema que foi objeto de apresentação à equipa de colaboradores da Farmácia d'Arrábida, "Interação entre Levotiroxina e Omeprazol" e "Formulação Oral de Semaglutido como Alternativa aos Agonistas dos Recetores GLP-1 Injetáveis". A Parte 2 "Temas de Desenvolvimento" compreende: o Tema 1 "Cirurgia Bariátrica: Cuidados Pré- e Pós-Cirúrgicos" e o Tema 2 "Uso do Dupilumab para o Tratamento da Dermatite Atópica", ambos elaborados durante o período de formação na Farmácia d'Arrábida.

Agradecimentos

Nestes últimos momentos como estudante, recordo a euforia de conseguir entrar na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e o culminar de uma jornada repleta de momentos e experiências que superaram tudo o que alguma vez imaginei.

A minha gratidão a todos os docentes e funcionários que contribuíram para a minha formação, tanto académica como pessoal, e um especial apreço ao meu orientador, Professor Paulo Lobão, pela sua tutela e compreensão inigualável, e à Professora Susana Casal por fomentar o meu gosto na área da Bromatologia.

À Farmácia d'Arrábida e a todos os colegas por toda a disponibilidade e compreensão, e por me facultarem um ambiente de aprendizagem tão cultivadora. Um agradecimento especial à minha monitora, Dr.ª Marta Valdrez, pela sua prestabilidade em transmitir conhecimentos, pela sua empatia e orientação admirável. Agradeço ainda à Dr.ª Daniela, Dr.ª Joana, Dr.ª Rita, Dr.ª Sara e Xana por todo o apoio, empenho e amizade.

À minha "famílhia": aos meus paizinhos, por serem o balanço perfeito para a minha neurodivergência, se fosse possível agradecer o amor incondicional... À minha mãe por criar percursos sempre que me senti encurralada, por ser o meu amparo em todos os momentos. Ao meu pai por me puxar o riso sempre que precisava, pelo seu carisma e pela veia artística que me cedeu. A ambos pelas malas de porão com broas de mel e bananas da madeira. À minha mana, Chari/Ninhas/Nininha, por ser o meu maior exemplo e pilar, a minha alma gémea e a melhor amiga que podia pedir. Aqui volto a agradecer aos meus pais.

À minha "prirmã", Raqa, por confiar nos meus conhecimentos científicos e dar-me um choque de realidade sempre que necessário.

Ao meu amorino, Kiko, pelas infindáveis palavras de carinho e pelo apoio constante. Tu que deste ainda mais sentido a estes 5 anos, te amo!

Às minhas melhores "loicas", Fi, Jólio, Nica e Teni, e "jequinhas" do coração Guília, Ju, Leo, Lino, Tina, Nélia, Misa, Vi, Vidal e Xana pela amizade, companheirismo e os desabafos sem fim.

À minha madrinha, Maria, por ser uma referência e pelo ombro amigo sempre disponível.

Às minhas Sirigaitas, pelos momentos de folia, por serem casa longe de casa, por me permitirem crescer e por perpetuarem o meu amor pela música. Menção especial às minhas parceiras de guitarra, Mariana e Sabrina, pela cumplicidade e por me darem um sentido de pertença.

Aos meus bobos, "*dvrvs bobos sed bobos*".

À AEFFUP e às demais associações nas quais estive integrada, pela liberdade criativa e pela oportunidade de evolução emocional, social e profissional.

Por todas as memórias e vivências, a todos, um obrigada de coração cheio!

"**ÓCULOS PARA TODOS!**"

Índice geral

Declaração de Integridade iii
Resumo iv
Agradecimentos v
Índice geral vii
Índice de Tabelas viii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos ix
SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar 1
A.1. Contextualization of the Curricular Internship 1
A.2. Chronogram of Activities 2
A.3. Developed Activities 5
Activity 1: Potassium Iodide 60 mg for Thyroid Protection from Radioactive Exposure. 5
Activity 2: Abatacept Reconstitution for Intravenous Use 7
Activity 3: Compounding of Vancomycin Capsules for *Clostridioides difficile* Infection 9
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária 11
B.1. Contextualização do Estágio Curricular 11
B.2. Cronograma e a sua Explicação 14
B.3. Atividades Desenvolvidas 16
Atividade 1: Antioxidantes na Fotoproteção: Aplicações Tópicas e Sistémicas 16
Atividade 2: Interação entre Levotiroxina e Omeprazol 20
Atividade 3: Formulação Oral de Semaglutido como Alternativa aos Agonistas dos Recetores GLP-1 Injetáveis 22
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento 26
Tema 1 – Uso do Dupilumab para o Tratamento da Dermatite Atópica 26
Tema 2 – Cirurgia Bariátrica: Cuidados Pré- e Pós-Cirúrgicos 35
Conclusão global 45
Bibliografia 46
Anexos 53

Índice de Tabelas

Table 1: Timeline depiction of my involvement and competencies in my internship 2

Table 2: Recommended single dosage of stable iodine according to age group 6

Tabela 3: Cronograma das atividades realizadas na Farmácia d'Arrábida 14

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

CBM - Cirurgia Bariátrica e Metabólica

CPDs - *Cyclobutane Pirimidine Dimers* (Dímeros de Pirimidina Ciclobutano)

DA - Dermatite Atópica

DM - *Diabetes Mellitus*

EASI - *Eczema Area and Severity Index* (Índice da Área e Severidade do Eczema)

EMA - *European Medicines Agency* (Agência Europeia de Medicamentos)

FDA - *Food and Drugs Administration* (Administração de Alimentos e Medicamentos)

GLP-1 - *Glucagon-Like Peptide-1* (Péptido Semelhante ao Glucagon 1)

IL - Interleucina(s)

IMC - Índice de Massa Corporal

JAK-STAT - *Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription* (Janus Quinase/Transdutor de Sinal e Ativador da Transcrição)

KI - Potassium Iodide

PIM - Preparação Individualizada da Medicação

ROS - *Reactive Oxygen Species* (Espécies Reativas de Oxigénio)

SNAC - N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino)caprilato de sódio

T3 - Triiodotironina

T4 - Tiroxina

Th - T-helper (T-auxiliar(es))

TSH - *Thyroid-Stimulating Hormone* (Hormona Estimulante da Tiroide)

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

A.1. Contextualization of the Curricular Internship

I had the opportunity to begin my curricular internship in the Hospital Pharmacy of *Akademika Ladislava Dérera Hospital*, located in Bratislava, Slovakia, starting January 22nd and concluding April 22nd 2024. This institution is part of the clinical complex *Univerzitná nemocnica Bratislava*, University Hospital of Bratislava, that consists of five different hospitals in the capital and is the leading academic medical center and specialized care unit.

This large complex incorporates various departments and ambulance services and specializes mainly in adult to elderly patient care. Patients from birth up to 18 years old, with rare and more complex conditions, are cared for in the neighbouring pediatric hospital, National Institute of Children's Disease.

Akademika Ladislava Dérera Hospital is renowned in Slovakia as a leading research and treatment facility in the HIV/AIDS field, handled by the Infectious Diseases department in liaison with other health professionals like pharmacists from the Hospital Pharmacy department. The pharmaceutical services incorporate five departments: Clinical Pharmacy, Medical Devices, Management and Economics, Individual Preparation of Drugs and Public Pharmacy. Most are located on floor -1, albeit the public pharmacy that, due to its need for accessibility, is near the entrance of the hospital, on floor 0, with easy traversal between the various departments. The multidisciplinary team, consisting of pharmacists, laboratory technicians, administrative staff and assistants, provides a proactive, communicative and collaborative care approach. My internship involved training in three key areas: Clinical Pharmacy, Individual Preparation of Drugs and Public Pharmacy.

The Clinical Pharmacy department professionals: ensure the dispensing of drugs and other medical supplies throughout the various hospital services; assort the excess stock from the services; manage the hospital's requests; and educate the department on new treatments and drug-handling. The Individual Preparation of Drugs department compounds custom requests from the hospital services and also from the Public Pharmacy patients. The Public Pharmacy embodies the provision of pharmaceutical care by

dispensing medication and delivering pharmacological advice to predominantly hospital patients, upon being discharged or after an outpatient appointment.

A.2. Chronogram of Activities

This internship allowed me to explore multiple departments and settings where pharmacists play an essential role, shown in Table 1:

Table 1: Timeline depiction of my involvement and competencies in my internship

Department	Activities	January	February	March	April
Clinical Pharmacy	Organizing, dispensing and restocking medication				
Drug Preparation	Magistral preparations				
Public Pharmacy	Validating prescriptions				
	Capsule compounding				
	Inventory expiry management				
	Shadowing patient counseling				

In the course of my internship, I became more self-sufficient and achieved clinical autonomy. I began my activities in the Clinical Pharmacy department, at first with supervision, but then more independently restocking, organizing medication and medical supplies, dispensing them to the different hospital services, respectively identified in individual containers. The medicines were kept in the pharmacy's robot storage

compartments, which were neatly labeled according to their respective category. Each request was then certified and validated by a pharmacist, ensuring error detection and correction before dispensing. A high level of scrutiny was maintained by double-verification, potentially diminishing the margin of error by pointing out adverse reactions and drug interactions. The onus of providing pharmacovigilance rests on the pharmacists of the Clinical Pharmacy department, as they oversee and adjust inpatient pharmacotherapy.

Next, I proceeded to the Magistral Preparations department, where I contributed to the compounding of capsules, solutions, ointments, creams and other concoctions guided by the dossier of galenic formulations. The medicines were requested through personalized prescriptions, which varied according to patient's age, weight, clinical history and pathology. The process of compounding demanded meticulous work and prudence, requiring validation from the pharmacist. I also devised, in aseptic conditions, several sterile intravenous solutions, such as the ones intended for parenteral nutrition (nutrition bags containing macronutrients, electrolytes, minerals and vitamins) and reconstituted drugs for intravenous perfusion, one example is highlighted in Activity 2 *"Abatacept Reconstitution for Intravenous Use"*.

While stationed at the Public Pharmacy, I accompanied the pharmacists during patient consultations. My colleagues made a concerted effort to translate clinical situations, enabling me to understand the rationale behind therapeutic approaches and treatment decisions.

A significant portion of the experience involved pharmacy billing procedures and backoffice operations, including invoice processing and reimbursement management. Although the software system operated in the Slovak language, colleagues provided translations and guidance throughout the processes. The workflow comprised of several sequential steps. First, prescriptions and invoices were validated and organized according to each patient's insurance provider or health plan. Following this categorization by healthcare coverage scheme, the organized documentation was entered into the system in batches corresponding to each insurance group, after which final validation was performed to ensure accuracy and compliance with reimbursement requirements.

Lastly, I had the opportunity to shadow one of the clinical pharmacists who worked collaboratively with the attending physician in managing antiretroviral therapy for patients

with HIV. The pharmacist actively participated in both the preparation of medication regimens and the selection of appropriate therapeutic protocols, which allowed the contribution of pharmaceutical expertise to optimize treatment outcomes in this specific patient population.

A.3. Developed Activities

Activity 1: Potassium Iodide 60 mg for Thyroid Protection from Radioactive Exposure.

Contextualization:

There is an apparent stockpiling of iodine tablets in various European Union countries, including Slovakia. This phenomenon is possibly related to the climate of insecurity regarding the Russian-Ukrainian war, especially in countries near the conflict.

After coming across the population's inaccuracies on the subject and noticing the important role pharmacists played in educating the community with reliable information, I was compelled to learn more about it.[1]

Development:

The fallout associated with a nuclear catastrophic event, whether from a nuclear weapon attack or nuclear reactor incidents, involves the release of radioactive elements such as Iodine-131, an unstable isotope of iodine distinguished by the number of neutrons and yield of radiation.[2,3] Iodine is fundamental for thyroid function and synthesis of thyroid hormones. The thyroid gland depends on iodine levels to produce thyroid hormones, but it cannot discern between stable or radioactive iodine, making it susceptible to radioactive compounds absorption.[2,4] Iodine-131 releases beta and gamma-radiation resulting in tissue damage, DNA alterations and, consequently, thyroid cancer. The relative risk following such exposure is higher between the early stages of life up to 20 years of age, and thus for older individuals is lower.

According to epidemiological data gathered from the Japanese atomic bomb survivors: "*about 36% of the thyroid cancer cases among subjects exposed before age 20 were attributable to radiation exposure"*.[5]

Potassium Iodide (KI) has a light-sensitive crystalline structure composed of 76% iodine and 23% potassium, stable and non-radioactive, and is the most effective pharmaceutical measure to prevent radioactive iodine thyroid uptake.[2,3,4]

The protective effect of KI occurs through saturation and isotopic dilution. Stable iodine floods the thyroid, competing with the radioactive isotope, which derives from diffusion, through the active iodine transport system. This process suppresses the

absorption, recycling and progressive concentration of Iodine-131.[2] It is therefore excreted in urine and decreases its effective half-life.

According to the *World Health Organization* 2017 guidelines[6], KI dosage depends on the age group, as shown in Table 2:

Table 2: Recommended single dosage of stable iodine according to age group[2,6]

Age group	Mass of iodine, mg	Mass of KI, mg	Mass of KIO3-, mg	Fraction of a tablet (100 mg iodine)	Fraction of a tablet (50 mg iodine)
Neonates (born to 1 month)	12.5	16	21	1/8	1/4
Infants (1 month to 3 years)	25	32	42	1/4	1/2
Children (3 to 12 years)	50	65	85	1/2	1
Adults and adolescents (over 12 years)	100	130	170	1	2

Slovak Republic established a crisis emergency plan, which includes the *Off-Site Emergency Plan*, a document made in collaboration with the public authorities and *Slovenské Elektrárne*, that guarantees the population's safety and environmental risk management by underlining protective measures.[7] This plan defines designated "*risk zones*", or Emergency Planning Zones, for pre-distribution of KI tablets and other emergency measures, including Bratislava, requiring an emergency stockpile in designated Hospitals, deployed only in case of an alert.

Unnecessary supplementation with KI should be avoided, as excessive iodine intake may precipitate or exacerbate thyroid dysfunction, including both hyperthyroid and hypothyroid states, potentially culminating in irreversible thyroid pathology.[4] Additional adverse effects encompass gastrointestinal intolerance and hypersensitivity reactions.

Consequently, KI is contraindicated in individuals with documented iodine hypersensitivity, severe dermatological conditions or vasculitic disorders associated with increased risk of iodine-related adverse reactions. These safety considerations underscore the critical importance of pharmaceutical counseling in the appropriate use of KI.[4,8]

Conclusion:

In summation, the risks of self-medication and improper use can cause more damage than benefit. It's important to emphasize that potassium iodide solely protects the thyroid against radioiodine and not other radioactive substances from external and internal exposure. It has a favorable safety profile only when taken in the authorized dosing regimen[2,6], which the pharmacist must take an essential part in.

Activity 2: Abatacept Reconstitution for Intravenous Use

Contextualization:

Whilst at my internship at the Hospital's compounding facilities, I had the opportunity to help with inpatient pharmacological needs and public pharmacy patient requests. A standout compound preparation was the reconstitution and dilution of abatacept 250 mg (*Orencia®*) solicited by the Rheumatology Clinic of the *L. Derera Hospital* for a patient diagnosed with rheumatoid arthritis.

Development:

The pathology in question, rheumatoid arthritis, is a long-term, progressive autoimmune disease that affects 0,5-1% of the population, causing an aggressive inflammatory response (innate and adaptive) that develops systemic complications that can range from joint, cartilage to subchondral bone erosion overtime.[9]

Abatacept, classified as a biological Disease Modifying Anti Rheumatic Drug, is a recombinant fusion protein comprising of the extracellular domain of human cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 and the modified Fc region of human immunoglobulin G1.[10,11,12]

It acts as an inhibitor of T cell activation by selectively binding to CD80 and CD86 receptors on antigen-presenting cells, consequently blocking the interaction with CD28 receptors on T Cells. In addition, by decreasing T cell proliferation it also suppresses B cell response.[10,11,12]

Abatacept is approved in the European Union for intravenous use, administered as an infusion, or subcutaneous use, administered via pre-filled pen (ClickJet™) or via syringe. *Orencia®* 250 mg is a powder concentrate for solution for infusion and the dose varies with

the patient's bodyweight. The recommended dose for someone that weighs less than 60 kg is 500 mg, between 60 kg - 100 kg is 700 mg and more than 100 kg is 1000 mg. The number of infusions administered will decrease gradually, starting from 3 infusions in the first month (weeks 1, 2 and 4), to 1 monthly infusion as the maintenance dose.[10]

The infusion solution was prepared under aseptic conditions and with the needed laboratory equipment. I reconstituted 2 vials (dose for a patient with less than 60 kg) with 10 mL of sterile water for injection, each with a silicone-free disposable syringe (included in the drug packaging), slowly directing the stream of water to the glass wall and gently swirling the vial to prevent foam production. To ensure complete dissolution of the powder and block protein denaturation, it's highly important to prevent vigorous agitation.

The reconstitution was then vented to guarantee a foamless, clear, colourless or pale-yellow solution. Afterwards, I prepared the infusion, with the same silicone-free needle by discarding an equal volume of the *Orencia®* solution, 20 mL of a 100 mL sodium chloride 0,9% infusion bag and later on slowly adding the *Orencia®* reconstitution, ending with the gentle mixing of the infusion bag. The administration of the diluted solution was done almost immediately after preparation and infused for a period of 30 minutes.

Conclusion:

The hospital's approval of this type of pharmacological strategy was very beneficial for selected patients diagnosed with rheumatoid arthritis that preferred a supervisioned and long-term monthly dosage.

Activity 3: Compounding of Vancomycin Capsules for *Clostridioides difficile* Infection

Contextualization:

In the last decade, the worldwide incidence of nosocomial *Clostridioides difficile* infection has become more apparent. However, a recent and significant shift has occurred, with a growing number of cases now being acquired in the community.[13,14] The hypothesis of categorizing it as a "superbug" has been discussed, considering its prevalence, antimicrobial resistance, limited therapeutic options, and significant rates of recurrence and mortality, rating it as a critical healthcare challenge. [15,16]

Development:

Clostridioides difficile, formerly *Clostridium difficile*,[13] is a gram-positive, spore forming anaerobic bacillus.[16] This microorganism is present in the gut microbiota of humans and animals, as well as in the environment, and is transmitted via the faecal-oral route through person-to-person contact or by exposure to fomites and contaminated environments, particularly in hospital settings.[13] The clinical manifestations vary considerably in severity. Asymptomatic carriage occurs in some individuals, who unknowingly serve as significant vessels of dissemination. Mild to moderate infection is characterized by diarrhoea as the hallmark symptom, defined as three or more loose stools per day for more than 24 hours, accompanied by abdominal pain, weakness, fever, nausea, and vomiting.[13,16] The infection can progress to severe disease states, including pseudomembranous colitis, fulminant colitis, toxic megacolon, colon perforation, intestinal paralysis, acute kidney failure, septicaemia, and potentially death.[14]

Clostridioides difficile infection is primarily triggered by an antibiotic-associated microbiota imbalance or any other form of dysbiosis, promoting colon colonization. Risk factors include advanced age (>65 years), immunocompromised state and a previous history of infection.

The anaerobic existence of *Clostridioides difficile* allows for its adaptation to oxygen-rich environments by sporulating inert and resilient particles resistant to heat, ultraviolet light, acidic conditions and disinfectants.[15,16] Once the pathogen infects the host and is able to resist gastric conditions, it reaches the duodenum and germinates back to vegetative cells, colonizing the colon. The proliferation process is stimulated by germinants,

chemical signals that assure survival and growth conditions.[15] The key germinants are primary bile acids, specifically taurocholate, which are detected by the spore's pseudoprotease CspC. This signals a degradation cascade that results in the breakdown of the cortex by unlinking the peptidoglycan structure, whilst concomitantly rehydrating the core and allowing metabolic activity to resume.[13,14,15]

Vancomycin is one of the first-line therapies for *Clostridioides difficile* infection and is a glycopeptide antibiotic that disrupts the cell wall biogenesis by antagonizing peptidoglycan synthesis in gram-positive bacteria.[17] The recommended dosage is 125 mg, orally, four times a day for 10 days.[18] The lack of vancomycin's oral bioavailability results in a minimal systemic absorption, remaining within the gastrointestinal lumen and achieving high concentrations of active principle, increasing the bactericidal effect on pathogens like *Clostridioides difficile*.[17,18]

Our reference for the capsules compounding was the laboratory's galenic formulations manual that indicated a quantity of 800 capsules with 125 mg of vancomycin each. To produce them I used a manual capsule filling machine that produced 100 capsules at a time, and then proceeded to weigh 12,5 g of vancomycin hydrochloride and 38,5 g anhydrous glucose, homogenized and began filling the molds. At the end I gathered 20 groups of 40 capsules and labeled each one with active ingredient, dosage form and frequency, route of administration, lot number, expiration date.

Conclusion:

With the increasing incidence of *Clostridioides difficile* infection and the importance of achieving high gastrointestinal concentrations for therapeutic efficacy, the compounding of vancomycin capsules represents a critical pharmaceutical service when commercially available oral formulations are unavailable or cost-prohibitive. This activity reinforced the importance of meticulous pharmaceutical compounding techniques, including accurate weighing, thorough homogenization to ensure content uniformity, and comprehensive labeling to guarantee patient safety. The experience highlighted the essential role of hospital pharmacists in providing individualized therapeutic solutions for complex infectious diseases, bridging clinical needs with pharmaceutical expertise to ensure patients receive quality-assured medications tailored to specific therapeutic requirements.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

B.1. Contextualização do Estágio Curricular

O estágio em farmácia comunitária decorreu na Farmácia d'Arrábida, no período compreendido entre 14 de maio e 1 de setembro, totalizando 3 meses de formação prática. Este estabelecimento, situado em Vila Nova de Gaia, apresenta características operacionais particularmente relevantes para a formação profissional. A sua integração num centro comercial (o ArrábidaShopping) determina uma procura e conveniência distinta da observada em farmácias de localização tradicional, gerando um fluxo assistencial elevado e diversificado.

A farmácia caracteriza-se por um volume diário significativo de atendimentos, reflexo da convergência entre a localização em espaço de grande afluência comercial e a proximidade de uma unidade hospitalar privada (o Hospital da Luz Arrábida). Esta conjugação de fatores proporciona contacto com um espetro alargado de situações clínicas, integrando desde a dispensa de medicação para patologias crónicas até necessidades farmacoterapêuticas agudas e pós-alta hospitalar.

A população atendida apresenta heterogeneidade etária e socioeconómica, proporcionando contacto com múltiplas realidades clínicas e necessidades terapêuticas diferenciadas. O horário de funcionamento encontra-se adaptado às características do espaço comercial, estendendo-se das 9h às 23h, de segunda ao domingo.

A dimensão operacional reflete-se numa equipa multidisciplinar alargada, composta por farmacêuticos, técnicos de farmácia e profissionais de apoio especializado, incluindo enfermagem. Esta estrutura permite a diferenciação funcional e a prestação simultânea de múltiplos serviços.

A gestão e dispensa farmacêutica é suportada pelo sistema informático *4DigitalCare*®, servindo também de interface para dois sistemas robotizados interligados.

A farmácia distribui-se por uma área de atendimento público ampla e três pisos destinados a funções de *backoffice* e armazenamento, otimizando a segregação funcional das diferentes atividades. A zona de atendimento ao público integra sete postos de trabalho informatizados, equipados com leitores óticos e terminais de pagamento, incluindo sistemas automatizados de gestão de numerário (*cashguards*). Esta área dispõe

ainda de um gabinete de enfermagem e espaços reservados para consultas especializadas, garantindo privacidade nos atendimentos personalizados.

O piso superior (Piso 1) concentra funções administrativas e de armazenamento especializado, incluindo gabinetes de direção, sala de reuniões, e área de custódia de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes. Neste piso encontra-se também instalado o segundo sistema robotizado *Apostore*®.

O piso intermédio (Piso 0) aloja o primeiro robot *Apostore*®, unidades de refrigeração para conservação de medicamentos termolábeis (temperatura inferior a 5°C), gavetas de armazenamento para formas farmacêuticas específicas (xaropes, medicamentos veterinários), e o laboratório, devidamente equipado para a execução de formulações magistrais e oficinais.

O piso inferior (Piso -1) funciona como área de receção de encomendas diárias e armazenamento de produtos de elevada rotação. Este espaço desempenha também a função de centro de preparação e expedição de encomendas online, processando pedidos provenientes da plataforma DOTT e do website próprio da farmácia.

Esta organização vertical, complementada por cinco armazéns secundários externos, permite uma gestão eficiente de stocks e uma resposta ágil às solicitações de dispensa, mantendo a fluidez operacional necessária ao volume de atendimentos diários.

Para além da dispensa e aconselhamento farmacoterapêutico, a farmácia integra valências complementares de prestação de cuidados de saúde, nomeadamente a realização de determinações bioquímicas capilares. Os parâmetros quantificáveis incluem glicemia, colesterol total, colesterol HDL, triglicerídeos e ácido úrico. Estes testes permitem a monitorização de fatores de risco cardiovascular e metabólico, contribuindo para a deteção precoce de alterações e facilitando o encaminhamento para consulta médica quando clinicamente indicado. A disponibilidade de equipamento automático para medição de pressão arterial, frequência cardíaca, peso, índice de massa corporal e percentagem de massa gorda complementa esta vertente de rastreio e monitorização. Destaca-se também a administração parentérica de medicamentos e vacinas, e consultas especializadas, como por exemplo, de âmbito nutricional.

Os protocolos estabelecidos com lares de idosos evidenciam o papel da farmácia na continuidade de cuidados a populações específicas, ultrapassando o modelo tradicional de dispensa individual episódica. Este serviço alia-se à componente de Preparação

Individualizada da Medicação (PIM), que otimiza a administração terapêutica em contexto institucional. O processo envolve a organização sistemática da medicação de cada residente em sistemas multidose, frequentemente utilizando blísteres semanais ou quinzenais que segregam a medicação por dia e hora de administração. Esta metodologia reduz significativamente o risco de erros de medicação, facilita a verificação da adesão terapêutica, e otimiza o tempo de administração por parte dos cuidadores formais.

A gestão farmacoterapêutica em lares implica uma articulação regular com as equipas de saúde das instituições, incluindo médicos prescritores e enfermeiros responsáveis pela administração. O farmacêutico assume responsabilidade pela validação de prescrições, identificação de potenciais problemas relacionados com medicamentos (duplicações terapêuticas, interações medicamentosas, inadequação posológica), e proposta de otimizações ao esquema terapêutico quando clinicamente indicado. Este último ponto será substanciado pela Atividade 2 “Interação entre Levotiroxina e Omeprazol”.

Este período formativo de três meses proporcionou uma formação abrangente nas múltiplas dimensões da prática farmacêutica comunitária contemporânea, integrando componentes técnicas, clínicas, tecnológicas e de gestão.

B.2. Cronograma e a sua Explicação

No decurso do meu estágio curricular na Farmácia d'Arrábida, realizei um conjunto de atividades discriminadas ao pormenor e cronologicamente na Tabela 3:

Tabela 3: Cronograma das atividades realizadas na Farmácia d'Arrábida

Atividades	Maio	Junho	Julho	Agosto	Setembro
Armazenamento, gestão de stock e controlo de prazos de validade					
Receção e conferência de encomendas					
Assistência de atendimentos					
Atendimento com supervisão					
Atendimento autónomo					
Preparação Individualizada da Medicação					
Receituário e faturação					
Formações					
Formação interna: "Antioxidantes na Fotoproteção: Aplicações Tópicas e Sistémicas"					
"Interação entre Levotiroxina e Omeprazol"					
"Formulação Oral de Semaglutido como Alternativa aos Agonistas GLP-1 Injetáveis"					

Numa fase inicial, as minhas responsabilidades centraram-se exclusivamente nas tarefas de *backoffice*, que incluíram a receção e conferência de encomendas, o que permitiu assimilar os nomes comerciais dos medicamentos e as correspondentes substâncias ativas, conhecer os variados produtos de saúde disponíveis na farmácia, e familiarizar-me com o sistema informático. Durante esta fase, contei com a supervisão dos colegas que me orientavam sempre que surgiam dúvidas. Simultaneamente, adaptei-me rapidamente às tarefas de reposição de stock, monitorização de prazos de validade e organização dos artigos no armazém, dispostos segundo o critério *first-expired-first-out*. Uma vez consolidadas estas competências com maior autonomia, procedi à assistência de atendimentos ao público, estabelecendo contacto direto com os utentes para identificar as suas necessidades de saúde e observar a abordagem terapêutica implementada pelo farmacêutico sénior.

Após o primeiro mês a observar, comecei os atendimentos com supervisão, que se revelaram imprescindíveis para a minha aprendizagem e consolidação de conhecimentos, eventualmente adquirindo as competências necessárias para o atendimento de forma autónoma.

No período de transição de atendimento ao público com supervisão para autónomos, integrei as atividades da PIM, serviço cujo valor e necessidade pude constatar durante a prática. Com o auxílio de um sistema robotizado, participei no processo de preparação da medicação mensal para Instituições de Lares de Idosos, Instituições de Acolhimento e utentes da farmácia.

Acresce ainda as competências que adquiri na verificação do receituário e nos procedimentos de fecho da faturação, no final de cada mês.

De ressaltar que a equipa beneficia de formações internas semanais, em colaboração com as variadas marcas disponibilizadas na farmácia. Estas sessões permitiram a minha capacitação para o aconselhamento farmacêutico e aprofundamento do meu conhecimento em áreas como a cosmetologia, suplementação alimentar, saúde oral e saúde materna e infantil.

B.3. Atividades Desenvolvidas

Atividade 1: Antioxidantes na Fotoproteção: Aplicações Tópicas e Sistémicas

Contextualização:

A exposição à radiação UV constitui o principal fator ambiental modificável associado ao envelhecimento prematuro da pele e ao desenvolvimento de neoplasias cutâneas.

A fotoproteção tópica representa a estratégia de primeira linha na prevenção do fotodano. Contudo, nas últimas décadas têm emergido abordagens complementares que visam reforçar os mecanismos endógenos de defesa cutânea. Estas incluem a administração de agentes fotoprotetores sistémicos e a incorporação de ativos tópicos com propriedades antioxidantes e reparadoras, que atuam sinergicamente com os filtros solares convencionais.

No âmbito da formação contínua da equipa da Farmácia d'Arrábida, foi desenvolvida uma apresentação (consultar anexo 1) sobre a fotoproteção sistémica e tópica, com o objetivo de capacitar os colaboradores para o aconselhamento fundamentado nesta área. A presente atividade propõe-se analisar os mecanismos do dano por exposição solar, as limitações das estratégias convencionais e o potencial das abordagens fotoprotetoras multimodais emergentes.

Desenvolvimento:

A radiação UV constitui o principal fator etiológico do fotoenvelhecimento e da carcinogénese cutânea, atuando através de mecanismos moleculares diretos e indiretos. A radiação UVB (280-320 nm) induz predominantemente danos diretos no DNA, nomeadamente dímeros de pirimidina ciclobutano (CPDs), através da dimerização da timina.[19,20,21] Este processo, associado à fotoisomerização do ácido urocânico, culmina no eritema característico e representa o principal contributo para a indução de neoplasias cutâneas.[19,22] Já a radiação UVA (320-400 nm), com maior penetração dérmica, atua primariamente através da criação em massa de espécies reativas de oxigénio (ROS).[19,20,22] O stress oxidativo resultante promove senescência celular, degradação da matriz extracelular e induz deleção do DNA mitocondrial, funcionando como iniciador e promotor tumoral.[19,21,23]

Adicionalmente, a luz visível (400-760 nm) é responsável por aproximadamente metade da carga oxidativa cutânea, enquanto a radiação infravermelha promove formação de radicais livres em doses elevadas.[24] A cascata culmina numa imunossupressão, com depleção de células de Langerhans e fragilização dos sistemas de reparação por excisão de nucleótidos, permitindo a perpetuação de células geneticamente alteradas e o desenvolvimento de cancro da pele não-melanoma.[21,23,25]

A fotoproteção tópica convencional, embora essencial, apresenta limitações significativas que comprometem a sua eficácia. A sua cobertura espetral incompleta constitui a principal lacuna: os filtros UV convencionais não conferem proteção adequada contra luz visível e radiação infravermelha, espetros que contribuem substancialmente para a carga oxidativa e hiperpigmentação.[19,24,26] Para além do mais, os filtros solares proporcionam proteção exclusivamente passiva, sendo incapazes de reverter o dano oxidativo e as lesões no DNA após a exposição.[27] A eficácia real é posta em causa devido à subaplicação (frequentemente apenas 25% da dose recomendada),[26] reaplicação insuficiente e cobertura desigual da superfície exposta.[20,22,27,28] Este conjunto de limitações fundamenta a necessidade de estratégias fotoprotetoras complementares, nomeadamente através de abordagens sistémicas que reforcem os mecanismos endógenos de defesa cutânea e agentes foto-reparadores capazes de reverter lesões moleculares.

A otimização destas preparações tópicas é obtida através da incorporação de ingredientes com propriedades antioxidantes e foto-reparadoras. A combinação de vitamina C e vitamina E demonstrou suprimir a formação de ROS em 1,7 a 2,4 vezes, consoante o FPS utilizado.[20,22] Extratos botânicos ricos em polifenóis, nomeadamente *Polypodium leucotomos* e licochalcone A (*Glycyrrhiza inflata*), evidenciaram redução significativa do eritema, pigmentação e dano ao DNA comparativamente a formulações idênticas sem estes compostos.[19] Os carotenoides (astaxantina, luteína, zeaxantina, licopeno) têm sido incorporados em nanoformulações tópicas, com estudos demonstrando melhoria de parâmetros fisiológicos cutâneos como hidratação e elasticidade.[24,29]

Em adição aos antioxidantes, a fotoproteção ativa distingue-se conceptualmente pela sua capacidade de reverter lesões induzidas pela radiação UV após a exposição. Os foto-reparadores compreendem enzimas reparadoras de DNA, extraídas de

microrganismos e algas, que visam corrigir alterações moleculares decorrentes da exposição solar.[27]

As fotoliases tópicas, extraídas de *Anacystis nidulans* e veiculadas em lipossomas, utilizam luz azul para reparar CPDs através de fotorreativação.[19,27] Ensaios clínicos demonstraram redução tempo-dependente dos níveis destes dímeros após irradiação UVB, sendo investigadas na gestão de queratoses actínicas e xerodermia pigmentosa.[27]

A T4 endonuclease V, derivada de *Escherichia coli* e encapsulada em lipossomas, potencia aproximadamente quatro vezes a reparação natural do DNA em locais de CPDs. Estudos clínicos evidenciaram capacidade preventiva no desenvolvimento de queratoses actínicas e carcinomas basocelulares em doentes com xerodermia pigmentosa.[27]

A 8-oxoguanina glicosilase confere proteção contra lesões oxidativas, com modelos murinos, demonstrando redução da progressão neoplásica UVB-induzida. Formulações combinando múltiplas enzimas reparadoras com fotoprotetores FPS 50 evidenciaram superior eficácia na redução de fotoprodutos comparativamente ao FPS isolado.[27]

Relativamente à toma de suplementos com ação sistémica, visa-se reforçar os mecanismos endógenos de defesa cutânea através das atividades antioxidante, anti-inflamatória, imunomoduladora e anticarcinogénica.[20,24,28] Uma forma da vitamina B3, a nicotinamida (500 mg, duas vezes ao dia), representa o agente com maior evidência clínica, tendo demonstrado, em ensaios clínicos de fase 3, uma redução significativa da incidência de cancros da pele não-melanoma e queratoses actínicas em populações de alto risco, através da restauração dos níveis de NAD+ e regulação de genes imunossupressores.[20,21,28,29]

O extrato de *Polypodium leucotomos* (240-960 mg/dia) constitui o nutracêutico mais estudado, evidenciando fotoproteção de espetro alargado, redução de CPDs, preservação de células de Langerhans e eficácia como adjuvante no tratamento de queratoses actínicas e melasma.[25,27,29]

Os carotenoides (β-caroteno, licopeno, astaxantina) acumulam-se no estrato córneo, conferindo efeitos fotoprotetores observados após 10 semanas de suplementação em função da dose e tempo.[19,24]

Outros agentes incluem polifenóis (silimarina, extratos de citrinos e alecrim), vitaminas antioxidantes (C, E) e probióticos, cuja evidência permanece preliminar.[21,28,29] A

fotoproteção sistémica não substitui a proteção tópica, funcionando sinergicamente como estratégia complementar.

Conclusão:

A fotoproteção eficaz transcende a aplicação isolada de filtros solares convencionais, exigindo um regime munido de estratégias tópicas e sistémicas. A complementaridade entre filtros UV, antioxidantes tópicos, foto-reparadores e agentes sistémicos permite mitigar as limitações da proteção passiva. A evidência científica atual sustenta particularmente o uso de nicotinamida e *Polypodium leucotomos* em populações de risco elevado, enquanto que os carotenoides e polifenóis demonstram potencial como adjuvantes na defesa antioxidante cutânea. O farmacêutico, enquanto profissional de saúde de proximidade, encontra-se numa posição privilegiada na promoção de esquemas fotoprotetores otimizados para a prevenção do dano solar e consequentes patologias.

Atividade 2: Interação entre Levotiroxina e Omeprazol

Contextualização:

Durante a PIM para um lar protocolar com a Farmácia d'Arrábida, foi identificada uma potencial interação medicamentosa no esquema terapêutico de um utente polimedicado (≥ 5 medicamentos). O regime incluía omeprazol 40 mg e levotiroxina sódica 75 µg, ambos prescritos para administração em jejum.

O sistema de preparação individualizada utilizado organiza a medicação de cada utente em saquetas diárias, distribuídas por momentos de administração (pequeno-almoço, almoço, jantar, ceia ou jejum), de acordo com a prescrição médica. Na saqueta correspondente ao período de jejum deste utente, encontravam-se acondicionados simultaneamente o inibidor da bomba de protões (omeprazol) e a hormona tiroideia sintética (levotiroxina sódica), configurando um risco de administração concomitante destes fármacos.

Desenvolvimento:

O omeprazol reduz a produção de ácido gástrico através do bloqueio da enzima ATPase da bomba de protões H^+/K^+-ATPase, nas células parietais do estômago. É indicado para o tratamento de distúrbios gastrointestinais, como úlceras, esofagite de refluxo e infeção por *Helicobacter pylori*.[30,31]

A levotiroxina sódica é o enantiómero levógiro sintético da tiroxina (T4), hormona tiroideia utilizada no tratamento de reposição hormonal em situações de hipotiroidismo primário ou secundário, na supressão da hormona estimulante da tiroide (TSH) em casos de bócio eutiroideo benigno, na profilaxia pós-tiroidectomia e como terapêutica adjuvante no carcinoma diferenciado da tiroide.[32,33,34]

A produção endógena de hormonas tiroideias é regulada pelo eixo hipotálamo-hipófise-tiroide: a hormona libertadora de tirotropina, secretada pelo hipotálamo, estimula a hipófise anterior a produzir TSH, que por sua vez promove a síntese e libertação de T3 (triiodotironina) e T4 pela glândula tiroideia.[33,35,36] Ao nível celular, a levotiroxina administrada exogenamente é convertida em T3, a forma biologicamente ativa, através da ação de enzimas deiodinases que removem um átomo de iodo da molécula de T4. A T3

exerce o seu efeito através da ligação a recetores nucleares específicos, modulando a transcrição génica e o metabolismo celular.

A absorção intestinal da levotiroxina ocorre predominantemente no jejuno e íleo superior, sendo influenciada pelo pH do meio gástrico.[33,35] A dissolução adequada do comprimido de levotiroxina requer um ambiente ácido, uma vez que a ionização da molécula é pH-dependente. O omeprazol, ao inibir irreversivelmente a bomba de protões H^+/K^+-ATPase, eleva significativamente o pH intragástrico (podendo atingir valores superiores a 4-5), criando um ambiente menos favorável à dissolução da levotiroxina na sua forma farmacêutica convencional de comprimido.[31,33,37]

Esta alteração do pH pode comprometer a biodisponibilidade da levotiroxina, resultando potencialmente em níveis séricos subterapêuticos de T4 e consequente elevação compensatória dos valores de TSH. Esta absorção poderá ser menos condicionada se fatores como a sua forma farmacêutica e dosagem forem ajustados, como por exemplo, aumentar o intervalo entre a toma de cada medicamento.

Com o conhecimento desta interação, chegou-se à seguinte intervenção farmacêutica: após reunir informação científica bem fundamentada acerca do esquema de posologia, regime terapêutico completo e da interação propriamente dita, a farmacêutica responsável pelo departamento da preparação individualizada da medicação contactou a médica prescritora da medicação do utente do lar. Alertou para uma possível diminuição da ação terapêutica da levotiroxina sódica e questionou a necessidade de ajuste da hora de toma ou da dosagem da levotiroxina, caso se justifique ao fazer a monitorização dos níveis séricos de TSH.

Conclusão:

A identificação da potencial interação entre levotiroxina sódica e omeprazol durante a PIM permitiu uma intervenção farmacêutica atempada. Este caso ilustra o papel essencial do farmacêutico na deteção de problemas relacionados com medicamentos em doentes polimedicados institucionalizados, contribuindo para a segurança e otimização da farmacoterapia através da vigilância ativa e da colaboração interdisciplinar.

Atividade 3: Formulação Oral de Semaglutido como Alternativa aos Agonistas dos Recetores GLP-1 Injetáveis

Contextualização:

A iliteracia na saúde e a influência das redes sociais exige um cuidado acrescido, por parte dos profissionais de saúde, em educar e desconstruir crenças. Ao longo do meu estágio, deparei-me com dúvidas frequentes em utentes medicados com agonistas dos recetores *Glucagon-Like Peptide-1* (GLP-1) injetáveis. Dada a sua dificuldade de obtenção e inconveniências associadas ao modo de administração do fármaco, tinham questões relativamente à eficácia e efeitos secundários da nova alternativa de formulação oral.

As dúvidas centravam-se na comparação de eficácia terapêutica, perfil de efeitos adversos e particularidades de administração entre as duas formulações. A influência de informação não validada proveniente de redes sociais e a necessidade de esclarecimento técnico justificaram uma abordagem farmacêutica educacional estruturada, baseada em evidência científica atualizada.

Desenvolvimento:

A *diabetes mellitus* (DM) é uma doença crónica que se caracteriza por um registo hiperglicémico persistente associado a uma secreção de insulina, insuficiente ou ausente, com ou sem comprometimento simultâneo da sua ação.[38] Existem vários tipos de DM, sendo as formas mais comuns a DM tipo 2, DM tipo 1 e DM gestacional. A DM tipo 2 é a mais frequente e engloba diversas condições clínicas associadas à resistência dos tecidos à insulina, a uma redução da sua secreção (com ou sem insulinorresistência) e a gluconeogénese descontrolada pelo fígado.[39,40]

O controlo do quadro clínico de diabetes do tipo 2 assenta numa estratégia que inclui modificações do estilo de vida (alimentação equilibrada, exercício físico regular, cessação tabágica) e terapêutica farmacológica dirigida ao controlo glicémico e à redução do risco cardiovascular.[39] Entre as diversas classes farmacológicas disponíveis, os agonistas dos recetores GLP-1 têm assumido um papel crescente, não apenas pelo seu efeito hipoglicemiante, mas também pela redução de peso e benefício cardiovascular demonstrados.[40] A GLP-1 é uma hormona intestinal, pertencente à família das incretinas, que potencia a secreção de insulina e inibe a secreção de glucagon, retarda o esvaziamento

gástrico reduzindo a resistência à insulina e tem um papel essencial na regulação da saciedade e apetite pelo sistema nervoso central. Até há pouco tempo, os agonistas dos recetores GLP-1 só estavam disponíveis para administração subcutânea, já que medicamentos que contém péptidos têm uma biodisponibilidade oral muito reduzida.[40,41,42] Em 2019, a primeira formulação oral de um agonista dos recetores GLP-1 foi desenvolvida e aprovada para o tratamento da DM tipo 2.[43,44] O semaglutido oral, comercializado sob a designação *Rybelsus®*, representa uma inovação farmacoterapêutica de relevo, dado que esta classe de medicamentos estava historicamente limitada à via parentérica devido à sua instabilidade gastrointestinal e reduzida permeabilidade membranar.[44,45]

A aprovação regulamentar deste medicamento pela *Food and Drugs Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* (EMA) evidencia um marco científico significativo, ultrapassando os desafios da degradação enzimática e baixa biodisponibilidade oral característicos desta classe farmacológica.[45]

O semaglutido oral encontra-se disponível nas dosagens de 3 mg, 7 mg e 14 mg para administração diária.[44] A sua formulação incorpora o excipiente funcional N-(8-[2-hidroxibenzoil]amino)caprilato de sódio (SNAC), que atua como potenciador de permeação através de múltiplos mecanismos: promove a monomerização do princípio ativo, eleva localmente o pH gástrico, conferindo proteção contra a hidrólise enzimática, e induz a fluidificação transitória da membrana plasmática do epitélio gástrico, facilitando o transporte transcelular do semaglutido.[39,40,44,45]

Não obstante esta estratégia de formulação sofisticada, a biodisponibilidade absoluta permanece limitada a aproximadamente 0,8%.[44] Contudo, a molécula apresenta uma semivida de eliminação prolongada que permite administração diária e obtenção de concentrações plasmáticas de equilíbrio (*steady-state*) após 4 a 5 semanas de tratamento.[42,44]

Na prática da farmácia comunitária, o aconselhamento rigoroso sobre as condições de administração é crítico, dado que a eficácia depende estritamente da otimização da ação do SNAC.[43] O farmacêutico deve assegurar a compreensão de: a toma única diária ser pela manhã em jejum; a ingestão exclusivamente com água simples (aproximadamente 120 mL); intervalo mínimo de 30 minutos antes de qualquer alimento, bebida ou outra medicação; e vigilância acrescida em doentes medicados com fármacos de índice

terapêutico estreito, particularmente a levotiroxina.[39,44] O não cumprimento destas condições compromete a absorção e efetividade terapêutica.

A robustez da evidência científica assenta no programa PIONEER, que integrou dez ensaios clínicos de fase III.[44,45] Em monoterapia (PIONEER 1), o semaglutido oral 14 mg promoveu reduções da hemoglobina glicada de 1,1 pontos percentuais e perda ponderal de 2,3 kg em 26 semanas.[42] Os estudos PIONEER 2 e 3 evidenciaram superioridade face à empagliflozina e sitagliptina, respetivamente, enquanto o PIONEER 4 demonstrou eficácia comparável ao liraglutido subcutâneo 1,8 mg, sustentando a formulação oral como alternativa viável aos agonistas dos recetores GLP-1 injetáveis.[39,42] O PIONEER 8 confirmou eficácia em associação com insulinoterapia.[40,44]

Investigações com dosagens superiores (50 mg) demonstraram, no OASIS 1, perdas de peso comparáveis ao semaglutido subcutâneo 2,4 mg (*Wegovy®*).[43] O ensaio PIONEER 6 demonstrou não-inferioridade face ao placebo relativamente a eventos cardiovasculares adversos *major*, confirmando segurança cardiovascular aceitável.[44]

Os eventos adversos mais frequentes são gastrointestinais (náusea, vómitos, diarreia), constituindo a principal causa de descontinuação.[40,44] O risco de hipoglicemia é reduzido em monoterapia, aumentando com sulfonilureias ou insulina. Eventos raros incluem pancreatite aguda e colelitíase. O PIONEER 5 validou a segurança em doentes com compromisso renal moderado.[39]

Existe advertência da FDA devido a tumores de células C da tiroide observados em roedores, embora a relevância humana permaneça indeterminada. O *Rybelsus®* está contraindicado em indivíduos com antecedentes de carcinoma medular da tiroide ou Síndrome de Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2.[39]

A disponibilização de semaglutido oral na Farmácia d'Arrábida representa uma oportunidade para otimizar a adesão terapêutica, em doentes relutantes à terapêutica injetável. A análise agrupada PIONEER REAL, em contexto de mundo real, corrobora a efetividade com reduções médias de hemoglobina glicada de 0,9% e melhorias na satisfação dos doentes.[43]

Conclusão:

O exercício farmacêutico comunitário compreende a dispensa, o aconselhamento técnico rigoroso sobre as condições específicas de administração, o acompanhamento longitudinal da efetividade, a identificação precoce de efeitos adversos e a promoção da literacia em saúde. A educação terapêutica sobre o cumprimento estrito das instruções posológicas constitui um determinante crítico do sucesso terapêutico, dada a estreita dependência entre as condições de ingestão e a biodisponibilidade.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Uso do Dupilumab para o Tratamento da Dermatite Atópica

Introdução:

Durante o meu estágio na Farmácia d'Arrábida, foi possível observar um número crescente de utentes que se dirigiam à farmácia relatando surtos severos de Dermatite Atópica (DA), muitas vezes em situações de desespero após esgotarem as opções de dermocosméticos, medicamentos não sujeitos a receita médica, medidas não farmacológicas e tratamentos convencionais de primeira linha, como os corticosteroides de uso tópico.

Estas situações clínicas evidenciaram as limitações significativas do arsenal terapêutico convencionalmente disponível em farmácia comunitária para casos de DA moderada a severa. A observação repetida de utentes com controlo subótimo da sua condição, mesmo após esgotarem as opções terapêuticas acessíveis ao nível dos cuidados primários, despertou a necessidade de uma compreensão mais aprofundada sobre as alternativas terapêuticas inovadoras para esta patologia. Esta realidade conduziu-me a explorar o dupilumab, que representa uma solução emergente no tratamento da DA refratária.

Epidemiologia da Dermatite Atópica:

A DA constitui uma patologia inflamatória cutânea crónica de natureza pruriginosa que assume particular relevância epidemiológica na atualidade.[46] O seu reconhecimento como problema de saúde pública tem-se consolidado devido ao incremento da sua incidência observado nas sociedades industrializadas ao longo das últimas décadas.[47]

Esta posiciona-se como a dermatose inflamatória crónica de maior prevalência a nível mundial.[48] As estimativas epidemiológicas apontam para que esta condição afete mais de 230 milhões de indivíduos globalmente, traduzindo-se numa prevalência vitalícia aproximada de 10%.[47,49]

A análise de estudos longitudinais revela uma tendência de crescimento significativo da prevalência global da DA, com registos que documentam um incremento

de duas a três vezes nas últimas décadas,[47,50] particularmente evidente em regiões desenvolvidas como os Estados Unidos, Europa e Japão.

Prevalência na População Pediátrica

A DA constitui uma das patologias mais frequentes da infância, apresentando uma prevalência global de aproximadamente 13% na população infantil.[51] Esta percentagem pode variar consideravelmente entre regiões, registando-se valores entre 15% a 38% em crianças menores de cinco anos[52], com dados norte-americanos situados entre 11,3% e 12,7%.[48]

É caracterizada por um início precoce, com 60% dos casos manifestando-se antes do primeiro ano de vida e 85% a 90% até aos cinco anos.[49,51,53] Aproximadamente 70% das crianças afetadas experienciam remissão antes da adolescência, embora 25% mantenham a patologia na idade adulta.[51]

Prevalência na População Adulta

Contrariamente à perceção tradicional desta patologia ser exclusivamente pediátrica, a prevalência em adultos situa-se entre 2% a 8%.[47,53,54] Os dados norte-americanos reportam valores entre 6,9% e 7,6%, alinhados com estimativas internacionais de 7% a 7,2%.[48,49,51]

Em Portugal, um estudo de 2017 estimou aproximadamente 78.300 pacientes adultos acompanhados por dermatologistas, representando 0,7% a 1,6% da população adulta nacional.[47]

Distribuição por grau de Severidade

A estratificação da DA por gravidade revela um padrão epidemiológico que impacta significativamente a gestão clínica e a qualidade de vida dos doentes. As estimativas indicam que aproximadamente um terço das crianças e metade dos adultos com DA apresentam formas moderadas a graves da patologia.[46,50]

Na realidade portuguesa, os dados de 2017 revelaram que entre 40% a 45% dos pacientes adultos observados em consulta de dermatologia apresentavam doença classificada como moderada ou grave, sublinhando a necessidade de abordagens terapêuticas especializadas.[47]

Patofisiologia:

A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à DA revela uma natureza pluridimensional que envolve a interação complexa entre a predisposição genética, alterações imunológicas e fatores ambientais. Esta tríade fisiopatológica resulta numa cascata de eventos que culminam na disfunção da barreira cutânea e na perpetuação do processo inflamatório.[47,49,53,54]

Fundamentos Genéticos no Comprometimento da Epiderme

A integridade da barreira epidérmica assume um papel central na patogénese da DA, sendo frequentemente considerada o evento iniciador segundo a hipótese "*outside-to-inside*".[48,52,53] As alterações genéticas mais significativas relacionam-se com mutações no gene da filagrina, proteína essencial para a manutenção da função barreira.[49,51,53]

A deficiência ou ausência de monómeros funcionais de filagrina compromete estruturalmente a camada córnea, resultando numa permeabilidade epidérmica aumentada.[51,52] Esta alteração manifesta-se clinicamente através da xerose cutânea e do incremento da perda transepidérmica de água, criando um ambiente propício à penetração de alergénios, agentes irritantes e microrganismos patogénicos. O comprometimento da barreira epidérmica estabelece um ciclo perpétuo de inflamação, onde a permeabilidade aumentada facilita a exposição antigénica, desencadeando respostas imunitárias exacerbadas que, por sua vez, agravam o dano estrutural da pele.[49,51]

Desregulação Imunitária e Cascatas Inflamatórias

O perfil imunológico da DA caracteriza-se pelo predomínio de uma resposta de linfócitos T-auxiliares ou *helper* do tipo 2 (Th2), assumido principalmente pelas interleucinas IL-4 e IL-13.[47,53,55] Estas citocinas constituem os mediadores proximais da inflamação tipo 2, exercendo múltiplas ações patogénicas na homeostase cutânea.

As IL-4 e IL-13 promovem a polarização Th2 e induzem a diferenciação de linfócitos B com consequente *switching* para produção da imunoglobulina E.[46] Simultaneamente, estas citocinas exercem efeitos deletérios diretos sobre a estrutura epidérmica, suprimindo a expressão de proteínas fundamentais para a diferenciação terminal dos queratinócitos, incluindo filagrina, loricrina e involucrina.[46,48] A ação destas citocinas estende-se à inibição da produção de peptídeos antimicrobianos, comprometendo a defesa inata cutânea, e à modulação da síntese lipídica epidérmica. Adicionalmente, promovem a hiperplasia epidérmica e facilitam o recrutamento de eosinófilos para os tecidos inflamados.[50,55]

Diversidade das Vias Inflamatórias e Mediação do Prurido

Embora a resposta Th2 predomine na fase aguda da DA, a patologia envolve múltiplas vias inflamatórias que evoluem com a cronologia da doença.[47,56] As lesões agudas caracterizam-se pela ativação das vias Th2, Th22 e Th17, enquanto as lesões crónicas evidenciam maior heterogeneidade com participação das respostas Th17/22 e Th1. Os queratinócitos ativados libertam alarminas como a linfopoietina estromal tímica, IL-33 e IL-25, que ativam células linfoides inatas tipo 2, células dendríticas e basófilos, amplificando a resposta Th2.[47,48,51]

A IL-31, produzida por células Th2, constitui o mediador crítico do prurido característico da doença, estabelecendo o ciclo vicioso de prurido-escoriação onde o ato de coçar agrava mecanicamente a barreira epidérmica, perpetuando a inflamação e intensificando a sintomatologia.[47,48,53,54,55,56]

Alterações do Microbioma Cutâneo

A disfunção da barreira epidérmica predispõe à disbiose microbiana, particularmente pela colonização por *Staphylococcus aureus*, isolado em mais de 90% dos pacientes adultos com DA *versus* 5% na população saudável.[47,51] Esta colonização correlaciona-se com a gravidade da doença através de fatores de virulência específicos, incluindo modulinas solúveis em fenol e enterotoxinas, capazes de induzir reações alérgicas cutâneas e incrementar a expressão de IL-4.[54]

Implicações Terapêuticas: Alvos Moleculares Específicos

A elucidação dos mecanismos patogénicos da DA tem impulsionado o desenvolvimento de terapêuticas direcionadas, superando o paradigma dicotómico "*inside-out*" *versus* "*outside-in*" e inaugurando a era das abordagens translacionais personalizadas.[50,53]

<u>Abordagem Terapêutica:</u>

A gestão terapêutica da DA segue uma abordagem escalonada, onde a seleção do tratamento é determinada pela gravidade da doença, idade do paciente, comorbilidades e resposta terapêutica. Os objetivos centrais consistem na redução do prurido e no estabelecimento de controlo persistente que permita manter a funcionalidade diária completa. O algoritmo terapêutico progride desde cuidados fundamentais até tratamentos

tópicos e sistémicos especializados, evoluindo conforme a severidade e resposta clínica.[47,49]

Independentemente da gravidade, todos os doentes devem receber terapêutica fundamental que inclui educação sobre a patologia, evasão de fatores desencadeantes, aplicação regular de emolientes para restauração da barreira cutânea e medidas de higiene adequadas.[51] Para a doença ligeira a moderada, os anti-inflamatórios tópicos constituem o pilar terapêutico, incluindo corticosteroides tópicos como primeira linha nas exacerbações e inibidores da calcineurina para abstenção de corticoides. A terapêutica proativa, com aplicação intermitente destes agentes após indução de remissão, tem demonstrado eficácia na prevenção de recidivas.[47,49,51]

Nos casos de DA moderada a grave refratária aos tratamentos tópicos adequados, está indicada a terapêutica sistémica. Esta inclui imunossupressores convencionais, terapêuticas biológicas dirigidas à via inflamatória tipo 2 (particularmente à sinalização de IL-4 e IL-13), e inibidores orais da via JAK-STAT (Janus Quinase/Transdutor de Sinal e Ativador da Transcrição).[51] A fototerapia constitui uma alternativa de segunda linha, enquanto a imunoterapia alergénica pode ser considerada em doentes com comorbilidades alérgicas associadas.[49] A descontinuação ou ajuste posológico dos tratamentos sistémicos deve ser avaliada após períodos definidos conforme a resposta terapêutica observada.

Dupilumab

Neste contexto de terapêuticas biológicas direcionadas, o dupilumab emerge como o primeiro anticorpo monoclonal aprovado especificamente para o tratamento da DA moderada a grave, representando um marco na abordagem terapêutica desta patologia.[46,56]

Caracterização e Mecanismo de Ação

O dupilumab constitui um anticorpo monoclonal totalmente humano, classificado como imunoglobulina G4 recombinante, pertencente à classe dos agentes biológicos. Representa o primeiro tratamento biológico direcionado aprovado para a DA moderada a grave em adultos, adolescentes e, mais recentemente, em crianças a partir dos seis meses de idade em determinadas jurisdições.[46,53,57,58]

O mecanismo de ação do dupilumab baseia-se no bloqueio específico da subunidade alfa do recetor da IL-4Rα, componente partilhado por dois complexos recetoriais distintos que medeiam a sinalização das citocinas IL-4 e IL-13, onde a subunidade IL-4Rα participa na formação de dois tipos de complexos recetoriais funcionalmente distintos:[46,51,59,60,61,62]

- Recetor Tipo I (IL-4Rα/γc): Constituído pela cadeia IL-4Rα e pela cadeia gama comum, este recetor liga exclusivamente IL-4 e expressa-se predominantemente em células hematopoiéticas, incluindo linfócitos T, basófilos e mastócitos.[59,62,63]
- Recetor Tipo II (IL-4Rα/IL-13Rα1): Formado pela cadeia IL-4Rα e pela cadeia IL-13Rα1, este complexo possui capacidade de ligação tanto para IL-4 como para IL-13. A sua distribuição celular é mais abrangente, incluindo células hematopoiéticas e não-hematopoiéticas como monócitos, fibroblastos, eosinófilos, linfócitos B ativados, células epiteliais, células caliciformes e células musculares lisas.[46,59,62]

A ligação do dupilumab à subunidade IL-4Rα partilhada impede a ativação de ambos os complexos recetoriais, resultando no bloqueio simultâneo das vias de sinalização da IL-4 e IL-13. Esta inibição de duas frentes é fundamental para a supressão eficaz da inflamação tipo 2, dado o papel complementar destas citocinas na patogénese da DA.[46,62]

Em condições fisiológicas, a ligação de IL-4 ou IL-13 aos seus recetores desencadeia uma cascata de sinalização intracelular que envolve a transfosforilação e ativação das Janus cinases JAK1, JAK3 e tirosinase quinase 2 associadas às subunidades recetoriais.[46,63] Esta ativação conduz à fosforilação do domínio citoplasmático do IL-4Rα e subsequente ativação de fatores de transcrição, predominantemente STAT6 e, secundariamente, STAT3.[56,62,64]

O bloqueio mediado pelo dupilumab interrompe esta cascata de sinalização ao nível do recetor, regulando negativamente (*downregulation*) a via JAK-STAT a jusante e, consequentemente, suprimindo a transcrição de genes envolvidos na resposta inflamatória tipo 2.[46,64] Esta modulação molecular traduz-se na inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias, normalização da função barreira epidérmica e redução da resposta imunitária Th2 característica da DA.

Indicação Terapêutica e Regime de Dosagem

O dupilumab está aprovado para o tratamento da DA moderada a grave em pacientes adultos e adolescentes (≥12 anos) candidatos a terapêutica sistémica, quando o controlo adequado não foi alcançado com tratamentos tópicos de prescrição ou quando estes não são recomendados.[60] A aprovação estende-se à população pediátrica a partir dos seis meses de idade, tanto pela FDA nos Estados Unidos, como pela EMA na Europa, com esquemas posológicos específicos ajustados ao peso para diferentes grupos etários.[58,60,64]

O regime posológico do dupilumab varia conforme a idade e peso corporal do paciente. Em adultos, administra-se uma dose de carga inicial de 600 mg (duas injeções subcutâneas de 300 mg) no primeiro dia, seguida de 300 mg em semanas alternadas. Nos adolescentes entre 12 e 17 anos com peso corporal igual ou superior a 60 kg, o esquema é idêntico ao dos adultos; para adolescentes com peso inferior a 60 kg, a dose inicial é de 400 mg (duas injeções de 200 mg), seguida de 200 mg quinzenalmente.[60]

O dupilumab pode ser utilizado em monoterapia ou em associação com corticosteroides tópicos, sendo que a terapêutica combinada demonstra melhoria superior dos sinais e sintomas comparativamente à monoterapia.[56] O tratamento é considerado de longo prazo, devendo avaliar-se a resposta terapêutica às 16 semanas. A descontinuação deve ser ponderada na ausência de resposta, embora alguns pacientes com resposta parcial inicial possam beneficiar da manutenção do tratamento além deste período. A durabilidade terapêutica permite retratamento eficaz em caso de necessidade de interrupção temporária.[60]

Eficácia Clínica

A eficácia do dupilumab no tratamento da DA moderada a grave foi robustamente demonstrada em ensaios clínicos de fase III (SOLO 1, SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS) e estudos de extensão em longo prazo, evidenciando melhorias significativas em parâmetros objetivos, sintomáticos e de qualidade de vida.[50,56,59]

Os estudos pivotais demonstraram melhorias substanciais nas métricas objetivas de gravidade da doença. Nos ensaios SOLO 1 e SOLO 2, realizados em regime de monoterapia com dupilumab 300 mg quinzenalmente, 36% a 38% dos pacientes alcançaram pontuação "*Investigator's Global Assessment"* de 0 ou 1 (pele limpa ou quase limpa) na semana 16, comparativamente a 9% a 10% no grupo placebo.[50,59] No estudo CHRONOS, que incluiu

corticosteroides tópicos concomitantes, 39% dos pacientes atingiram uma pontuação de 0 ou 1 *versus* 12% no placebo.[59]

A redução da gravidade medida pelo *Eczema Area and Severity Index* (EASI) revelou-se igualmente significativa, com 44% a 51% dos pacientes tratados alcançando EASI-75 (redução de 75% no score) na semana 16 nos estudos SOLO, comparado com 12% a 15% no placebo.[55,59,62] Dados do mundo real (*real-world data*) evidenciaram taxas ainda superiores, com 59,8% dos pacientes atingindo EASI-75 às 16 semanas.[61] A variação percentual média do EASI entre o *baseline* e a semana 16 situou-se entre 67% a 72% nos grupos tratados, contrastando com 31% a 38% no placebo.[50,61]

O dupilumab demonstrou eficácia marcada na melhoria de sintomas e qualidade de vida. A redução do prurido, sintoma cardinal da DA, manifestou-se precocemente, com melhorias significativas observadas já às quatro semanas de tratamento, mantendo-se sustentadas até à semana 16 conforme medido pela Escala Numérica de Avaliação.[46,59]

A qualidade de vida relacionada com a saúde, avaliada pelo Índice de Qualidade de Vida Dermatológica e pela Medida de Eczema Orientada ao Paciente, apresentou melhorias significativas, incluindo impacto positivo no sono.[56,59,65] Adicionalmente, observou-se redução dos sintomas de ansiedade e depressão medidos pela Escala de Depressão e Ansiedade Hospitalar, particularmente pronunciada em pacientes com início precoce da doença.[46,59,60]

O mecanismo de ação do dupilumab traduz-se em alterações moleculares mensuráveis. O tratamento associou-se a decréscimos nas concentrações de biomarcadores de imunidade tipo 2, incluindo a Quimiocina Reguladora da Atividade do Timo, a imunoglobulina E total sérica e alergénio-específica.[60,65]

A função da barreira cutânea evidenciou melhoria significativa, objetivada pela redução da Perda de Água Transepidérmica. Paralelamente, verificou-se restauração do microbioma cutâneo, com diminuição da abundância de *Staphylococcus aureus* e aumento da diversidade microbiana nas lesões, independentemente da resposta clínica.[46,57,58]

A eficácia em adolescentes (12-17 anos) com DA moderada a grave foi comprovada no estudo AD-1526, demonstrando manutenção do benefício clínico da semana 16 até à semana 52 em estudos de extensão.[64] Estudos de longo prazo evidenciaram eficácia sustentada e perfil de segurança aceitável até três anos em adultos, como demonstrado no estudo CHRONOS até à semana 52.[50,59,60]

Perfil de Segurança

O dupilumab demonstra um perfil de segurança globalmente satisfatório, com baixas taxas de descontinuação por eventos adversos (1,5% a 1,9% nos estudos de monoterapia).[46,60] As reações adversas mais frequentes consistem em manifestações locais no local de injeção, incluindo eritema, edema e prurido, reportadas em mais de 10% dos pacientes.[60] As complicações oculares constituem as reações adversas mais significativas, particularmente a conjuntivite, que ocorre com maior incidência em doentes com DA comparativamente a outras indicações.[46,55] A maioria dos casos é resolvida sem grandes complicações, embora casos refratários requeiram avaliação oftalmológica especializada. Outras reações frequentes incluem herpes oral, eosinofilia, cefaleia e blefarite.[46,60]

Conclusão:

Do ponto de vista farmacêutico, o conhecimento detalhado sobre o dupilumab torna-se essencial para a prática contemporânea, tanto em contexto comunitário como hospitalar. A observação de utentes com DA severa na Farmácia d'Arrábida, cujas opções terapêuticas convencionais se encontravam esgotadas, evidenciou a necessidade de familiarização com estas terapêuticas inovadoras.

Tema 2 – Cirurgia Bariátrica: Cuidados Pré- e Pós-Cirúrgicos

Introdução:

De acordo com o Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física de 2015-2016, denota-se uma prevalência de obesidade ponderada para a população portuguesa de 22,3% (24,3% para o sexo feminino e 20,1% para o sexo masculino) e uma prevalência de 34,8% para a pré-obesidade, a nível nacional.[66] Num contexto de farmácia comunitária, para além da educação dos utentes para prevenção, também se deve estar apto para aconselhar consoante o estado de tratamento para a obesidade, visto esta própria ser uma doença crónica que acresce o risco de condições como a diabetes mellitus tipo 2, a dislipidemia e a apneia do sono, entre outras comorbilidades.[67]

Entre as várias linhas de tratamento, destacam-se os procedimentos bariátricos como uma solução cirúrgica, em doentes selecionados que não apresentem melhoria com adaptação do estilo de vida. Aqui, o aconselhamento farmacêutico permite ao utente esclarecer quaisquer dúvidas sobre este tipo de operação, a relação risco-benefício e perceber os cuidados a ter antes e depois do procedimento.

Revisão dos Procedimentos Bariátricos:

Em 2021, foram realizados 598,834 procedimentos bariátricos cirúrgicos, à escala mundial, segundo a *International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders* [68] e prevê-se o aumento deste número como resposta à tendência de aumento da prevalência da obesidade.[69]

O campo da Cirurgia Bariátrica e Metabólica tem sofrido um rápido crescimento nos últimos 25 anos, caracterizado por melhorias nos resultados clínicos e uma redução drástica dos riscos associados. Esta evolução reflete não apenas os avanços técnicos e tecnológicos na área cirúrgica, mas também uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da obesidade e das suas comorbilidades associadas.

As recomendações para a CBM sofreram modificações significativas ao longo das últimas décadas. As diretrizes estabelecidas em 1991 pelo *National Institutes of Health* recomendavam a intervenção cirúrgica para pacientes com Índice de Massa Corporal (IMC)

igual ou superior a 40 kg/m², ou IMC igual ou superior a 35 kg/m² na presença de comorbilidades associadas à obesidade.[67,69]

Contudo, as diretrizes mais recentes de 2022, publicadas conjuntamente pela *American Society for Metabolic and Bariatric Surgery* e pela *International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders*, reduziram significativamente estes limiares. As novas recomendações estabelecem que a CBM deve ser considerada para indivíduos com IMC igual ou superior a 35 kg/m² independentemente da presença de comorbilidades, e para aqueles com IMC entre 30-34,9 kg/m² quando apresentam doenças metabólicas ou comorbilidades relacionadas com a obesidade. Esta alteração reflete uma abordagem mais precoce e preventiva no tratamento da obesidade e das suas complicações.[70,71]

Os procedimentos bariátricos são classificados de acordo com o seu princípio funcional em três categorias: restritivos, malabsortivos ou uma combinação de ambos. O objetivo fundamental destes procedimentos consiste na redução da ingestão calórica e/ou na alteração da absorção de nutrientes, promovendo assim a perda ponderal sustentada e a melhoria das comorbilidades associadas.[72,73]

Técnicas Cirúrgicas

Existem diversas técnicas cirúrgicas estabelecidas na prática bariátrica, cada uma com características e indicações específicas:

Gastrectomia em *Sleeve*: O procedimento mais comum mundialmente, removendo aproximadamente 80% do estômago para criar uma estrutura cilíndrica restritiva ou "manga". Além da redução da capacidade gástrica, diminui a produção de grelina, reduzindo a sensação de fome.[71,72,74]

***Bypass* Gástrico em *Roux-en-Y*:** O *bypass* gástrico em *Roux-en-Y*, ou Y de Roux, constitui o segundo procedimento mais comum na prática bariátrica. Trata-se de um procedimento híbrido que incorpora tanto componentes restritivos como malabsortivos. A técnica envolve a criação de uma pequena bolsa gástrica (15-30 ml) que é anastomosada diretamente a uma ansa do intestino delgado, separando uma porção significativa do estômago, todo o duodeno e parte do jejuno proximal do trânsito alimentar.

***Bypass* Gástrico de Uma Anastomose:** O *bypass* gástrico de uma anastomose, também conhecido como *mini-bypass* gástrico, variante simplificada do Y de Roux, requer

apenas uma anastomose entre a bolsa gástrica e intestino delgado, mantendo os benefícios com menor complexidade cirúrgica.

Derivação Biliopancreática com ou sem *Duodenal Switch*: Técnicas mais malabsortivas disponíveis, criando um desvio significativo do intestino delgado com absorção muito reduzida de nutrientes, particularmente de gorduras e proteínas. A variante com *duodenal switch* preserva o piloro e uma pequena porção do duodeno, oferecendo algumas vantagens funcionais em relação à técnica clássica.

Banda Gástrica Ajustável: Anteriormente popular, envolve banda inflável na porção gástrica superior. Atualmente em desuso devido à elevada incidência de complicações tardias, necessidade frequente de reintervenções e eficácia limitada na manutenção ponderal.

Preparação Pré-Cirúrgica:

Durante a preparação pré-cirúrgica avalia-se um conjunto abrangente e multidisciplinar de parâmetros, como o historial médico, análises laboratoriais, perfil psicológico e exame físico. Estes fatores todos contribuem para constatar a elegibilidade do paciente (evitando complicações pós-cirúrgicas debilitantes), assim como a prontidão do mesmo para as adaptações tipicamente exigentes, necessárias após o procedimento.[69,71]

Gestão Psicológica

A nível psicológico, uma revisão da condição mental permite prevenir riscos de carácter psiquiátrico. Um diagnóstico prévio de compulsão alimentar ou depressão não implica necessariamente uma desqualificação para operar, no entanto vários traços psicológicos contribuem para o aumento de peso, como a ansiedade, baixa autoestima e falta de uma rede de suporte.[75] Outra preocupação de extrema seriedade é o risco de automutilação e suicídio, que pode aumentar após a cirurgia bariátrica.[76] Este pode ser diminuído pela identificação precoce de predisposições psicológicas e pela oferta de intervenções especializadas.

Gestão Dietética

A implementação de uma dieta pré-cirúrgica assume um papel fundamental na otimização do estado nutricional do paciente e na minimização de riscos cirúrgicos. É um consenso que na comunidade cirúrgica e farmacêutica a perda de peso pré-operatória

facilita a execução técnica da cirurgia bariátrica, reduzindo o risco, complicações e o tempo de internamento hospitalar.[69,77] A redução pré-cirúrgica do volume hepático desempenha um papel essencial na melhoria da precisão técnica durante a cirurgia bariátrica. Uma grande parte dos pacientes com obesidade grave (aproximadamente 85-90%) enfrenta doença hepática esteatósica associada a disfunção metabólica, o que resulta em hepatomegália.[71,77,78] A diminuição do volume hepático, associada à redução de gordura intra-hepática, visceral e da espessura da parede abdominal, contribui para a diminuição de complicações perioperatórias, como hemorragia, fugas anastomóticas ou úlceras.[78]

Para além destas vantagens, a gestão dietética pré-cirúrgica pode ainda promover uma maior perda de peso após a cirurgia e preparar os pacientes para as mudanças nutricionais esperadas. Outros benefícios incluem a melhoria do controlo da glicemia, da pressão arterial, do perfil lipídico e da composição corporal. Uma redução de 10% do peso inicial está relacionada com a diminuição da apneia do sono, riscos cardiovasculares e tromboembólicos, inflamação e níveis de glicose no sangue.[77]

As opções hipoenergéticas mais comumente recomendadas incluem dietas entre 800 e 1200 kcal/dia, e dietas de muito baixo aporte calórico, que fornecem entre 500 e 800 kcal/dia. A composição de macronutrientes normalmente inclui glícidos em quantidades moderadas (uma proporção de menos de 40% do valor energético total), pelo menos 20% de proteínas e menos de 30-35% em lípidos.[77,78] Como efeito colateral, podem causar maior perda de massa muscular, queda de cabelo, cálculos biliares, desequilíbrios eletrolíticos e cãibras musculares, exigindo uma supervisão médica rigorosa. As dietas de 800-1200 kcal/dia tendem a ser mais bem toleradas e conseguem alcançar reduções semelhantes no volume hepático.[78]

Outras abordagens dietéticas englobam regimes líquidos ricos em proteínas para preservar a massa muscular e dietas cetogénicas de baixo conteúdo calórico, que limitam os hidratos de carbono a menos de 20 a 30 gramas por dia, enquanto aumentam a proporção de gordura. Esta última demonstrou vantagens na perda de peso, manutenção da massa muscular, controlo glicémico, perfil lipídico e redução de complicações cirúrgicas, além de suprimir o apetite e melhorar o humor. Contudo, a sua segurança a longo prazo necessita de mais investigação. Além disso, a dieta mediterrânica pode ser utilizada para diminuir o volume hepático e a gordura visceral, preservar a massa muscular e promover o consumo de frutas e vegetais, enquanto desencoraja alimentos processados e bebidas

açucaradas.[77,78]

Estudos apontam para um tempo mínimo de 2 a 4 semanas, para a dieta pré-cirúrgica ser eficaz. Contudo, não deverá exceder os 3 meses, sob o risco de comprometer a recuperação da cirurgia, devido a induzir estados catabólicos.[77,78]

Gestão Cardiorrespiratória

A avaliação cardiovascular pré-cirúrgica constitui um elemento crítico na estratificação do risco anestésico. A identificação de condições de alto risco, incluindo enfarte do miocárdio recente, angina instável, insuficiência cardíaca descompensada, arritmias de alto grau ou doença valvular hemodinamicamente significativa, exige referenciação cardiológica especializada para otimização pré-cirúrgica.[70,74] Contudo, mesmo na presença de doença cardiovascular significativa, a cirurgia bariátrica deve ser considerada, dado o perfil de segurança favorável e os benefícios cardiovasculares substanciais demonstrados.[71] A avaliação da hipertensão é um componente padrão da avaliação pré-cirúrgica.[75]

A apneia obstrutiva do sono, altamente prevalente na obesidade mórbida, aumenta significativamente o risco de complicações perioperatórias.[69,71] O rastreio através dos critérios STOP-BANG deve ser sistemático, com confirmação diagnóstica por polissonografia em doentes de alto risco. A evidência meta-analítica associa a apneia do sono a maior incidência de fibrilhação auricular e hipoxemia.[69]

A otimização perioperatória inclui ventilação por *Continuous Positive Airway Pressure* em casos moderados a graves, vigilância respiratória intensificada e protocolos de analgesia multimodal para reduzir o uso de opioides. Casos graves ou com suspeita de síndrome de hipoventilação por obesidade requerem referenciação pneumológica especializada.[69,71]

Gestão Glicémica

A avaliação pré-cirúrgica de doentes diabéticos deve incluir controlo glicémico e adequação terapêutica, com determinação rotineira de glicemia e hemoglobina glicada.[67,74] A cirurgia bariátrica demonstra superioridade ao tratamento médico no controlo glicémico, com taxas de remissão 14 vezes superiores e reduções de hemoglobina glicada de 1,4%.[67] Os benefícios incluem melhoria do perfil lipídico (redução de triglicerídeos, aumento de *high-density lipoprotein*) e diminuição das complicações microvasculares diabéticas.[74]

O hipotiroidismo subclínico constitui a endocrinopatia mais prevalente na obesidade de grau 3 ou obesidade mórbida.[72] A cirurgia bariátrica promove reduções significativas da *Thyroid-Stimulating Hormone* correlacionadas com a perda ponderal, com resolução completa do hipotiroidismo subclínico e potencial redução das necessidades de levotiroxina.

<u>Considerações Farmacológicas e Suplementação Nutricional Pré-Cirúrgica:</u>

Os análogos do GLP-1, incluindo liraglutido, dulaglutido, semaglutido e tirzepatida, utilizados no tratamento da obesidade, requerem descontinuação temporária no período pré-cirúrgico. A literatura recomenda a suspensão destes fármacos com uma antecedência mínima de duas semanas relativamente ao procedimento cirúrgico. Esta medida preventiva fundamenta-se na necessidade de minimizar os efeitos adversos gastroenterológicos característicos desta classe terapêutica, nomeadamente distensão abdominal, vómitos, náuseas e atraso do esvaziamento gástrico.[78]

A contraceção hormonal combinada com componente estrogénico exige descontinuação no período pré-cirúrgico, sendo recomendada a suspensão entre três a quatro semanas antes do procedimento cirúrgico.[71,79] Esta medida visa a redução significativa do risco tromboembólico venoso, complicação potencialmente grave no contexto perioperatório. De forma análoga, a terapêutica hormonal substitutiva deve igualmente ser interrompida dentro do mesmo período temporal.[71]

Face à necessidade de suspensão da contraceção oral, torna-se imperativo o aconselhamento sobre métodos contracetivos alternativos, privilegiando-se as opções de longa duração reversível, designadamente os sistemas intrauterinos e os implantes subcutâneos. A implementação destes métodos no período pré-cirúrgico reveste-se de particular importância, considerando que as alterações anatómicas e fisiológicas decorrentes da cirurgia bariátrica podem comprometer significativamente a absorção e biodisponibilidade dos contracetivos orais no pós-cirúrgico. [73,79,80]

A tromboprofilaxia assume particular relevância na CBM, uma vez que a obesidade está associada a um risco acrescido de tromboembolismo venoso. Apesar da importância clínica, não existe consenso definitivo sobre a dosagem e duração ideais da anticoagulação, sendo fornecida apenas uma recomendação condicional para utilização de dose alta ou padrão de heparina de baixo peso molecular.[69] Meta-análises comparativas não

demonstraram diferenças significativas entre regimes posológicos no que concerne à incidência de trombose venosa profunda ou episódios hemorrágicos, embora a evidência apresente certeza moderada a baixa devido à imprecisão dos dados.[69]

A CBM altera significativamente a farmacocinética dos anticoagulantes orais. Os antagonistas da vitamina K, como a varfarina, absorvidos no intestino proximal, requerem ajustes posológicos pós-cirúrgicos com monitorização intensificada do INR, observando-se inicialmente redução das necessidades com posterior normalização ao longo dos meses.[69,79] Os anticoagulantes orais diretos apresentam desafios particulares devido à alteração da sua farmacocinética prevista. A absorção pode ser comprometida, especialmente em procedimentos que modificam o trato gastrointestinal como o *bypass* gástrico.[79] O rivaroxabano merece atenção especial pela sua absorção não-linear dependente de alimentos.[80] Face ao risco de absorção reduzida, os antagonistas da vitamina K constituem a alternativa preferencial aos anticoagulantes orais diretos pela facilidade de monitorização.[79,80]

A avaliação sistemática do perfil nutricional constitui um componente fundamental da preparação cirúrgica, devendo incluir o rastreio de deficiências em micronutrientes essenciais, nomeadamente ferro, cobalamina (vitamina B12), folato, cobre e colecalciferol (vitamina D). A identificação de carências nutricionais no período pré-cirúrgico exige correção terapêutica adequada antes da realização do procedimento, particularmente considerando que técnicas com componente malabsortivo, como a derivação biliopancreática, potenciam significativamente o risco de deficiências nutricionais severas no pós-cirúrgico.[77,78]

A suplementação multivitamínica preventiva é recomendada universalmente, privilegiando formulações otimizadas: citrato de cálcio (melhor biodisponibilidade), vitamina D3 *versus* D2, e dosagem controlada de vitamina A em mulheres férteis (risco teratogénico). Atenção especial deve ser dispensada aos pacientes submetidos a dietas de muito baixo valor energético pré-cirúrgicas, que requerem suplementação adicional devido à inadequação nutricional destas dietas. A suplementação deve manter-se continuamente no pós-cirúrgico.[77,78]

Protocolos de suplementação específicos incluem: colecalciferol com doses de manutenção de aproximadamente 1000 UI/dia para manter níveis séricos superiores a 50 nmol/L, sendo a deficiência de vitamina D altamente prevalente nesta população.[78] A

suplementação com folato deve respeitar dosagens diferenciadas: 400 µg/dia para mulheres saudáveis em idade reprodutiva desde a pré-conceção até à 12ª semana gestacional, aumentando para 5 mg/dia em mulheres com obesidade ou *diabetes mellitus*.[77,78] É fundamental que os níveis de cobalamina sejam verificados e corrigidos antes do início da suplementação com folato, uma vez que doses superiores a 1000 µg/dia de folato podem mascarar deficiências de vitamina B12. O rastreio de ferro, zinco e cobre deve ser sistematicamente realizado, com correção terapêutica das deficiências identificadas.[77,78]

A incorporação pré-cirúrgica de ácidos gordos ómega-3 (2 g/dia durante 4 semanas) demonstra benefícios na redução da esteatose hepática e melhoria dos marcadores de lesão hepatocelular, constituindo uma estratégia adjuvante valiosa na otimização do risco cirúrgico.[78]

Seguimento Nutricional Pós-Cirúrgico:

A reabilitação nutricional pós-cirúrgica segue um protocolo estruturado de progressão gradual da consistência, textura e volume alimentar ao longo de 1 a 3 meses, ajustado à tolerância individual do doente.[78]

Fase Líquida (até 3 semanas): Nas primeiras 24 horas, a alimentação restringe-se a líquidos claros (água e infusões sem açúcar) em volumes de 30-60 mL, com máximo de 125 mL por refeição. A progressão inclui líquidos completos como sopas trituradas com proteína animal, sumos sem açúcar e laticínios magros, com volume máximo de 180 mL por refeição. A adequação proteica deve ser assegurada através da dieta e suplementação quando necessário.

Fase Pastosa (duração de 3 semanas adicionais): Visa o treino da mastigação através de preparações macias e húmidas (purés, cremes) com baixo teor lipídico e elevado valor proteico. Os doentes devem mastigar adequadamente cada porção (10-15 vezes), com volumes entre 150-200 g/mL por refeição.

Fase Sólida (a partir da 7ª semana): Evolução gradual para consistência normal com volumes até 400 g por refeição, privilegiando alimentos proteicos preparados através de métodos que mantenham humidade (caldeiradas, estufados).

Recomendações Fundamentais: A separação temporal entre sólidos e líquidos (15-30 minutos) é obrigatória, com hidratação mínima de 1000-1500 mL/dia através de água

ou infusões.[77,79] As refeições devem decorrer lentamente (mínimo 20 minutos), cessando à primeira sensação de saciedade. São contraindicadas bebidas gaseificadas, álcool, sumos processados, bebidas com cafeína, açúcares simples e alimentos hiperlipídicos.[77,79]

A suplementação preventiva constitui um requisito obrigatório no seguimento pós-cirúrgico para prevenir deficiências graves decorrentes das alterações anatómicas e fisiológicas cirúrgicas. A suplementação de cálcio deve atingir 1200-2400 mg/dia, privilegiando a forma de citrato pela superior biodisponibilidade, e a suplementação de Vitamina D deve ser de 3000 UI/dia até que os níveis séricos atinjam > 30 ng/mL.[77,81] A vitamina B12 requer atenção particular devido à redução do ácido gástrico que compromete a sua absorção, podendo resultar em anemia megaloblástica e lesões neurológicas irreversíveis.[77] O ferro, constituindo a deficiência mais prevalente nesta população, manifesta-se através de anemia e fadiga, exigindo monitorização sistemática. Deve-se separar a toma de cálcio do multivitamínico (que deve conter ferro) por um período superior a 2 horas.[77,81] A tiamina deve ser suplementada com doses mínimas de 12 mg/dia, preferencialmente 50 mg/dia, sendo crucial, em situações de vómitos prolongados, administrar tiamina imediatamente antes de qualquer aporte de glicose, para prevenir o desenvolvimento de encefalopatia de Wernicke.[81]

O sucesso a longo prazo requer modificações comportamentais sustentadas, incluindo aconselhamento nutricional contínuo e atividade física regular (mínimo 150 minutos semanais de exercício moderado) para preservação da massa magra e prevenção do ganho ponderal.[77] A progressão dietética deve evitar manutenção prolongada de consistências líquidas que proporcionam menor saciedade.[77]

Gestão Farmacológica Pós-Cirúrgica

A cirurgia bariátrica altera significativamente o perfil farmacocinético dos medicamentos orais, com concentrações máximas mais precoces e elevadas, exigindo adaptações na administração e monitorização terapêutica.[79,80]

Durante as primeiras 3-8 semanas, os medicamentos devem ser administrados em forma triturada, líquida ou através da abertura de cápsulas quando apropriado. As formulações líquidas requerem atenção pelo conteúdo em açúcares que podem desencadear síndrome de *dumping*.[79,80] As formulações de libertação imediata são preferíveis às de libertação controlada, embora estas não sejam universalmente contraindicadas desde que monitorizadas.[79]

Prevenção de Complicações: Os inibidores da bomba de protões são obrigatórios por mínimo de 30 dias em procedimentos de *bypass* para prevenção de úlceras marginais.[69,71,80] O ácido ursodesoxicólico pode ser considerado durante a perda ponderal para prevenção de litíase biliar.[69]

Contraindicações e Precauções: Os anti-inflamatórios não esteroides são contraindicados nos primeiros 6 meses devido ao risco de úlceras anastomóticas. Os anticoagulantes orais diretos devem ser evitados pela absorção comprometida, privilegiando antagonistas da vitamina K com monitorização do *International Normalized Ratio*. A varfarina requer redução posológica superior a 20% com vigilância rigorosa.[79,80]

Ajustes Específicos: Os antidiabéticos com risco hipoglicémico devem ser descontinuados imediatamente, com ajuste das doses de insulina e possível redução da metformina.[79] Os antidepressivos requerem monitorização pela redução das concentrações séricas, especialmente nos primeiros 6 meses.[79,80] Para antibióticos, os macrólidos devem ser evitados pela redução de exposição de 30-40%, enquanto beta-lactâmicos e fluoroquinolonas podem necessitar doses no limite superior.[80] A gravidez deve ser diferida por 12-18 meses pós-cirurgia para prevenir deficiências nutricionais gestacionais, recomendando-se contraceção reversível de longa duração pré-cirúrgica devido à redução da biodisponibilidade dos contracetivos orais.[69,79,80]

Conclusão:

A CBM constitui uma intervenção terapêutica eficaz no tratamento da obesidade grave e das suas comorbilidades associadas. A abordagem farmacêutica assume particular relevância tanto na fase pré-cirúrgica, mediante a otimização do estado nutricional e metabólico do doente, como no período pós-cirúrgico, através da monitorização de défices nutricionais e ajustes posológicos necessários. Na farmácia comunitária, o acompanhamento farmacoterapêutico contínuo revela-se essencial para garantir a adesão à suplementação vitamínica e mineral, prevenir interações medicamentosas e promover o sucesso terapêutico a longo prazo.

Conclusão global

Considero que o estágio curricular foi determinante nesta etapa da minha formação profissional, possibilitando a consolidação de conhecimentos teóricos e técnico-científicos e integração dos mesmos na prática clínica. Ofereceu-me uma oportunidade importante de enriquecimento pessoal e profissional, contribuindo para a minha preparação para o desempenho profissional futuro da atividade de farmacêutica.

Após estes 6 meses de estágio, compreendo a vastidão do papel do farmacêutico nos cuidados de saúde e o potencial testemunhado no contexto internacional. A renovação da medicação crónica, a revisão e otimização da medicação e a manipulação são exemplos da integração do farmacêutico no espaço hospitalar, demonstrando o seu contributo essencial para a segurança e eficácia dos tratamentos.

No meu estágio em Farmácia Comunitária, destacou-se a dimensão de uma comunicação clara e cuidada, com linguagem adequada, adaptada a cada utente, e a necessidade de promover literacia em saúde, capacitando a população para uma maior instrução no âmbito da saúde e bem-estar.

As atividades e os temas abordados promoveram a reflexão crítica proporcionaram-me conhecimentos fulcrais para o meu desenvolvimento enquanto profissional. O período de estágio revelou-se vital para a consolidar o meu interesse por áreas específicas, tais como a nutrição e a cosmetologia, sublinhando a versatilidade do papel farmacêutico no contexto comunitário.

Em suma, a minha jornada na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto instaurou-me os alicerces para a construção da minha identidade profissional, sedimentando as minhas áreas de interesse e preparando-me adequadamente para quaisquer desafios vindouros.

Bibliografia

1. Ordem dos Farmacêuticos Secção Regional Norte. Ordem dos Farmacêuticos Norte propõe reflexão sobre o uso do iodeto de potássio [Internet]. Porto: OFNorte; 2022 Mar 08 [citado 2025 Nov 18]. Disponível em: [https://www.ofnorte.pt/ordem-dos-farmaceuticos-norte-propoe-reflexao-sobre-o-uso-do-iodeto-de-potassio/]
2. da Silva Lopes JP, Barbosa J, Dinis-Oliveira RJ. Clinical and forensic aspects of potassium iodide: Suddenly in high demand across Europe due to fears of radiation poisoning from a nuclear attack in Ukraine. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2024;135(3):250-70.
3. Reiners C, Schneider R. Potassium iodide (KI) to block the thyroid from exposure to I-131: current questions and answers to be discussed. Radiat Environ Biophys. 2013;52(2):189-93.
4. Aaseth J, Nurchi VM, Andersen O. Medical Therapy of Patients Contaminated with Radioactive Cesium or Iodine. Biomolecules. 2019;9(12).
5. Iglesias ML, Schmidt A, Ghuzlan AA, Lacroix L, Vathaire F, Chevillard S, et al. Radiation exposure and thyroid cancer: a review. Arch Endocrinol Metab. 2017;61(2):180-7.
6. Iodine thyroid blocking: guidelines for use in planning for and responding to radiological and nuclear emergencies. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
7. Slovak Nuclear Regulatory Authority. Second International Workshop on the Indemnification of Nuclear Damage: National Emergency Organisation in the Slovak Republic [Information Note]. Legal Service of the Slovak Nuclear Regulatory Authority; 2005 Jan.
8. Aaseth J, Nurchi VM, Andersen O. Medical Therapy of Patients Contaminated with Radioactive Cesium or Iodine. Biomolecules. 2019;9(12).
9. Herrero-Beaumont G, Martínez Calatrava MJ, Castañeda S. Abatacept mechanism of action: concordance with its clinical profile. Reumatol Clin. 2012;8(2):78-83.
10. European Medicines Agency. Orencia 250 mg powder for concentrate for solution for infusion: Summary of Product Characteristics [Internet] available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orencia-epar-product-information_en.pdf]
11. Blair HA, Deeks ED. Abatacept: A Review in Rheumatoid Arthritis. Drugs. 2017;77(11):1221-33.
12. Liu M, Yu Y, Hu S. A review on applications of abatacept in systemic rheumatic diseases. Int Immunopharmacol. 2021;96:107612.

13. Czepiel J, Dróżdż M, Pituch H, Kuijper EJ, Perucki W, Mielimonka A, et al. Clostridium difficile infection: review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019;38(7):1211-21.
14. Kordus SL, Thomas AK, Lacy DB. Clostridioides difficile toxins: mechanisms of action and antitoxin therapeutics. Nat Rev Microbiol. 2022;20(5):285-98.
15. Buddle JE, Fagan RP. Pathogenicity and virulence of Clostridioides difficile. Virulence. 2023;14(1):2150452.
16. Markovska R, Dimitrov G, Gergova R, Boyanova L. Clostridioides difficile, a New "Superbug". Microorganisms. 2023;11(4).
17. Bruniera FR, Ferreira FM, Saviolli LR, Bacci MR, Feder D, da Luz Gonçalves Pedreira M, et al. The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015;19(4):694-700.
18. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of Clostridioides difficile Infection in Adults. Clin Infect Dis. 2021;73(5):e1029-e44.
19. Darvin ME, Lademann J, von Hagen J, Lohan SB, Kolmar H, Meinke MC, et al. Carotenoids in Human SkinIn Vivo: Antioxidant and Photo-Protectant Role against External and Internal Stressors. Antioxidants (Basel). 2022;11(8).
20. Hartmann D, Valenzuela F. Sunproofing from within: A deep dive into oral photoprotection strategies in dermatology. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2024;40(4):e12985.
21. McCarty MF, Benzvi C, Vojdani A, Lerner A. Nutraceutical strategies for alleviation of UVB phototoxicity. Exp Dermatol. 2023;32(6):722-30.
22. Segars K, McCarver V, Miller RA. Dermatologic Applications of Polypodium leucotomos: A Literature Review. J Clin Aesthet Dermatol. 2021;14(2):50-60.
23. Pourang A, Dourra M, Ezekwe N, Kohli I, Hamzavi I, Lim HW. The potential effect of Polypodium leucotomos extract on ultraviolet- and visible light-induced photoaging. Photochemical & Photobiological Sciences. 2021;20(9):1229-38.
24. Flieger J, Raszewska-Famielec M, Radzikowska-Büchner E, Flieger W. Skin Protection by Carotenoid Pigments. International Journal of Molecular Sciences. 2024;25(3):1431.
25. Rodríguez-Luna A, Zamarrón A, Juarranz Á, González S. Clinical Applications of Polypodium leucotomos (Fernblock®): An Update. Life. 2023;13(7):1513.

26. Krutmann J, Schalka S, Watson REB, Wei L, Morita A. Daily photoprotection to prevent photoaging. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2021;37(6):482-9.
27. Garcia-Mouronte E, Pérez-González LA, Naharro-Rodriguez J, Fernández Guarino M. Understanding Active Photoprotection: DNA-Repair Enzymes and Antioxidants. Life. 2024;14(7):822.
28. Hyeraci M, Papanikolau ES, Grimaldi M, Ricci F, Pallotta S, Monetta R, et al. Systemic Photoprotection in Melanoma and Non-Melanoma Skin Cancer. Biomolecules. 2023;13(7):1067.
29. Marcílio Cândido T, Bueno Ariede M, Vieira Lima F, de Souza Guedes L, Robles Velasco MV, Rolim Baby A, et al. Dietary Supplements and the Skin: Focus on Photoprotection and Antioxidant Activity—A Review. Nutrients. 2022;14(6):1248.
30. European Medicines Agency. Losec (omeprazole): Annex III - Summary of Product Characteristics [Internet]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/losec-article-30-referrals-annex-iii_en.pdf]
31. Guzman-Prado Y, Vita R, Samson O. Concomitant Use of Levothyroxine and Proton Pump Inhibitors in Patients with Primary Hypothyroidism: a Systematic Review. J Gen Intern Med. 2021;36(6):1726-33.
32. INFARMED. Eutirox [levotiroxina sódica] 25-200 microgramas comprimidos: Resumo das Características do Medicamento [Internet]. Lisboa: INFARMED; 2025 [citado 18 nov 2025]. Disponível em: [https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml]
33. Skelin M, Lucijanić T, Amidžić Klarić D, Rešić A, Bakula M, Liberati-Čizmek AM, et al. Factors Affecting Gastrointestinal Absorption of Levothyroxine: A Review. Clin Ther. 2017;39(2):378-403.
34. Ianiro G, Mangiola F, Di Rienzo TA, Bibbò S, Franceschi F, Greco AV, et al. Levothyroxine absorption in health and disease, and new therapeutic perspectives. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014;18(4):451-6.
35. Rizzo LFL, Mana DL, Serra HA. Drug-induced hypothyroidism. Medicina (B Aires). 2017;77(5):394-404.
36. Sachmechi I, Reich DM, Aninyei M, Wibowo F, Gupta G, Kim PJ. Effect of proton pump inhibitors on serum thyroid-stimulating hormone level in euthyroid patients treated with levothyroxine for hypothyroidism. Endocr Pract. 2007;13(4):345-9.

37. Liu H, Lu M, Hu J, Fu G, Feng Q, Sun S, et al. Medications and Food Interfering with the Bioavailability of Levothyroxine: A Systematic Review. Ther Clin Risk Manag. 2023;19:503-23.
38. Katzung's basic & clinical pharmacology. 16th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2021. ISBN: 9781260463309
39. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025;48(1 Suppl 1):S27-s49.
40. Eliaschewitz FG, Canani LH. Advances in GLP-1 treatment: focus on oral semaglutide. Diabetol Metab Syndr. 2021;13(1):99.
41. Smits MM, Van Raalte DH. Safety of Semaglutide. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:645563.
42. Meier JJ. Efficacy of Semaglutide in a Subcutaneous and an Oral Formulation. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:645617.
43. Salvador R, Moutinho CG, Sousa C, Vinha AF, Carvalho M, Matos C. Semaglutide as a GLP-1 Agonist: A Breakthrough in Obesity Treatment. Pharmaceuticals (Basel). 2025;18(3).
44. Aroda VR, Blonde L, Pratley RE. A new era for oral peptides: SNAC and the development of oral semaglutide for the treatment of type 2 diabetes. Rev Endocr Metab Disord. 2022;23(5):979-94.
45. Lewis AL, McEntee N, Holland J, Patel A. Development and approval of rybelsus (oral semaglutide): ushering in a new era in peptide delivery. Drug Deliv Transl Res. 2022;12(1):1-6.
46. Wang M, Gao XH, Zhang L. A Review of Dupilumab in the Treatment of Atopic Dermatitis in Infants and Children. Drug Des Devel Ther. 2024;18:941-51.
47. Torres T, Ferreira EO, Gonçalo M, Mendes-Bastos P, Selores M, Filipe P. Update on Atopic Dermatitis. Acta Med Port. 2019;32(9):606-13.
48. Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. Allergy Asthma Proc. 2019;40(2):84-92.
49. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2020;101(10):590-8.
50. Rodrigues MA, Nogueira M, Torres T. Dupilumab for atopic dermatitis: evidence to date. G Ital Dermatol Venereol. 2019;154(6):696-713.
51. Chu DK, Schneider L, Asiniwasis RN, Boguniewicz M, De Benedetto A, Ellison K, et al. Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and

Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE- and Institute of Medicine-based recommendations. Ann Allergy Asthma Immunol. 2024;132(3):274-312.

52. Ramírez-Marín HA, Silverberg JI. Differences between pediatric and adult atopic dermatitis. Pediatr Dermatol. 2022;39(3):345-53.
53. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. Int J Mol Sci. 2021;22(8).
54. Edslev SM, Agner T, Andersen PS. Skin Microbiome in Atopic Dermatitis. Acta Derm Venereol. 2020;100(12):adv00164.
55. Gooderham MJ, Hong HC, Eshtiaghi P, Papp KA. Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2018;78(3 Suppl 1):S28-s36.
56. Seegräber M, Srour J, Walter A, Knop M, Wollenberg A. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. Expert Rev Clin Pharmacol. 2018;11(5):467-74.
57. Neagu N, Dianzani C, Avallone G, Dell'Aquila C, Morariu SH, Zalaudek I, et al. Dupilumab ocular side effects in patients with atopic dermatitis: a systematic review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022;36(6):820-35.
58. Olbrich H, Sadik CD, Ludwig RJ, Thaçi D, Boch K. Dupilumab in Inflammatory Skin Diseases: A Systematic Review. Biomolecules. 2023;13(4).
59. McCann MR, Kosloski MP, Xu C, Davis JD, Kamal MA. Dupilumab: Mechanism of action, clinical, and translational science. Clin Transl Sci. 2024;17(8):e13899.
60. European Medicines Agency. *Dupixent (dupilumab): Resumo das Características do Medicamento*. EMA; atualizado em abril de 2025 [citado 2025 Nov 19]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_pt.pdf]
61. Camela E, Giampetruzzi AR, De Pità O, Pallotta S, Russo F. Dupilumab in real-life settings: a review of adverse events and their pathogenesis. Expert Opin Drug Saf. 2024;23(4):439-47.
62. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. Clin Exp Allergy. 2020;50(1):5-14.
63. Muñoz-Bellido FJ, Moreno E, Dávila I. Dupilumab: A Review of Present Indications and Off-Label Uses. J Investig Allergol Clin Immunol. 2022;32(2):97-115.
64. Senner S, Seegräber M, Frey S, Kendziora B, Eicher L, Wollenberg A. Dupilumab for the treatment of adolescents with atopic dermatitis. Expert Rev Clin Immunol. 2020;16(7):641-50.

65. Ferreira S, Torres T. Dupilumab for the Treatment of Atopic Dermatitis. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed). 2018;109(3):230-40.
66. Lopes C, Torres D, Oliveira A, Severo M, Alarcão V, Guiomar S, et al. *Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física, IAN-AF 2015-2016: Relatório de resultados*. Porto: Universidade do Porto; 2017. Disponível em: [https://ian-af.up.pt/sites/default/files/IAN-AF%20Relat%C3%B3rio%20Resultados_0.pdf]
67. Arterburn DE, Telem DA, Kushner RF, Courcoulas AP. Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults: A Review. JAMA. 2020;324(9):879-87.
68. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Palma R, Kow L, Prager G, et al. IFSO Worldwide Survey 2020–2021: Current Trends for Bariatric and Metabolic Procedures. Obesity Surgery. 2024;34(4):1075-85.
69. Di Lorenzo N, Antoniou SA, Batterham RL, Busetto L, Godoroja D, Iossa A, et al. Clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) on bariatric surgery: update 2020 endorsed by IFSO-EC, EASO and ESPCOP. Surgical Endoscopy. 2020;34(6):2332-58.
70. Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, Aminian A, Angrisani L, Cohen RV, et al. 2022 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO): Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. Surgery for Obesity and Related Diseases. 2022;18(12):1345-56.
71. Hsu JL, Farrell TM. Updates in Bariatric Surgery. The American Surgeon™. 2024;90(5):925-33.
72. Babarinsa IA, Bashir M, AbdelRahman Ahmed H, Ahmed B, Konje JC. Bariatric surgery and reproduction-implications for gynecology and obstetrics. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2023;90:102382.
73. Alamri SH, Abdeen GN. Maternal Nutritional Status and Pregnancy Outcomes Post-bariatric Surgery. Obesity Surgery. 2022;32(4):1325-40.
74. Courcoulas AP, Daigle CR, Arterburn DE. Long term outcomes of metabolic/bariatric surgery in adults. BMJ. 2023;383:e071027.
75. Athanasiadis DI, Martin A, Kapsampelis P, Monfared S, Stefanidis D. Factors associated with weight regain post-bariatric surgery: a systematic review. Surgical Endoscopy. 2021;35(8):4069-84.
76. Law S, Dong S, Zhou F, Zheng D, Wang C, Dong Z. Bariatric surgery and mental health outcomes: an umbrella review. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1283621.

77. Pedrosa C, Martins A, Teixeira C, Ribeiro F, Rocheta G, Raimundo G, et al. Nutritional Guidelines in Bariatric/Metabolic Surgery - Recommendations of the Portuguese Society for the Study of Obesity. Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. 2020.
78. Tabesh MR, Eghtesadi M, Abolhasani M, Maleklou F, Ejtehadi F, Alizadeh Z. Nutrition, Physical Activity, and Prescription of Supplements in Pre- and Post-bariatric Surgery Patients: An Updated Comprehensive Practical Guideline. Obesity Surgery. 2023;33(8):2557-72.
79. Shiau J, Biertho L. Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines: Bariatric Surgery: Postoperative Management. [Citado em 19 Nov 2025]. Disponível em: [https://obesitycanada.ca/guidelines/postop]
80. Kingma JS, Burgers DMT, Monpellier VM, Wiezer MJ, Blussé van Oud-Alblas HJ, Vaughns JD, et al. Oral drug dosing following bariatric surgery: General concepts and specific dosing advice. Br J Clin Pharmacol. 2021;87(12):4560-76.
81. O'Kane M, Parretti HM, Pinkney J, Welbourn R, Hughes CA, Mok J, et al. British Obesity and Metabolic Surgery Society Guidelines on perioperative and postoperative biochemical monitoring and micronutrient replacement for patients undergoing bariatric surgery-2020 update. Obes Rev. 2020;21(11):e13087.

Anexos

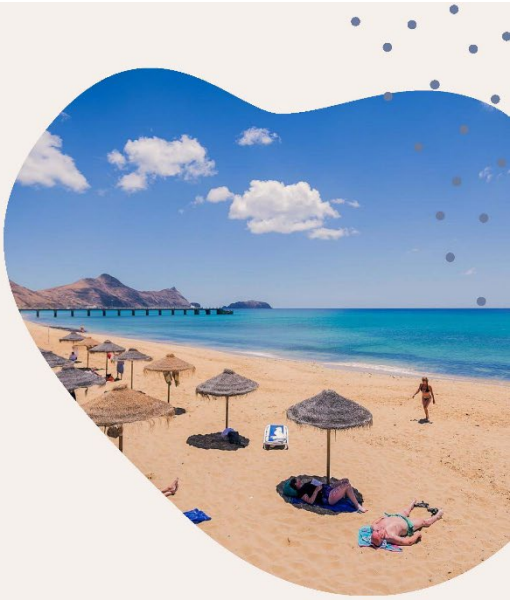
Anexo 1: Apresentação "Fotoproteção Sistémica e Tópica: Abordagens Complementares na Prevenção do Fotodano"





OBJETIVOS

- Compreender mecanismos do fotodano
- Identificar as limitações dos filtros UV convencionais
- Conhecer estratégias complementares
- Elevar o aconselhamento farmacêutico



RADIAÇÃO UV

TIPOS E EFEITOS

UVB (280-320 nm)	UVA (320-400 nm)
Dano direto no DNA	Dano indireto (ROS)
CPDs (dímeros de pirimidina)	Penetração profunda (derme)
Eritema (6-24h)	Senescência celular
Principal causa de cancro	Iniciador e promotor tumoral

Ambos contribuem para fotoenvelhecimento e carcinogénese

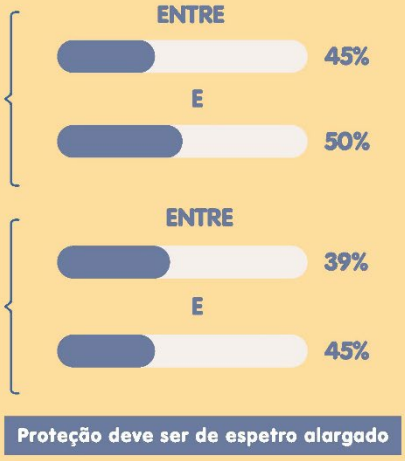
LUZ VISÍVEL E IV

Luz Visível (400-760 nm) - 50% carga oxidativa

- Faixa violeta-azul mais impactante
- Induz hiperpigmentação
- Especialmente em fototipos IV-VI

Radiação Infravermelha

- Radicais livres em altas doses
- Contribui para o fotoenvelhecimento
- Subestimada em proteção convencional



Proteção deve ser de espetro alargado

CASCATA DE FOTODANO

1. Exposição UV/Luz
2. Dano direto (UVB) + Stress Oxidativo (UVA/Luz)
3. Lesão do DNA + ROS ↑
4. Disfunção da matriz extracelular (Colagénio ↑, MMPs ↑)
5. Imunosupressão cutânea (depleção células de Langerhans)
6. Falha de reparação (NER comprometido)
7. Perpetuação de células alteradas
8. Neoplasia cutânea

COMPLEMENTOS TÓPICOS

ANTIOXIDANTES E BOTÂNICOS

Vitaminas	Polifenóis Botânicos	Carotenoides
Vit. C + Vit.E	***Polypodium leucotomos;* Licochalcone A *(Glycyrrhiza)***	**Astaxantina, luteína, zeaxantina**
↓ROS em 1,7-2,4 vezes	↓Eritema e pigmentação	Nanoformulações tópicas
FPS dependente	↓Dano DNA	Melhoria hidratação/elasticidade

Complementos reforçam os filtros, não os substituem!

FOTOREPARADORES

ENZIMAS REPARADORAS DE DNA

	Fotoliases (TPHs)	T4 Endonuclease V	8-oxoguanina glicosilase (OOG1)
Origem	***Anacystis nidulans***	***E.coli***	**Enzima reparadora de DNA**
Função	Reparam CPDs com luz azul	Potencia 4x reparação natural	Proteção contra lesões oxidativas
Aplicação	Queratose actínicas, xerodermia pigmentosa	Prevenção de carcinoma baso-celulares e AKs em XP	Efeito preventivo antes da ocorrência de mutações

FOTOPROTEÇÃO SISTÉMICA

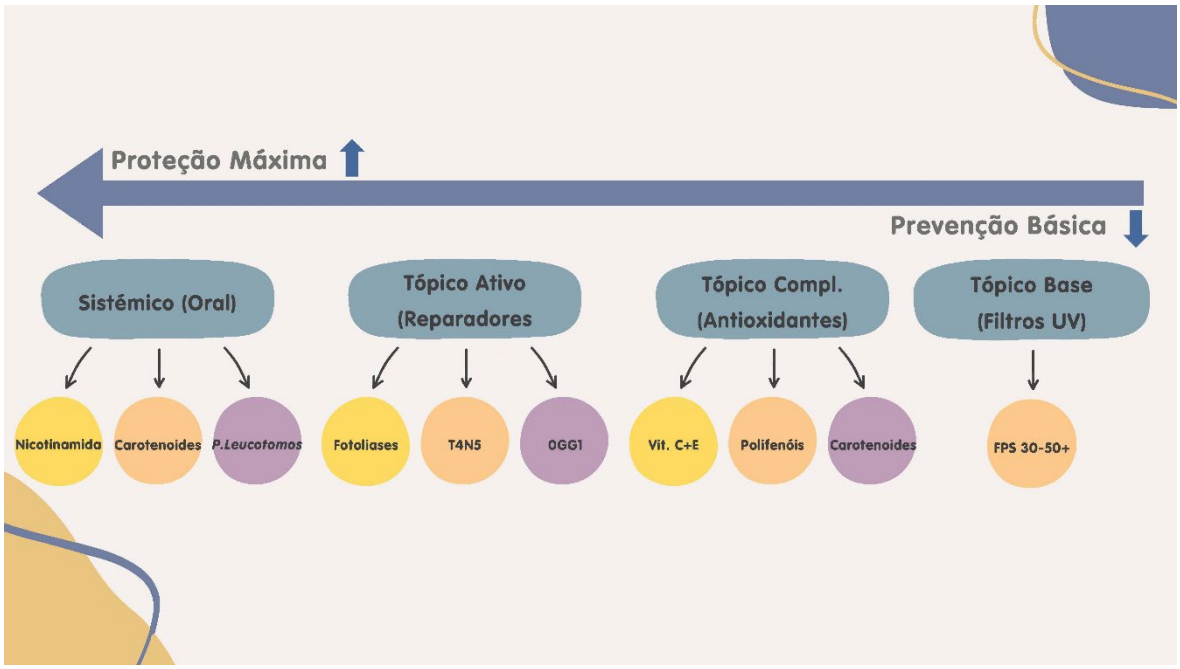
PRINCIPAIS AGENTES

Agente	Dose	Evidência Clínica
Nicotinamida	500 mg x 2/dia	**Fase 3:** ↓NMSC e AKs
Polypodium leucotomos	240-969 mg/dia	Espectro alargado, melasma
Carotenoides (β-caroteno, licopeno, astaxantina)	Variável	10 semanas, dose-dependente
Outros polifenóis	Variável	Existe para silimarina e extratos cítricos
Vitaminas C+E	Variável	Adjuvantes, ação sistémica
Probióticos	Variável	Emergente, preliminar

EM DESTAQUE

Nicotinamida (B3)	
Dose recomendada	500 mg, 2x/dia
Mecanismo	• Restaura NAD+ intracelular • Regula genes imunosupressores • Reforça reparação DNA
Eficácia comprovada	• Redução NMSC em 23% • Prevenção de AKs • Segurança: Excelente perfil
População	Alto risco (transplantados, fototipos sensíveis)

Polypodium Leucotomos (Fernblock®)	
Dose recomendada	240-960 mg/dia
Mecanismo	• Antioxidante potente • Ativa fator NRF2 • Preserva células de Langerhans
Eficácia comprovada	• Proteção UV, LV, IR • Redução CPDs • Eficaz em melasma + urticária solar
Vantagem	Espetro mais alagrado



CONCLUSÃO

1. FOTOPROTEÇÃO EFICAZ = MULTIFATORIAL
2. UV É APENAS PARTE DO ESPECTRO
3. FILTROS CONVENCIONAIS TÊM LIMITAÇÕES
4. COMPLEMENTOS TÓPICOS + SISTÉMICOS SÃO ESSENCIAIS
5. NICOTINAMIDA E *P.LEUCOTOMOS* MAIOR EVIDÊNCIA

REFERÊNCIAS

1. Darvin ME, Lademann J, von Hagen J, Lohan SB, Kolmar H, Meinke MC, et al. Carotenoids in Human Skin In Vivo: Antioxidant and Photo-Protectant Role against External and Internal Stressors. Antioxidants (Basel). 2022;11(8).
2. Hartmann D, Valenzuela F. Sunproofing from within: A deep dive into oral photoprotection strategies in dermatology. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2024;40(4):e12985.
3. McCarty MF, Benzvi C, Vojdani A, Lerner A. Nutraceutical strategies for alleviation of UVB phototoxicity. Exp Dermatol. 2023;32(6):722-30.
4. Segars K, McCarver V, Miller RA. Dermatologic Applications of Polypodium leucotomos: A Literature Review. J Clin Aesthet Dermatol. 2021;14(2):50-60.
5. Pourang A, Dourra M, Ezekwe N, Kohli I, Hamzavi I, Lim HW. The potential effect of Polypodium leucotomos extract on ultraviolet- and visible light-induced photoaging. Photochemical & Photobiological Sciences. 2021;20(9):1229-38.
6. Flieger J, Raszewska-Famielec M, Radzikowska-Büchner E, Flieger W. Skin Protection by Carotenoid Pigments. International Journal of Molecular Sciences. 2024;25(3):1431.
7. Rodríguez-Luna A, Zamarrón A, Juarranz Á, González S. Clinical Applications of Polypodium leucotomos (Fernblock®): An Update. Life. 2023;13(7):1513.
8. Krutmann J, Schalka S, Watson REB, Wei L, Morita A. Daily photoprotection to prevent photoaging. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2021;37(6):482-9.
9. García-Mouronte E, Pérez-González LA, Naharro-Rodríguez J, Fernández Guarino M. Understanding Active Photoprotection: DNA-Repair Enzymes and Antioxidants. Life. 2024;14(7):822.
10. Hyeraci M, Papanikolau ES, Grimaldi M, Ricci F, Pallotta S, Monetta R, et al. Systemic Photoprotection in Melanoma and Non-Melanoma Skin Cancer. Biomolecules. 2023;13(7):1067.
11. Marcílio Cândido T, Bueno Ariede M, Vieira Lima F, de Souza Guedes L, Robles Velasco MV, Rolim Baby A, et al. Dietary Supplements and the Skin: Focus on Photoprotection and Antioxidant Activity—A Review. Nutrients. 2022;14(6):1248.

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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