



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Filipa Zamith Pereira Lopes

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

Relatório de Estágio Curricular

Filipa Zamith Pereira Lopes

Farmácia Saúde

16 de janeiro 2023 a 15 de julho de 2023

Unidade de Saúde do Alto Minho, EPE (ULSAM)

1 de maio de 2023 a 30 de junho de 2023

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

Orientador: Professora Doutora Manuela Morato

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr.^a Ana Margarida Sousa

Monitor Farmácia Comunitária: Dr.^a Joana Rocha

Setembro de 2023

Declaração de Integridade

Declaro que o presente relatório é de minha autoria, não foi total nem parcialmente utilizado previamente noutro curso ou unidade curricular, desta ou de outra instituição, e que a informação o 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, 21 de setembro de 2023

Filipa Zamith Pereira Lopes

Resumo

O Estágio Curricular surge como a última etapa do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, providenciando ao aluno a oportunidade de consolidar os conhecimentos teóricos adquiridos e aplicá-los na prática profissional.

O presente relatório foi desenvolvido ao longo de seis meses de estágio, período essencial para que pudesse, por fim, compreender inteiramente a importância do farmacêutico na sociedade, bem como toda a responsabilidade que acarreta. Destes seis meses, quatro foram realizados na Farmácia Saúde, em Ponte da Barca, e os restantes na Unidade de Saúde do Alto Minho (ULSAM), em Viana do Castelo.

Estruturalmente, o relatório apresenta-se dividido em duas partes: a Parte I, onde se insere a secção A que engloba uma breve descrição da Farmácia Saúde e respetivos serviços disponibilizados, bem como algumas atividades realizadas enquanto estagiária que enfatizaram o papel do farmacêutico como profissional de saúde; e a secção B, que diz respeito aos assuntos relacionados com o estágio na ULSAM.

A Parte II, por sua vez, é constituída por uma componente teórica, compreendendo dois temas que me despertaram particular interesse. Deste modo, como tema do Projeto I decidi abordar o papel da vacinação na prevenção da zona devido à atual mediatização da patologia, enquanto o Projeto II visa encontrar novas alternativas terapêuticas para a Doença Inflamatória Intestinal, focando em estratégias que resultem em maior adesão terapêutica dos doentes.

Agradecimentos

Os últimos cinco anos tiveram um sabor agri-doce – isto porque foram anos com vários obstáculos pela frente, onde nem sempre me senti capaz de os enfrentar. Mas foram tão mais que isso. Foram anos de crescimento, quer profissional como pessoal; anos que me ensinaram muito, e me deram tanto.

Assim, e porque são as pessoas que nos acompanham e nos mostram quão bonita a vida é quando a encaramos com um sorriso, não poderia deixar de agradecer a todas aquelas que fizeram parte deste meu percurso.

À Professora Doutora Manuela Morato, sem a qual a realização deste relatório não teria sido possível. Obrigada por toda a disponibilidade, paciência e simpatia que teve sempre comigo.

À Dra. Rita, Dra. Joana, Dra. Teresa e ao Sr. Vitor, por me terem incentivado a procurar ser uma profissional cada vez mais completa, e por me terem mostrado tanto em tão pouco tempo. Ao Sr. Provedor da Santa Casa da Misericórdia, por me ter dado a oportunidade de estagiar na Farmácia Saúde.

A toda a equipa do Serviço Farmacêutico da ULSAM, por, de igual forma, me terem acolhido de braços abertos e com a boa disposição tão característica que ficará sempre gravada na minha memória.

À Professora Fátima, por me ter ajudado nesta etapa tão importante da minha vida.

Aos meus amigos, por serem a minha segunda casa; por partilharem comigo as melhores gargalhadas e por festejarem as minhas conquistas como se fossem igualmente deles.

Por fim, mas não menos importante, agradeço à minha família, por estar sempre do meu lado. À minha irmã, por me mostrar que nem todos os dias são bons: o segredo é encontrarmos aquele minuto dentro das 24 horas que faz o dia valer a pena. A vida é mesmo assim – agri-doce – e está tudo bem com isso. Aos meus pais, avós, tios e primas, a palavra “obrigada” será eternamente insuficiente para vos agradecer por estarem sempre presentes e por me apoiarem em tudo.

Índice

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos	v
Índice de Anexos.....	vii
Índice de Figuras.....	vii
Índice de Tabelas	vii
Lista de abreviaturas	viii
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária.....	1
Contextualização do Estágio Curricular.....	1
Cronograma de atividades	2
Atividade n.º 1: Contraceção hormonal de emergência.....	5
Atividade n.º 2: O projeto C-SENioR na desprescrição de Inibidores da Bomba de Protões (IBP)	7
Atividade n.º 3: Saúde Oral explicada a crianças.....	10
Atividade n.º 4: Criação de redes sociais para a Farmácia Saúde	12
Atividade n.º 5: Tratamento farmacológico de rinite alérgica na amamentação ...	14
SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar	16
Contextualização do Estágio Curricular.....	16
O Serviço Farmacêutico	16
Cronograma de atividades	17
Atividade n.º 1: Interações medicamentosas entre fármacos quimioterápicos e produtos naturais.....	20
Atividade n.º 2: O bacilo Calmette–Guérin (BCG) no tratamento do carcinoma da bexiga.....	22
Atividade n.º 3: Distribuição de hemoderivados	24
Parte 2. Temas de desenvolvimento	26
Tema 1: A vacinação na prevenção da zona	26
Tema 2: Novas estratégias terapêuticas para a Doença Inflamatória Intestinal (DII) ...	34
Conclusão global	47
Bibliografia.....	48
Anexos	54

Índice de Anexos

Anexo 1: Panfleto sobre a Contraceção de Emergência.....	54
Anexo 2: Apresentação elaborada no âmbito da atividade n.º 3	55
Anexo 3: Publicação alusiva ao contentor VALORMED.....	58
Anexo 4: Publicação alusiva ao medicamento genérico e medicamento de marca	58
Anexo 5: Apresentação realizada sobre as interações medicamentosas entre fármacos quimioterápicos e produtos naturais.....	59
Anexo 6: Tabela sobre as interações medicamentosas entre fármacos quimioterápicos e produtos naturais	62

Índice de Figuras

Figura 1: Valaciclovir e Aciclovir	29
Figura 2: Fisiopatologia da Colite Ulcerosa	36
Figura 3: Fisiopatologia da Doença de Crohn	37
Figura 4: Mecanismo de ação dos inibidores das JAKs	40

Índice de Tabelas

Tabela 1: Cronograma das atividades desenvolvidas na Farmácia Saúde	2
Tabela 2: Formações assistidas enquanto estagiária da Farmácia Saúde.....	4
Tabela 3: Cronograma das atividades realizadas na Farmácia Hospitalar	17

Lista de abreviaturas

BCG: Bacilo Calmette–Guérin

CATL: Centro de Atividades dos Tempos Livres

CAUL: Certificado de Autorização de Utilização de Lote

CDC: Centro de Controlo e Prevenção de Doenças

COELL: Certificado Oficial Europeu de Libertação de Lote

DII: Doença Inflamatória Intestinal

HBI: Índice de Harvey-Bradshaw

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

IBP: Inibidor da Bomba de Protões

JAKs: Inibidores de Janus quinases

LH: Hormona Luteinizante

MadCAM-1: molécula-1 de adesão da célula de adressina mucosal

MCS: *Mayo Clinic Score*

MCES: *Mayo Clinic Endoscopic Subscore*

MNSRM: Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

OMS: Organização Mundial de Saúde

PCR: Reação em Cadeia da Polimerase

SCCAI: Índice de Atividade de Colite Clínica Simples

SFAR: Serviço Farmacêutico

STATs: *Signal Transducer and Activator of Transcription*

Th1: *T helper 1*

Th2: *T helper 2*

Th17: *T helper 17*

TNF- α : Fator de Necrose Tumoral

ULSAM: Unidade Local de Saúde do Alto Minho

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

Contextualização do Estágio Curricular

Localizada na rua António José Pereira, em Ponte da Barca, a Farmácia Saúde encontra-se no seio do concelho, beneficiando de uma proximidade relativa não só ao centro de saúde, como também a outros estabelecimentos de relevância no dia-a-dia da comunidade. Dado a estar inserida numa vila pequena, os utentes são maioritariamente clientes habituais, fidelizados, cujas informações já constam no sistema utilizado: o Sifarma®. Contudo, principalmente com a aproximação dos meses de maior calor, a farmácia acaba por ser esporadicamente confrontada por turistas ou utentes com problemas pontuais. Além disso, uma vez que pertence à Santa Casa da Misericórdia, a farmácia é ainda responsável por dispensar toda a medicação necessária às várias valências da instituição: o Lar Condes da Folgosa, o Jardim de Infância e Creche “José C. Bouças”, o Hospital da Misericórdia, o Serviço de Apoio Domiciliário, o Centro de Atividades dos Tempos Livres (C.A.T.L) e a Universidade Sénior.

A Farmácia Saúde insere-se no mesmo perímetro urbano de mais duas farmácias, com as quais partilha a escala de serviços de atendimento permanente. O horário de funcionamento é das 9:00h às 19:00h em dias úteis, e das 9:00h às 13:00h no sábado, encerrando ao domingo. A direção técnica é assumida pela Dr.^a Rita Afonso, sendo que a equipa é ainda constituída por mais três pessoas que se complementam: duas farmacêuticas e um técnico de farmácia. Assim, no caso de ausência por motivos de força maior, o trabalho é assegurado sem prejudicar o utente da farmácia. O estágio foi realizado sob a orientação da Dra. Joana Rocha.

Cronograma de atividades

Tabela 1: Cronograma das atividades desenvolvidas na Farmácia Saúde

	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Julho
Receção e conferência de encomendas	✓	✓	✓	✓	✓
Gestão de stocks e validade	✓	✓	✓	✓	✓
Armazenamento de medicamentos e produtos de saúde	✓	✓	✓	✓	✓
Observação de atendimentos	✓	✓	✓	✓	✓
Atendimento supervisionado	✓	✓	✓	✓	✓
Atendimento autónomo			✓	✓	✓
Determinação de parâmetros bioquímicos e pressão arterial		✓	✓	✓	✓
Projeto I			✓	✓	✓
Projeto II				✓	✓

Como é possível constatar através da **tabela 1**, durante os primeiros meses de estágio pude observar e participar nas rotinas de trabalho da farmácia através de tarefas realizadas no *backoffice*, nomeadamente a Receção e Conferência de Encomendas, a Gestão de Stocks e Prazos de Validade e o Armazenamento de Medicamentos e Produtos de Saúde. Assim, além de me terem proporcionado o primeiro contacto com a prática profissional, permitindo a aplicação e expansão dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso, estas tarefas possibilitaram ainda a compreensão do bom funcionamento e organização da farmácia, algo que se revelou de importância significativa para a rapidez e qualidade do atendimento ao público.

Ao longo desta baliza temporal, presenciei vários atendimentos aos utentes pela equipa da Farmácia Saúde, que resultaram numa aprendizagem inquestionável quanto à comunicação assertiva com o utente, e garantiram-me a desinibição e a segurança fundamentais na dispensa de medicamentos e no aconselhamento farmacêutico autónomo. Desta forma, foi possível familiarizar-me com o sistema utilizado e com toda a

dinâmica do atendimento ao público, que foi, indubitavelmente, a tarefa mais desafiante (porém mais enriquecedora) do estágio em farmácia comunitária, possibilitando, por fim, o contacto direto com os utentes. Esta atividade, inicialmente sob supervisão e, a partir do mês de março, de forma autónoma, permitiu-me adquirir conhecimentos sobre as mais diversas áreas, bem como habilitar-me para desempenhar, com desenvoltura, as tarefas inerentes à prática profissional, desde a suplementação alimentar aos artigos ortopédicos, rubricas com as quais estava pouco familiarizada e que, inicialmente, motivaram algum desconforto na abordagem.

Durante os quatro meses de estágio, tive a oportunidade de fazer a medição de alguns parâmetros bioquímicos, nomeadamente a glicemia e o colesterol, além de ter realizado várias vezes a medição da tensão arterial. Após algumas medições sob supervisão, iniciei a prestação desses serviços de forma autónoma. No âmbito desta prática, prestei aos utentes dados rigorosos sobre os valores pessoais observados e informei-os sobre a sua situação em relação aos valores de referência. Em caso de desregulação significativa comparativamente aos valores parametrizados, alertei os utentes para as consequências danosas para a sua saúde e bem-estar e aproveitei para lhes sugerir algumas medidas não farmacológicas a adotar para um estilo de vida mais saudável.

Ao longo do estágio em farmácia comunitária, beneficiei das formações apresentadas à equipa que constam da **Tabela 2**, que em muito contribuíram para o alargamento do meu conhecimento sobre medicamentos e outros produtos farmacêuticos com os quais ainda não estava familiarizada. Estas ações de formação revelaram-se extremamente relevantes para o início da prática profissional.

Tabela 2: Formações assistidas enquanto estagiária da Farmácia Saúde

Tema	Data	Formador	Duração	Tipo
Apresentação da marca Uriage®	02/02/2023	Uriage	2 horas	Local
Apresentação do produto Centrum Beleza & Colagénio®	13/02/2023	Haleon	30 minutos	Online
Formação sobre Saúde Oral	30/03/2023	ANF e P&G	1h30min	Online
Nutrição Clínica: reconhecer e gerir as diferentes necessidades na Farmácia	05/04/2023	EPGSG	1h30min	Online
O papel do farmacêutico no combate às infeções de pele mais comuns	07/04/2023	EPGSG	1h30min	Online
A importância do Farmacêutico na prevenção do Herpes Zoster	03/05/2023	EPGSG	1h30min	Online
Primavera sem alergias: como pode a Farmácia ajudar	04/05/2023	EPGSG	1h30min	Online
Apresentação da gama de proteção solar da Uriage®	04/07/2023	Uriage	1 hora	Local
Apresentação da nova marca disponível na farmácia: ID®	13/07/2023	ID	1 hora	Local

Atividade n.º 1: Contraceção hormonal de emergência

Contextualização

Ao longo do meu estágio na Farmácia Saúde consegui perceber que, em certas situações, a dispensa de medicação deve ser realizada de uma forma discreta e cuidada. No que concerne à dispensa da contraceção de emergência ainda é comum surgirem várias dúvidas acerca da contraceção oral e respetiva utilização, que, infelizmente, não são esclarecidas devido ao desconforto sentido por parte das utentes, acabando por haver um aconselhamento farmacêutico incompleto. Além disso, em meios mais pequenos, como é o caso da vila onde se insere a Farmácia Saúde, as utentes pretendem que o atendimento seja o mais rápido possível, pelo que não assimilam as informações dadas pelo farmacêutico. Sendo este o único método de contraceção que pode ser requisitado para prevenção de uma gravidez indesejada sem intervenção médica, o farmacêutico desempenha um papel fundamental na promoção da sua correta utilização, devendo ter em atenção os vários fatores que podem condicionar a eficácia da contraceção de emergência, por exemplo. De forma a contornar a má comunicação que advém deste tipo de atendimento e incentivada pelas questões que poderiam eventualmente ser colocadas ao balcão sobre a vulgarmente chamada “pílula do dia seguinte”, decidi aprofundar o meu conhecimento nesta área.

Desenvolvimento

A contraceção de emergência encontra-se indicada nas relações sexuais não protegidas, ou seja, em situações em que não tenha sido utilizado um método contracetivo ou este tenha sido utilizado inadequadamente, ou em caso de crime contra a autodeterminação sexual em mulher não utilizadora de método contracetivo.^[1] Atualmente, o comprimido de 1,5 mg de levonorgestrel e o comprimido de 3 mg de acetato de ulipristal apresentam-se como os dois métodos de contraceção de emergência orais existentes nas farmácias portuguesas, sendo que, na Farmácia Saúde, ambas se encontravam disponíveis.^[2-3]

Apesar de ambas inibirem/atrasarem a ovulação, as substâncias ativas apresentam mecanismos de ação distintos, que irão, posteriormente, refletir-se na sua eficácia. Enquanto o levonorgestrel atua essencialmente na fase de pré-ovulação através da inibição do pico de hormona luteinizante (LH), geralmente por um período de 3 dias, o acetato de ulipristal é um modulador seletivo do recetor da progesterona que atua na fase pré-ovulatória precoce e tardia, impedindo o aumento da LH, e, consequentemente, a rutura folicular.^[1-3] Desta forma, ao passo que o comprimido de levonorgestrel só é eficaz antes do aumento de LH, o de acetato de ulipristal será eficaz mesmo que este aumento já tenha ocorrido.^[1]

A eficácia da contraceção de emergência está fortemente relacionada com a fase do ciclo menstrual em que a mulher se encontra, dependendo do período de tempo após a relação sexual: se tomada nas primeiras 72 horas, as duas alternativas apresentam semelhante eficácia.^{[1], [4]} Contudo, o levonorgestrel deixa de ser indicado quando a contraceção de emergência é dispensada entre 72 a 120 horas. Após estas 120 horas, a mulher deve ser orientada para uma unidade de saúde assistencial para procurar uma solução que garanta maior eficácia, nomeadamente o dispositivo intrauterino de cobre.^[1]

Aquando da solicitação da contraceção de emergência, o farmacêutico deve procurar compreender em que fase do ciclo menstrual a utente se encontra com o objetivo de aferir a necessidade de utilização do método contraceutivo e se a mulher ainda está no período indicado para a utilização da contraceção de emergência. Cabe ainda ao farmacêutico identificar possíveis interações medicamentosas com outros medicamentos que a utente tome, bem como a existência de alguma intolerância à substância ativa ou excipientes.^[4]

Nas situações em que a contraceção de emergência oral seja de facto aconselhada, deve ser recomendado iniciar/retomar imediatamente o método contraceutivo utilizado normalmente: no caso deste ser hormonal, deve ser aconselhada a utilização adicional do preservativo 7 e 14 dias após a toma de levonorgestrel e acetato de ulipristal, respetivamente. No momento da dispensa é importante salientar que a contraceção de emergência só será eficaz na prevenção de uma gravidez resultante de relações sexuais ocorridas 72-120 horas antes da toma. Esta também não apresentará eficácia se a mulher já se encontrar grávida devido a outra relação sexual.^[4]

Face ao conhecimento adquirido, tentei perceber quais seriam as principais dúvidas das utentes, compactando toda a informação necessária num panfleto (**Anexo 1**), onde procurei abordar a correta utilização da contraceção de emergência e responder não só às questões mais comumente relacionadas com este tipo de medicação, mas também a outras com pertinência significativa. Este deveria ser colocado no saco das utentes aquando da dispensa da contraceção de emergência, aconselhando a sua leitura.

Conclusão

A dispensa da contraceção de emergência constitui uma oportunidade de aconselhamento contraceutivo e educação para a saúde, em que o farmacêutico deve utilizar uma linguagem simples e adequada à utente, abordando-a de forma natural e positiva. É fundamental que o farmacêutico esclareça quaisquer dúvidas que a utente possua, enfatizando o facto de que a contraceção de emergência não deve ser utilizada como um método contraceutivo regular. A realização do panfleto permitiu esclarecer quaisquer dúvidas não verbalizadas das utentes, contribuindo para um aconselhamento farmacêutico mais completo.

Atividade n.º 2: O projeto C-SENloR na desprescrição de Inibidores da Bomba de Protões (IBP)

Contextualização

Aquando do meu estágio em farmácia comunitária, as farmácias do conselho de Ponte da Barca e de Arcos de Valdevez abraçaram o projeto-piloto da ANF, denominado de C-SENloR “Collaborative desprescribing intervENtion of PPIs on community dwelling eldeRly”. Este projeto visava estudar a necessidade de IBPs em doentes com mais de 65 anos e perceber se, eventualmente, poderia existir uma utilização inapropriada destes, uma vez que muitos idosos tomam continuamente estes fármacos, mesmo quando já não existe necessidade para tal. Deste modo, o projeto focou-se nesta faixa etária, tentando perceber quais seriam os indivíduos elegíveis para deixarem de utilizar esta medicação. Como objetivos futuros, o C-SENloR pretende alcançar a redução de IBPs utilizados na população idosa, em particular nos indivíduos polimedicados.

Desenvolvimento

Os IBPs caracterizam-se por uma classe de fármacos que inibe a secreção ácida gástrica pelas células parietais do estômago, através da inibição irreversível da enzima ATPase (H⁺/K⁺) responsável pelo transporte ativo de protões até ao lúmen gastrointestinal.^[5]

O omeprazol, o lansoprazol, o esomeprazol, o pantoprazol e o rabeprazol apresentam-se, assim, como os fármacos incluídos nesta classe terapêutica.^[5] Estes são utilizados, entre outras indicações, para o tratamento da úlcera duodenal e úlcera gástrica, da esofagite de refluxo e da doença do refluxo gastroesofágico sintomática.^{[6], [7]} Contudo, os IBPs podem ser indicados em situações crónicas, nomeadamente na doença do refluxo gastroesofágico com esofagite ou sem (mas com sintomas persistentes), no esófago de Barrett, na úlcera péptica com episódios recorrentes e na síndrome de Zollinger-Ellison. Para os restantes casos dispépticos, após 4 a 8 semanas da iniciação da toma do IBP, deve ser realizada uma avaliação do doente de forma a reduzir gradualmente a utilização do medicamento até completa suspensão.^[6]

Apesar de, para os casos mais frequentes, estes fármacos estarem apenas indicados por 4 a 8 semanas, são várias as pessoas que tornam esta medicação habitual, ultrapassando claramente o período de tempo recomendado. Esta toma prolongada pode levar a vários efeitos adversos, tendo sido já associada ao surgimento de infeções por *Clostridium difficile*, *Salmonella* e *Campylobacter*, ao risco de fraturas ósseas e de hipomagnesémia e à deficiência de vitamina B12, entre outros.^{[5], [7]}

Deste modo, o projeto C-SENloR teve como objetivo reduzir a utilização de IBPs na população com idade igual ou superior a 65 anos, sendo constituído por 4 etapas:

1. Recrutamento e recolha de dados;
2. Sensibilização e segurança;
3. Avaliação clínica;
4. Seguimento farmacoterapêutico.

Durante o período de recrutamento de utentes, sempre que era dispensado um IBP surgia um *pop-up* no sistema informático com o intuito de lembrar o farmacêutico de verificar os critérios de elegibilidade do utente para o projeto: ter 65 ou mais anos, utilizar qualquer IBP há mais de 8 semanas, pertencer a uma das USF participantes no projeto e possuir telefone de contacto.

Após identificação do utente, o farmacêutico apresentava o estudo, convidando à sua participação. Caso o utente aceitasse, a farmácia procedia à entrega do folheto informativo do projeto, à recolha do consentimento informado e à aplicação do questionário presencial de base, que permitia perceber qual era o IBP que o utente estava a tomar e o respetivo motivo de utilização. Caso o utente não aceitasse participar no projeto, deveria ser preenchida a matriz de recusa.

Numa intervenção farmacêutica inicial, verificava-se se o medicamento era adequado, ou seja, se estava a ser utilizado para tratar uma das indicações terapêuticas acima mencionadas. Além disso, reforçava-se a necessidade de adotar medidas não farmacológicas, como perder peso, evitar alimentos ácidos, refeições pesadas antes de dormir e produtos que aumentem a produção de ácido, levam a danos na mucosa ou reduzem o tónus do esfíncter esofágico inferior, entre outros.

Após esta intervenção era fundamental preparar a documentação de reporte ao médico e equipa de investigação. Assim, procedia-se ao registo do formulário online no dia do recrutamento, preenchendo com os dados do utente recolhidos para notificação da equipa de investigação e, além disso, registava-se a informação recolhida no Formulário de Registo da Intervenção da Farmácia e no Passaporte do Utente para ser posteriormente entregue ao médico de família.

A etapa de avaliação clínica era da responsabilidade do médico de família, que entrava em contacto com os participantes. As informações respeitantes à consulta médica eram recolhidas e registadas, mais uma vez, no Passaporte do Utente.

A informação do médico era posteriormente transmitida à farmácia, onde, consoante a decisão clínica, se contactava o utente para perceber o seu *feedback* relativamente à recomendação médica. Em caso de se justificar a desprescrição, esta seria efetuada de forma gradual para evitar a recorrência de sintomas, como a hipersecreção ácida de

rebound que ocorre devido ao aumento da secreção de ácido gástrico aquando do período de interrupção da terapêutica com IBP.^[8] Após ser indicada a desprescrição, o farmacêutico deveria, portanto, contactar o utente 2 semanas após a consulta médica, de forma a avaliar possíveis sintomas que tivessem surgido. Estes, quando sentidos, passaram a ser tratados com sucralfato ou carbonato de di-hidróxido de alumínio e sódio. O contacto deveria ser novamente estabelecido 2 semanas depois do 1º contacto para efetuar um seguimento do processo da descontinuação terapêutica.

Conclusão

Durante o meu estágio tive a oportunidade de contribuir para a implementação do projeto C-SENioR, que permitiu aferir que vários utentes da Farmácia Saúde faziam uma utilização inadequada de IBPs. Desta forma, pude acompanhar alguns doentes cuja saúde beneficiou da nova indicação terapêutica.

Atividade n.º 3: Saúde Oral explicada a crianças

Contextualização

A saúde oral é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como “o estado da boca, dentes e estruturas orofaciais que permite aos indivíduos desempenhar funções essenciais, como comer, respirar e falar, e abrange dimensões psicossociais, como autoconfiança, bem-estar e capacidade de socializar e trabalhar sem dor, desconforto e constrangimento”. Dado ser fundamental para a saúde em geral, bem-estar e qualidade de vida, é importante assegurar uma boa higiene oral desde cedo, visando a prevenção do aparecimento de doenças orais como cáries dentárias, doenças periodontais e outras patologias da cavidade oral. Como tal, o farmacêutico, em colaboração com os demais profissionais de saúde, revela-se indispensável para fomentar hábitos de higiene oral na comunidade. Esta atividade teve como objetivo a conscientização das crianças para a importância de uma boa saúde oral, numa tentativa de promover hábitos de higiene oral e prevenção do aparecimento de cáries dentárias.^[9]

Desenvolvimento

As doenças orais constituem um dos principais problemas de saúde na população infantil e juvenil, sendo a cárie dentária a doença mais prevalente durante a infância.^[10]

A cárie dentária resulta da formação de placa bacteriana na superfície do dente, convertendo os açúcares livres provenientes da dieta alimentar em ácidos que destroem o dente ao longo do tempo. A ingestão excessiva e contínua de alimentos e bebidas com elevado teor de açúcares livres e a escovagem inadequada dos dentes podem levar ao surgimento de cáries, que pode ser acompanhada por dor e, por vezes, até infeção.^[11]

Em crianças com idade pré-escolar, isto é, com idade inferior a 6 anos, denomina-se cárie precoce da infância. Esta apresenta-se como um problema relevante para a saúde pública, caracterizando-se pela presença de uma lesão de cárie em um ou mais dentes decíduos - comumente chamados de “dentes de leite” – podendo o dente estar restaurado, obturado ou mesmo ter sido perdido devido à cárie. Deste modo, é importante que os familiares consigam transmitir bons hábitos de higiene à criança, dado que servirão como exemplo para esta. De forma a prevenir não só a cárie precoce da infância, mas também qualquer cárie em geral, a Direção-Geral da Saúde recomenda a escovagem dentária duas vezes ao dia com utilização de pasta dentrífica fluoretada.^[12] Além disso, deve ser utilizado diariamente fio dentário, evitar consumir, entre refeições, alimentos açucarados e evitar hábitos tabágicos e alcoólicos. Destaca-se também a importância de visitar o médico dentista, devendo ser efetuadas duas consultas por ano.

Com o objetivo de implementar hábitos de boa higiene oral desde muito cedo e, consequentemente, prevenir o aparecimento de cáries dentárias, decidi abordar o tema junto dos mais novos. Assim, durante o mês de julho tive a oportunidade de realizar uma apresentação (**Anexo 2**) para um grupo de crianças que se encontravam a frequentar um campo de férias e para o C.A.T.L. da Santa Casa da Misericórdia. De forma a conseguir envolver a audiência desde o início da apresentação, pedi que se dividissem entre equipas, onde seriam atribuídos pontos consoante as respostas corretas de cada equipa. Assim, introduzi o tema com a questão “O que é a saúde oral?”, com o intuito de poder perceber as noções de higiene oral de cada um.

Uma vez que a apresentação seria realizada para crianças com idade entre os 4 e 12 anos, procurei abordar o tema de uma forma didática, clara e simples, para que pudesse ser compreendido por todos. Assim, construí uma história onde pudesse enfatizar os erros característicos de uma má higiene oral, bem como as respetivas consequências que daí poderiam advir. Aproveitei desde logo para advertir para o consumo excessivo de açúcar, exemplificando com alimentos que contribuiriam para a formação de cáries. Posteriormente, expliquei como se realizava a correta escovagem dos dentes, realçando sempre a sua importância para a manutenção da saúde. Além disso, procurei salientar que a visita ao médico dentista devia ser efetuada de forma frequente. No final, de modo a conseguir perceber se a informação transmitida tinha sido assimilada, realizei um pequeno jogo com perguntas de escolha múltipla e Verdadeiro/Falso, finalizando a apresentação com a mesma questão que foi colocada no início.

Conclusão

Esta atividade, apesar de simples, demonstrou ter um impacto positivo entre os mais novos, que se revelaram bastante participativos e assimilaram a informação de forma muito rápida e eficaz. Além de ter sido uma atividade que proporcionou momentos de aprendizagem e diversão, permitiu-me também ter um maior contacto entre a comunidade mais jovem, algo que até então não tinha sido possível.

Atividade n.º 4: Criação de redes sociais para a Farmácia Saúde

Contextualização

Nos dias que correm, a Internet e as redes sociais apresentam-se como uma ferramenta importante para publicitar conteúdo e promover determinado estabelecimento/serviço. Desta forma, após diálogo com a Diretora Técnica, decidi criar uma página de *Facebook* e *Instagram* para a Farmácia Saúde, com o intuito de não só divulgar certos MNSRM, como também de educar os utentes para determinadas questões de saúde e temas farmacêuticos sobre os quais não possuíam completo conhecimento ou que desconheciam de todo.

Desenvolvimento

Durante o meu estágio procurei realizar publicações sobre os mais variados assuntos, desde a celebração de feriados ou dias comemorativos até breves explicações sobre uma determinada questão de saúde. Entre todas as publicações, destaco a da celebração do Dia Mundial da Terra uma vez que serviu como ponte para a apresentação do contentor da VALORMED (**Anexo 3**). Este visa implementar e gerir um sistema integrado de gestão de resíduos de embalagens e medicamentos, quer se encontrem fora de prazo ou já não sejam utilizados, materiais utilizados no acondicionamento e embalagem (como folhetos informativos, blisters e ampolas) e acessórios utilizados para facilitar a administração. Apesar de bem visível na farmácia, o contentor acabava por passar muitas vezes despercebido, sendo comumente confundido com um caixote do lixo normal. Assim, a publicação permitiu abordar, de forma clara e simples, a sua existência e respetiva funcionalidade, contribuindo para a diminuição dos riscos de consumo de medicamentos fora de prazo, automedicação indevida e acidentes domésticos. Além disso, os utentes puderam tomar conhecimento de que, ao devolverem os resíduos de embalagens e medicamentos, estariam a auxiliar a prevenção da contaminação dos solos e águas. Após a publicação, reparei que, de facto, alguns utentes haviam tomado conhecimento do contentor da VALORMED e da sua finalidade, tornando-se a sua utilização mais frequente.^[13]

Saliento ainda a publicação alusiva aos medicamentos de marca e genéricos (**Anexo 4**). O medicamento genérico define-se como um medicamento com igual substância ativa, forma farmacêutica, dosagem e indicação terapêutica do medicamento de referência, com bioequivalência com o medicamento de referência demonstrada através de estudos de biodisponibilidade.^[14] Uma vez que o desenvolvimento de medicamentos de referência está associado a elevados investimentos, as empresas que os comercializam beneficiam

de proteção da propriedade intelectual estabelecida por patentes (com duração de 20 anos) e Certificados Complementares de Proteção, que atribuem até cinco anos adicionais de proteção da patente. Além disso, as empresas beneficiam de um período de exclusividade de mercado. De acordo com o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, os medicamentos genéricos só podem ser comercializados após 10 anos após a autorização inicial do medicamento de referência ou 11 anos após o mesmo período de exclusividade em caso de, nos primeiros 8 a 10 anos, o titular da autorização de introdução no mercado do medicamento de referência tenha adquirido autorização para uma ou mais indicações terapêuticas novas com possível benefício clínico significativo face às terapêuticas até então existentes.^[15]

Assim, a publicação realizada prendeu-se com o facto de, nos dias que correm, ainda existir por parte dos utentes um certo receio do medicamento genérico: durante o meu estágio pude compreender que vários utentes das mais variadas idades desconheciam a definição de medicamento genérico, algo que, conseqüentemente, levantava algumas dúvidas quando o farmacêutico afirmava que este produzia o mesmo efeito terapêutico que o medicamento de marca. Assim, através de uma breve explicação, tentei evidenciar não só as semelhanças entre os dois tipos de medicamentos, como também as diferenças que apresentam, com o intuito de esclarecer os utentes e de amenizar qualquer preocupação que pudessem apresentar. Embora a ideia de que o medicamento genérico é diferente do medicamento de marca esteja ainda enraizada na comunidade, alguns utentes, após a publicação, encontravam-se mais recetivos ao medicamento genérico, percebendo, por fim, a sua definição e que produziam o mesmo efeito terapêutico que o medicamento de marca.

Conclusão

Com a realização desta atividade compreendi que, além da criação da página da Farmácia Saúde ter sido benéfica para o estabelecimento - uma vez que permitiu uma maior proximidade com os utentes e revelou-se uma forma de divulgação de MNSRM e produtos farmacêuticos - esta mostrou ter também um impacto positivo na população de Ponte da Barca, na medida em que abordou assuntos comuns à prática farmacêutica que até então eram mal ou pouco compreendidos.

Atividade n.º 5: Tratamento farmacológico de rinite alérgica na amamentação

Contextualização

No decorrer dos meus primeiros meses de estágio na Farmácia Saúde, fui confrontada com o caso de uma utente com queixas características de rinite alérgica, que procurava algo que a fizesse melhorar. A utente informou-nos ainda que se encontrava a amamentar, pelo que decidi realizar uma breve pesquisa sobre o assunto com a finalidade de perceber se todos os fármacos seriam adequados ou se existiria alguma contraindicação.

Desenvolvimento

A rinite alérgica apresenta-se como uma reação inflamatória da mucosa nasal mediada por imunoglobulina E, manifestando-se através de sintomas como congestão e prurido nasal, espirros e rinorreia. A resposta alérgica é constituída por 2 fases – precoce e tardia – sendo que ambas apresentam libertação de mediadores químicos. A histamina surge como um dos principais mediadores libertados durante a fase precoce.^[16]

Existem vários alérgenos que se podem encontrar na etiologia da doença, nomeadamente ácaros de poeira doméstica, pólenes, pêlos de animais, fungos e poeiras. Assim, as medidas não farmacológicas para o tratamento da rinite alérgica focam-se essencialmente em evitar a exposição a alérgenos: deverá ser aconselhado ventilar/arejar a casa, aspirar o chão e colchão e evitar objetos que acumulem pó, lavar semanalmente os lençóis a temperaturas superiores a 60 °C e evitar atividades ao ar livre quando existe uma concentração de pólenes elevada.^[16]

Os anti-histamínicos, corticosteróides intranasais e os antagonistas de recetores de leucotrienos surgem como as classes de fármacos mais utilizadas para o tratamento da patologia, sendo que, durante o período de gravidez e amamentação, os corticosteróides intranasais devem ser o tratamento de 1ª linha, uma vez que a quantidade que passa para o leite materno é mínima.^[16-17]

Apesar de existir pouca evidência sobre a sua segurança, considera-se que os anti-histamínicos de 2ª geração são provavelmente compatíveis com a amamentação, desde que utilizados com a devida monitorização do lactente, tendo em atenção sintomas como sonolência, irritabilidade, boca seca e alterações na alimentação. A cetirizina e a loratadina surgem como os fármacos de primeira escolha, uma vez que, a nível da amamentação, apresentam níveis reduzidos de transferência para o leite materno. Além disso, possuem poucos efeitos adversos, podendo ser utilizados durante a gravidez dado que não é

expectável que ocorram anomalias congénitas. Além destes, também a fexofenadina e a desloratadina podem ser recomendados em situações que os fármacos de primeira linha não sejam adequados.^[17-19]

Os descongestionantes nasais devem ser evitados dado a sua transferência significativa para o leite materno. Quanto aos antagonistas de recetores de leucotrienos, como o montelucaste e o zafirlucaste, estes apenas devem ser usados em situações em que os restantes fármacos apresentam ineficácia.^[17]

Conclusão

Esta atividade permitiu-me expandir o meu conhecimento sobre os fármacos que podem ser utilizados com segurança durante o período de lactação, fornecendo, assim, as ferramentas necessárias para um aconselhamento farmacêutico mais assertivo e confiante. Além do tratamento farmacológico, deverão ainda ser adotadas medidas não farmacológicas, inclusive a manutenção da boa higiene das fossas nasais, efetuando a limpeza com água do mar ou soro fisiológico.

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar

Contextualização do Estágio Curricular

A Unidade Local de Saúde do Alto Minho, EPE (ULSAM), criada pelo Decreto-Lei 183/2008 de 4 de setembro, retificado pelo Decreto-Lei 12/2009, de 12 de janeiro, apresenta uma área de influência correspondente ao distrito de Viana do Castelo, abrangendo os concelhos de Arcos de Valdevez, Caminha, Melgaço, Monção, Paredes de Coura, Ponte da Barca, Ponte de Lima, Valença e Vila Nova de Cerveira. A ULSAM é ainda constituída por duas unidades hospitalares - o Hospital de Santa Luzia, em Viana do Castelo, e o Hospital Conde de Bertiandos, em Ponte de Lima -, unidades de cuidados de saúde personalizados, unidades de saúde familiar, unidades de cuidados na comunidade, unidades de convalescença e uma unidade de saúde pública.

Desta forma, a ULSAM surge como uma entidade pública empresarial integrada no Serviço Nacional de Saúde, tendo como propósito a identificação e capacidade de resposta das necessidades de saúde da população através do acesso a cuidados de saúde de qualidade, eficiência e eficácia.

O Serviço Farmacêutico

Cabe ao Serviço Farmacêutico Hospitalar (SFAR) assegurar a execução de diversas atividades farmacêuticas fulcrais para garantir não só a terapêutica dos doentes, como também a segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos.

Na ULSAM, o SFAR localiza-se no piso 3 do edifício, sendo responsável por diversas funções, desde a gestão, receção, armazenamento e conservação de medicamentos e produtos farmacêuticos, à preparação de medicamentos de acordo com normas de qualidade e segurança.

A ampla equipa do SFAR é constituída por vários funcionários, entre eles 12 Farmacêuticos Hospitalares, 11 Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica, 7 Auxiliares de Farmácia e 2 Técnicos Operacionais, sendo a direção da responsabilidade do Dr. Rui Pires. O estágio decorreu sob orientação da Dr.^a Ana Margarida Sousa.

Cronograma de atividades

O estágio no Hospital de Santa Luzia teve início no dia 2 de maio, prolongando-se até ao final do mês de junho. Na **Tabela 3** é possível consultar as atividades realizadas no âmbito do estágio em Farmácia Hospitalar.

Tabela 3: Cronograma das atividades realizadas na Farmácia Hospitalar

1ª semana	Acompanhamento das atividades do Serviço Farmacêutico
2ª e 3ª semana	Área da Dose Unitária e Cuidados Farmacêuticos Área de Nutrição Parentérica e Preparação de formas farmacêuticas não estéreis
4ª e 5ª semana	Área de Oncologia
6ª e 7ª semana	Área de Ambulatório e Ensaios Clínicos
8ª e 9ª semana	Preparação do projeto a apresentar à equipa do SFAR

Durante a primeira semana do estágio na ULSAM tive a oportunidade de acompanhar várias atividades do SFAR, nomeadamente a Gestão de Stocks, realizada através do sistema informático e do sistema *kanban*. Além disso, pude contactar com a dinâmica da receção de medicamentos e respetivo armazenamento, procedimento que deve acautelar as condições de conservação de cada medicamento ou produto farmacêutico. Embora não diretamente relacionadas com a função do Farmacêutico Hospitalar, estas atividades permitiram-me conhecer o funcionamento da farmácia e as responsabilidades de cada funcionário que integra a equipa do SFAR.

No decorrer desta semana, acompanhei ainda os vários sistemas de distribuição de medicamentos, dando especial destaque à Distribuição Individual Diária em Dose Unitária e ao *Pyxis*. A Distribuição Individual Diária em Dose Unitária é definida pela distribuição de medicamentos, em dose individual unitária, para um período de 24 horas. Para além da vantagem de ser o sistema mais seguro e eficaz, permite o acompanhamento farmacoterapêutico do doente, a minimização de desperdícios e a redução de riscos associados a interações e erros de medicação. O *Pyxis*, por sua vez, traduz-se num sistema organizado em várias gavetas controladas eletronicamente, cuja gestão realizada por um *software*, permite a dispensa de medicamentos e produtos farmacêuticos de forma semiautomática.

Na segunda e terceira semanas, acompanhei as atividades realizadas na Área da Dose Unitária e Cuidados Farmacêuticos. Nesta área, o Farmacêutico Hospitalar, que é responsável pela validação das prescrições dos doentes internados, avalia a adequação da dose prescrita, a existência de possíveis interações medicamentosas ou de medicamentos extra formulário. Fica por isso patente que a comunicação entre o Farmacêutico Hospitalar e o médico prescritor revela-se de superlativa importância, para aferir procedimentos, doseamentos, interações medicamentosas, dose/posologia ministrada, incompatibilidades entre a forma farmacêutica do medicamento e a capacidade de deglutição do doente. Durante estas duas semanas contactei ainda com a Área de Nutrição Parentérica e Preparação de formas farmacêuticas não estéreis, vertente na qual pude visualizar a preparação, em câmara de fluxo laminar horizontal, das bolsas de nutrição parentérica prescritas ao longo da semana. No que concerne à preparação de formas farmacêuticas não estéreis, foram-me demonstradas as tarefas atribuídas Farmacêutico Hospitalar, que é responsável pela realização dos cálculos necessários à preparação destas formas farmacêuticas e pela validação de todas as medições e pesagens realizadas pelo Técnico de Diagnóstico e Terapêutica, com o intuito de assegurar a qualidade, segurança e eficácia do produto a ser preparado.

A quarta e a quinta semanas foram reservadas à Área de Oncologia, onde acompanhei a preparação dos fármacos citotóxicos para a Unidade de Dia. Esta área permitiu-me conhecer todo o circuito das preparações citotóxicas, desde o momento em que se encontram armazenadas sob condições ideais, até à validação das prescrições médicas dos doentes e respetiva preparação em câmara de fluxo laminar vertical.

Na sexta e sétima semanas, contactei com a Área de Ambulatório e Ensaios Clínicos, que, a par de todas as outras áreas, apresenta particular importância devido a não só permitir a monitorização de medicação com janela terapêutica estreita e assegurar a adesão à terapêutica, mas também por razões económicas, uma vez que vários tratamentos apresentam elevados custos associados. Durante estas semanas, acompanhei a dispensa de medicação para as mais diversas patologias, onde o tamoxifeno (utilizado a nível oncológico), o adalimumab (indicado em doenças autoimunes) e a associação de tenofovir com lamivudina (utilizada para a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)) são exemplos de fármacos frequentemente dispensados. O papel desempenhado pelo farmacêutico hospitalar assume-se com evidência como um esteio significativo no acompanhamento da terapia do doente, na verificação da informação constante no processo do doente, na validação da prescrição e consequente dispensa da medicação. A sua função é imprescindível para o esclarecimento das dúvidas dos doentes e para prestar informações garantidas da segurança e eficácia do tratamento. Nesta área aprendi o modo

como se processa a dispensa e transporte dos medicamentos para os Centros de Saúde, cuja proximidade com as populações proporciona um acesso facilitado e célere à medicação pelos doentes crónicos.

Por fim, nas últimas semanas, foi-me facultada a possibilidade de regressar a uma das áreas anteriormente mencionadas, no sentido de rever procedimentos ou, eventualmente, reforçar o meu conhecimento. Na derradeira semana, também me dediquei à realização do projeto a apresentar no final do estágio em farmácia hospitalar.

Atividade n.º 1: Interações medicamentosas entre fármacos quimioterápicos e produtos naturais

Contextualização

Durante o meu estágio em farmácia hospitalar foi-me proposto abordar um tema atual e inovador para apresentar à equipa da farmácia. Assim, decidi abordar as interações medicamentosas existentes entre fármacos quimioterápicos e produtos naturais, uma vez que, nos dias que correm, o consumo destes produtos é cada vez mais frequente, havendo a ideia pré-concebida que a palavra “natural” traz apenas benefícios para a saúde.

Desenvolvimento

Os produtos naturais são definidos como qualquer produto que, na sua composição, contenha ervas, vitaminas e minerais, prebióticos ou probióticos.^[20]

Atualmente, com a crescente preocupação de seguir um estilo de vida mais saudável, existe cada vez uma maior procura por alternativas de origem natural, pelo que, nos últimos anos, tem surgido uma grande variedade de produtos naturais disponíveis no mercado para os mais variados fins. São várias as notícias que surgem acerca destes produtos, alegando possuírem benefícios que, muitas das vezes, não estão comprovados. Assim, a utilização destes produtos é cada vez maior em todo o mundo, seja em indivíduos saudáveis ou doentes. De facto, a utilização destes produtos é uma prática comum em, por exemplo, doentes oncológicos, por diversas razões: seja por acreditarem nos benefícios deste tipo de produtos e na sua capacidade de controlar a progressão do cancro, seja com o objetivo de reduzir os efeitos adversos causados pela terapia convencional. Muitos destes doentes recorrem aos produtos naturais com a esperança de que estes contribuam para a cura da doença, além de os tomarem como uma forma de fortalecer o sistema imunitário ou alcançar saúde em geral.^[20]

Um estudo com 128 participantes revelou que o consumo de produtos naturais é superior em doentes oncológicos comparativamente a pessoas com doença aguda ou crónica. Com este estudo foi ainda possível aferir que apenas uma parte destes doentes oncológicos haviam notificado o respetivo médico acerca da utilização deste tipo de produtos: isto acontece muito pelo facto de os doentes acreditarem que é uma informação irrelevante e inócua para o tratamento convencional, desvalorizando por completo qualquer interação medicamentosa entre o fármaco e o produto natural. Além disso, entre as causas de tal não acontecer incluem-se ainda o facto do médico simplesmente não perguntar acerca da utilização de produtos naturais, alguns doentes recearem que o médico condene o seu uso,

alguma incapacidade do médico em fornecer toda a informação necessária e adequada ao doente sobre o uso destes produtos e o tempo limitado de consulta.^[21]

A utilização concomitante de produtos naturais com fármacos quimioterápicos tem levantado algumas dúvidas sobre o impacto que estes produtos poderão ter com os tratamentos realizados, uma vez que podem apresentar interações medicamentosas com alguns dos fármacos, podendo afetar a sua eficácia, aumentar a toxicidade e/ou os efeitos adversos, o que, consequentemente, leva a resultados inesperados.^[20]

Durante a apresentação de 30 minutos realizada no SFAR (**Anexo 5**) na presença de uma parte da equipa farmacêutica, tentei explicar como estes produtos naturais poderiam interagir com a medicação a realizar durante os tratamentos de quimioterapia. Assim, inicialmente procurei expor os principais motivos pelos quais os doentes oncológicos recorrem a produtos naturais, dando exemplos concretos de fármacos cuja segurança e eficácia poderiam estar comprometidas. Além disso, enfatizei a importância do farmacêutico na questão, uma vez que se apresenta como um pilar essencial para o combate da utilização inapropriada deste tipo de produtos. No fim, apresentei um exemplo de panfleto que poderia ser entregue à comunidade, alertando para o consumo racional deste tipo de produtos durante a terapia oncológica. Além disso, a pedido do Diretor Técnico do SFAR, realizei uma tabela com todas as possíveis interações encontradas que foram previamente alvo de estudos, para que a equipa farmacêutica pudesse consultar em situações necessárias (**Anexo 6**).

Conclusão

Considero que esta foi uma atividade bastante enriquecedora na medida em que, além de ter conseguido obter mais informação sobre os produtos naturais e como estes podem influenciar a restante medicação de um determinado doente, tive a oportunidade de transmitir a informação a uma vasta equipa de farmacêuticos que se mostraram interessados em aprender mais sobre o tema. O conhecimento obtido permitiu-me sentir mais confortável com a área da suplementação e dos produtos naturais, melhorando, portanto, as minhas capacidades de aconselhamento farmacêutico neste tema.

Atividade n.º 2: O bacilo Calmette–Guérin (BCG) no tratamento do carcinoma da bexiga

Contextualização

Durante as duas semanas que estive na Área de Oncologia, foram várias as vezes em que presenciei a dispensa de BCG para o tratamento de carcinoma da bexiga. Deste modo, decidi aprofundar o meu conhecimento sobre o fármaco, uma vez que, até então, desconhecia a sua existência e respetiva indicação terapêutica.

Desenvolvimento

O carcinoma urotelial é responsável por mais de 90% de todos os cancros da bexiga e é um dos 10 cancros predominantes no mundo, sendo que, no ano de 2020 ocorreram em Portugal 2608 novos casos.^[22-23] Apesar de se manifestar principalmente através de hematúria, a disúria pode surgir como um dos sintomas mais comuns, bem como um aumento da frequência/urgência em urinar.^{[22], [24]} Os principais fatores de risco conhecidos incluem o tabagismo, a exposição ocupacional a produtos químicos, como aminas aromáticas e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, a poluição, a schistosomíase e, por fim, a predisposição genética.^[22]

O diagnóstico é realizado através de vários procedimentos, nomeadamente o exame físico e análises à urina. Além disso, o médico pode ainda recorrer a exames citoscópicos ou a exames de imagem como a tomografia computadorizada. Contudo, o diagnóstico final baseia-se na avaliação histológica do tecido obtido por biópsia ou ressecção transuretral do tumor da bexiga, que deve ser alcançada o mais cedo possível.^{[22], [24]} Assim, a informação do resultado anátomo-patológico da ressecção transuretral do tumor da bexiga complementada com exames imagiológicos pélvicos e abdominais revelam-se cruciais para um estadiamento correto do cancro, que deve ser realizado com base na classificação da OMS. Desta forma, pode ser dividido essencialmente em carcinoma urotelial não invasivo (ou seja, que ainda não invadiu o músculo próprio da bexiga) ou invasivo (há crescimento na camada mais profunda, atingindo a camada muscular).^[24]

O BCG encontra-se indicado no tratamento do carcinoma não invasivo urotelial da bexiga.^[25] Consiste numa suspensão liofilizada de bactérias vivas do bacilo de Calmette e Guérin com um baixo potencial infeccioso, derivadas do *Mycobacterium bovis*, criada inicialmente para o tratamento da tuberculose. Apesar do seu mecanismo de ação ainda não ser totalmente compreendido, acredita-se que passa por uma estimulação do sistema imunitário. Após internalização nas células uroteliais, estimula a função macrofágica no baço e ativa as células *natural killer*. Além disso, a sua instilação nas células tumorais induz a libertação de citocinas como IL-6, IL-8 e estimula o aumento dos granulócitos,

monócitos/macrófagos e linfócitos T, indicando uma ativação local do sistema imunitário. As citocinas IL1, IL2, IL6 e TNF- α sofrem também um aumento.^[26]

Uma vez que o tratamento é efetuado com administração intravesical, é importante que a bexiga se encontre vazia aquando da instilação. Para tal, o doente não deve beber nas 4 horas que antecedem a instilação e nas 2 horas após a mesma.^[25]

Segundo as *guidelines*, o tratamento deve ser iniciado 2 a 3 semanas após a ressecção transuretral/biópsia. A terapêutica deve ser realizada semanalmente por um período de 6 semanas, seguindo-se um período de manutenção em que são efetuadas 3 instilações com intervalos de administração semanais administrados durante um período mínimo de 1 até 3 anos, nos meses 3, 6, 12, 18, 24, 30 e 36.^{[22], [25]}

O BCG não deve ser utilizado em doentes imunodeprimidos ou indivíduos com deficiências imunológicas congénitas ou adquiridas, quer devido a doença concomitante, terapêutica oncológica ou imunossupressora. Além disso, não deve ser administrado a doentes com tuberculose ativa.^[25]

Conclusão

Esta atividade permitiu-me obter um maior conhecimento sobre o fármaco em questão, levando-me a concluir que, com o desenvolvimento da indústria farmacêutica, é possível que uma terapêutica estruturada para uma determinada indicação seja, posteriormente, utilizada para outros fins.

Atividade n.º 3: Distribuição de hemoderivados

Contextualização

A distribuição de medicamentos a doentes em regime ambulatorio surge devido à necessidade de maior rigor a nível de controlo e vigilância de determinadas terapêuticas com efeitos adversos graves, onde é crucial assegurar a adesão dos doentes à terapêutica. Além disso, certos medicamentos só possuem 100% de comparticipação se forem dispensados em meio hospitalar.

Durante as semanas que estive na Área de Ambulatório consegui compreender que certos medicamentos exigem uma distribuição especial, requerendo uma maior atenção por parte do farmacêutico. Assim, tive a oportunidade de não só visualizar como de participar na distribuição de hemoderivados.

Desenvolvimento

Segundo a OMS, os hemoderivados são definidos como medicamentos que apresentam na sua composição proteínas plasmáticas de interesse terapêutico que não são sintetizadas através de métodos convencionais, pelo que são obtidos de plasma de dadores humanos são por um processo tecnológico adequado de fracionamento e purificação, sendo os principais. A albumina, imunoglobulinas e fatores da coagulação (Fator VII, Fator VIII, Fator IX, além dos complexos protrombínicos) constituem os principais exemplos de hemoderivados.^[27]

Uma vez que existe risco de transmissão de doenças infeto-contagiosas, é necessário estabelecer um controlo rigoroso e uma exigência acrescida no que concerne a estes fármacos, com o intuito de assegurar a qualidade e segurança dos mesmos. Neste sentido, o Despacho n.º 1051/2000, de 14 de setembro permitiu a implementação de um sistema de registo uniforme de todos os atos de requisição clínica, distribuição aos serviços e administração aos doentes de todos os medicamentos derivados do plasma humano utilizados nos estabelecimentos hospitalares de saúde públicos.^[28]

O registo de todos os medicamentos hemoderivados prescritos e cedidos em meio hospitalar deve ser efetuado no Modelo n.º 1804 que é constituído por duas vias: a Via Farmácia, onde se procede ao registo do hospital, serviço requisitante, identificação do doente e médico, data da requisição, nome do medicamento, forma farmacêutica, dose, via de administração e a justificação clínica; e Via Serviço, onde é feito o registo das administrações por parte dos enfermeiros do serviço. Após preenchimento da respetiva parte na requisição, o enfermeiro envia novamente a Via Farmácia aos SF, onde deve permanecer por um período de 5 anos arquivado em capa própria.^[27-28]

Devido à sua variabilidade biológica, os hemoderivados necessitam de um processo de libertação para serem utilizados. O processo de libertação oficial de lotes de medicamentos de origem biológica é da responsabilidade do laboratório do INFARMED, envolvendo uma avaliação da documentação de produção de cada lote, bem como a realização dos ensaios laboratoriais descritos nas normas europeias específicas para cada produto. Assim, existindo o cumprimento dos requisitos legais e normativos aplicáveis, é emitido um Certificado Oficial Europeu de Libertação de Lote (COELL) que é reconhecido em toda a União Europeia e no Espaço Económico Europeu.^{[27], [29]} Caso o medicamento já possua um COELL emitido por outro país, o INFARMED emite um Certificado de Autorização de Utilização de Lote (CAUL). O número de COELL ou CAUL é registado pelo farmacêutico no impresso antes da dispensa do medicamento. Após dispensa ou devolução de hemoderivados, é efetuado o registo do consumo ao doente a nível informático, de forma a ser possível a atualização de stocks.^[29]

Conclusão

A presente atividade proporcionou-me um maior contacto com procedimentos específicos e excecionais para a distribuição de determinados medicamentos, possibilitando-me a visualização e aprendizagem de todo o circuito dos medicamentos hemoderivados. Assim, pude compreender a importância do farmacêutico na dispensa deste tipo de medicação.

Parte 2. Temas de desenvolvimento

Tema 1: A vacinação na prevenção da zona

Introdução

Nos tempos que correm, a mediatização de determinadas questões de saúde suscita algumas dúvidas nos utentes. Assim, o farmacêutico surge como primeiro recurso para o esclarecimento destas questões, pelo que é importante manter-se informado e com uma aprendizagem contínua, de forma a conseguir acompanhar a evolução da ciência.

No primeiro semestre de 2023, a Farmácia Saúde recebeu material informativo elaborado pelo Centro de Informação do Medicamento e Intervenções em Saúde junto com a GlaxoSmithKline acerca da zona, tanto direccionado para os utentes como para a equipa da farmácia. Como tal, decidi aprofundar o meu conhecimento sobre o tema, para que, futuramente, caso fosse abordada com questões relativas à doença, me sentisse confortável para as esclarecer. De igual modo, considereei que seria um tema útil e interessante de apresentar à equipa da Farmácia Saúde.

O herpes zoster, vulgarmente denominado por zona, é uma doença transmissível provocada pela reativação do vírus da varicela-zoster. Numa fase inicial, o vírus da varicela infeta células somáticas mucoepiteliais, afetando posteriormente os neurónios. A infeção é maioritariamente contraída durante a infância através de secreções respiratórias ou por contacto direto com as vesículas características da varicela, sendo o intervalo de contágio de 1 a 2 dias antes de surgirem as lesões até 6 dias depois. Após infeção primária, o vírus da varicela-zoster permanece em estado de latência a nível dos gânglios da raiz dorsal ou dos nervos cranianos, podendo haver reativação aquando de uma diminuição da imunidade celular. Assim, ocorre replicação do vírus no corpo celular dos neurónios, havendo libertação de partículas antivíricas para o respetivo dermatomo acompanhada de inflamação e vesiculação.^[30]

A zona surge, portanto, como uma patologia que ocorre apenas em indivíduos que já tenham contraído o vírus da varicela-zoster, ou seja, que já tenham tido varicela. Assim, um indivíduo seronegativo, quando em contacto com alguém com zona, irá contrair varicela.^[30]

O herpes zoster apresenta uma distribuição ubíqua, surgindo em qualquer época do ano e de forma predominante no sexo feminino. Apesar da idade ser o fator de risco principal para o desenvolvimento da infeção, destaca-se também a imunossupressão ocorrida em determinadas patologias e comorbilidades, onde se incluem infeções pelo HIV,

transplantação, neoplasias e doenças autoimunes ou sujeitas a terapia imunossupressora.^[30-31]

Embora, em Portugal, os dados relativos à reativação do vírus da varicela-zoster sejam limitados pelo facto da varicela e da zona não serem doenças de declaração obrigatória, estima-se que cerca de 1 em cada 3 indivíduos poderá vir a manifestar um episódio de zona ao longo da vida. A incidência anual na Europa varia entre 2 a 4,6 casos de herpes zoster por 1000 pessoas, sendo que, na faixa etária dos 85 anos, pode atingir 5 em cada 10 pessoas.^[31-32]

Manifestações clínicas

A erupção cutânea vesicular unilateral e a dor aguda surgem como as principais manifestações clínicas do herpes zoster, sendo os dermatómos mais afetados o torácico, trigeminal, lombar e cervical. Pode ocorrer uma fase prodrómica, onde os sintomas são geralmente sentidos 2 a 3 dias antes da fase eruptiva. Durante este período de tempo pode ocorrer dor intensa, prurido ou distesias no dermatomo afetado, podendo ser acompanhados de vários sintomas sistémicos, como cefaleias, mal-estar geral, febre e fotofobia.^{[30-31], [33]} Durante a fase eruptiva, surgem pápulas eritematosas que evoluem para vesículas maiores, formando bolhas. Posteriormente, dão origem a pústulas. Esta é a fase de maior contágio, e, embora perdure por 2-4 semanas, a dor provocada pode persistir por mais tempo, bem como as cicatrizes e alterações de pigmentação.^[30]

Complicações

A nevralgia pós-herpética é a complicação mais comum do herpes zoster, afetando cerca de 10-15% dos doentes e mais de 30% dos indivíduos com idade superior a 80 anos. A idade avançada, dor severa na fase aguda e as lesões cutâneas graves representam os principais fatores de risco para o desenvolvimento de nevralgia pós-herpética. Ao passo que a dor usual do herpes zoster possui um intervalo de duração de 2 a 4 semanas, a nevralgia pós-herpética persiste após 90 dias após o início das lesões cutâneas, podendo prolongar-se por meses ou até anos. Apesar da sua patogénese permanecer desconhecida, acredita-se que seja provocada pela invasão nervosa do vírus, com subsequente inflamação e destruição dos nervos. A dor da nevralgia pós-herpética é habitualmente descrita como uma dor intensa e debilitante no dermatomo afetado, podendo manifestar-se por alodinia tátil, definida como a presença de dor provocada por estímulos não dolorosos, ou hiperalgesia, que consiste numa resposta exagerada a estímulos dolorosos. Os sintomas intensos podem, eventualmente, afetar negativamente o dia-a-dia

do doente e levar a uma perda de qualidade de vida, devido a poderem causar ansiedade, depressão, insónia, fadiga e até isolamento social.^{[30-31], [33-34]}

O herpes zoster oftálmico, complicação resultante do envolvimento do ramo oftálmico do nervo trigémeo, ocorre em 10-25% dos casos. Caracteriza-se inicialmente por uma fase prodrómica de cefaleias, mal-estar e febre, sendo que, com o aparecimento da erupção cutânea, pode ocorrer conjutivite, uveíte, episclerite, queratite e glaucoma. Assim, o diagnóstico e tratamento precoces revelam-se fundamentais para impedir a perda de visão.^[34-35]

Embora ocorram com menor frequência, existem outras complicações associadas ao herpes zoster. Destaca-se a síndrome de Ramsay Hunt, que provoca dor e lesões vesiculares a nível do ouvido externo ou orofaringe, podendo levar a perda de paladar e fraqueza do músculo facial. Além disso, o herpes zoster pode levar à superinfecção bacteriana das lesões, geralmente por *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*. Podem também surgir complicações neurológicas, como meningite herpética, encefalite, neuropatia motora periférica, mielite e síndrome de *Guillain Barré*. Em indivíduos imunocomprometidos, como recetores de transplantes e doentes a realizar quimioterapia pode ainda ocorrer disseminação cutânea com lesões vesiculares distribuídas de forma generalizada. A disseminação cutânea pode encontrar-se associada ao envolvimento visceral, que coloca o doente em risco de vida dado a ser uma síndrome fulminante que evolui rapidamente para pneumonia, hepatite ou encefalite.^[35]

Diagnóstico

Em indivíduos imunocompetentes, o diagnóstico é realizado com base na apresentação clínica típica da doença: erupções cutâneas vesiculares unilaterais com distribuição dermatomal bem estabelecida, associadas geralmente a dor. Contudo, as erupções cutâneas podem ser confundidas com manifestações clínicas de outras afeções dermatológicas, como a infeção pelo Herpes Simplex, reações alérgicas a fármacos e dermatites de contacto, pelo que nem sempre é possível obter um diagnóstico evidente.^{[30], [33]}

Em indivíduos com manifestações atípicas, como lesões não dolorosas, sem distribuição dermatomal bem definida ou com dor neuropática persistente sem aparecimento das lesões cutâneas características, o diagnóstico pode ser confirmado com recurso a testes laboratoriais. Entre estes, destaca-se a técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) por ser um teste com maior sensibilidade e rapidez que permite a deteção do DNA do vírus da varicela-zoster nas lesões.^{[30], [33]}

Tratamento

O tratamento do herpes zoster foca-se principalmente na melhoria da qualidade de vida dos doentes, em acelerar a cicatrização das lesões cutâneas e reduzir a duração e intensidade da dor associada à patologia.^{[30], [33]} A redução da incidência da nevralgia pós-herpética surge como um objetivo secundário, uma vez que se apresenta como a complicação mais comum da doença.^[36]

Os análogos de nucleosídeos orais constituem os fármacos de primeira linha para o tratamento da zona, impedindo a replicação vírica. É recomendado que a sua utilização seja iniciada nas primeiras 72 horas desde o aparecimento das lesões, de modo a impedir a disseminação do vírus e formação de novas lesões, assim como redução da dor sentida e aceleração da cicatrização cutânea. Contudo, em casos excecionais, os antivíricos podem ser indicados após este período de tempo, nomeadamente em doentes com mais de 60 anos que apresentem dor intensa e envolvimento de uma grande área de pele, bem como em indivíduos imunocomprometidos. Esta indicação estende-se ainda a doentes que apresentem formações vesiculares novas ou com complicações viscerais, neurológicas ou oculares, como o herpes zoster óftálmico.^{[30], [33], [35]}

Em Portugal, encontram-se atualmente aprovados para o tratamento do herpes zoster o aciclovir e o valaciclovir (**Figura 1**). Apesar de, habitualmente, ser utilizada a posologia de 800 mg de aciclovir oral 5 vezes ao dia durante uma semana, o valaciclovir, um pró-fármaco que é rapidamente convertido a aciclovir *in vivo*, possui melhores características farmacocinéticas e uma menor frequência de administração (1000 mg de valaciclovir 3 vezes ao dia durante o mesmo período de tempo). Além disso, alguns estudos relatam que este fármaco pode ser mais eficaz que o aciclovir no que concerne à redução da dor.^{[33], [35]}

O tratamento com aciclovir intravenoso poderá ser indicado em doentes com doença severa e disseminada, herpes zoster óftálmico ou envolvimento visceral. Em indivíduos imunocompetentes, a posologia utilizada é de 10-15 mg/kg a cada 8 horas.^{[33], [35]}

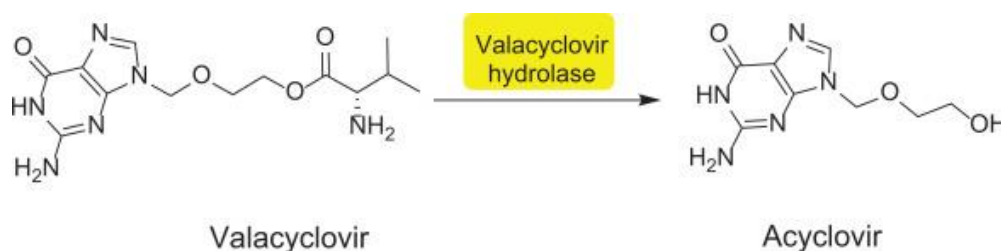


Figura 1: Valaciclovir e Aciclovir

De forma a reduzir a inflamação e acelerar o processo de cicatrização, os glucocorticóides podem ser utilizados como terapia adjuvante no tratamento de herpes zoster. Contudo, a sua utilização é controversa, uma vez que pode aumentar o risco de complicações.^[30] Ocasionalmente, podem ainda ser utilizados analgésicos, como o paracetamol e anti-inflamatórios não esteróides no alívio da dor.^[35]

Como tratamento não farmacológico pode ser recomendada a utilização de roupas largas de algodão com o objetivo de reduzir a irritação da pele, podendo ainda ser aconselhada a aplicação de gelo, pensos húmidos ou a toma de um banho frio para aliviar a dor.^[35]

A vacinação na prevenção da zona

A vacinação contra o vírus da varicela-zoster encontra-se indicada para diminuição do risco de desenvolver herpes zoster e nevralgia pós-herpética, e, apesar de ser um método eficaz e seguro para a prevenção da zona em doentes imunocompetentes, existem vários estudos em desenvolvimento para avaliar a segurança e eficácia em doentes imunocomprometidos.^[35]

De acordo com o Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC), a vacinação deve ser adiada até ao culminar da fase aguda da doença, ou seja, até ao desaparecimento dos sinais e sintomas.^[37]

Atualmente, em Portugal, são comercializadas dois tipos de vacinas: a vacina viva atenuada e a vacina recombinante.

1. Vacina viva atenuada

A vacina viva atenuada foi aprovada pelo INFARMED em 2015, tratando-se de uma vacina de dose única indicada na prevenção do herpes zoster e da nevralgia pós-herpética em indivíduos com 50 ou mais anos de idade. Apesar de reduzir a incidência do herpes zoster, a vacina perde eficácia ao fim de 8 anos. Além disso, pode haver uma diminuição da eficácia com o aumento da idade.^{[32], [35]}

A vacina está contraindicada em caso de hipersensibilidade à substância ativa, a qualquer um dos excipientes ou à neomicina (uma vez que pode estar presente em vestígios residuais), não devendo ser administrada a indivíduos imunocomprometidos, doentes com tuberculose ativa não tratada nem a mulheres grávidas ou na idade fértil. Aquando da administração podem ocorrer reações adversas ligeiras e transitórias, como dor, prurido, eritema ou tumefação, além de cefaleias e dores nas extremidades.^{[35], [38]}

No sentido de avaliar a eficácia da vacina viva atenuada em indivíduos com 50 a 59 anos e indivíduos com mais de 60 anos efetuaram-se 2 ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo.^[38-39]

No ensaio com indivíduos entre os 50 e 59 anos, 22 439 participantes foram monitorizados para o desenvolvimento de herpes zoster durante um período médio de tempo de 15 meses, sendo a identificação final de casos de herpes zoster efetuada maioritariamente com recurso à técnica PCR. Assim, a vacina viva atenuada demonstrou uma eficácia de 70% neste grupo de indivíduos.^[38-39]

Para avaliar a eficácia da vacina em indivíduos com mais de 60 anos, os participantes foram monitorizados por aproximadamente 37 meses. Comparativamente ao placebo, foi possível aferir que, na faixa etária dos 60-69 anos, a vacina viva atenuada possuía uma eficácia de 64%, diminuindo para 38% em participantes com mais de 70 anos. Quanto à existência de complicações, verificou-se a ocorrência de herpes zoster oftálmico em 35 indivíduos vacinados em comparação a 69 indivíduos que receberam placebo. Além disso, observou-se uma diminuição da visão em 2 indivíduos vacinados e 9 que receberam placebo.^[38-39]

A eficácia a longo prazo foi analisada por 11 anos, incluindo os 4 anos dos ensaios acima mencionados mais estudos de *follow-up* onde o grupo controlo foi obtido entre o 7º e 11º ano. Estes estudos permitiram verificar um declínio significativo da eficácia da vacina no primeiro ano após a administração, sendo que, após 6 anos de vacinação a eficácia demonstrou ser inferior a 35%. Além disso, concluiu-se que a eficácia da vacina viva atenuada torna-se estatisticamente insignificante entre 9 a 11 anos após respetiva administração.^[39-40]

Relativamente à prevenção da nevralgia pós-herpética, a vacina viva atenuada demonstrou diminuir significativamente a incidência da complicação. Em indivíduos vacinados, o risco de desenvolvimento de nevralgia pós-herpética foi de 9%, enquanto que no grupo do placebo foi de 13 %. O efeito observou-se mais evidente no grupo de indivíduos com mais de 70 anos, em que o risco de desenvolvimento de nevralgia pós-herpética apresentou uma redução para 10% no grupo da vacina vs. 19% no grupo do placebo. Ao contrário da eficácia na prevenção do herpes zoster, constatou-se que a eficácia da vacina na prevenção da nevralgia pós-herpética se mantinha ao longo do tempo.^[38-40]

2. A nova vacina: vacina recombinante

A vacina recombinante foi aprovada para a prevenção de herpes zoster na União Europeia, Estados Unidos da América, Japão, Canadá e Austrália, e para a prevenção de nevralgia pós-herpética somente na UE e Austrália. Contudo, é importante salientar que a vacina recombinante não se encontra indicada para a prevenção da infecção primária da varicela. A sua administração é recomendada a adultos com idade igual ou superior a 50 anos.^[32]

A vacina recombinante possui na sua composição o antígeno de superfície da glicoproteína E, que é o antígeno mais abundante em células infectadas pelo vírus, sendo imprescindível para a replicação e transmissão vírica. Assim, há uma indução da produção de anticorpos contra o vírus. Além disso, a vacina contém na sua composição o sistema adjuvante AS01, constituído por uma mistura de substâncias que contribuem para reforçar a resposta imunitária da vacina através da promoção da imunidade humoral e da imunidade celular mediada por células T CD4+.^[41-43]

A sua administração deve ser realizada em duas doses com intervalo de 2 a 6 meses, podendo este intervalo de tempo ser mais curto (1 a 2 meses) em indivíduos que estão ou podem tornar-se imunocomprometidos e que possam beneficiar de um esquema de vacinação mais célere. A vacina recombinante encontra-se contraindicada em situações de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes, podendo, aquando da sua administração, causar determinadas reações adversas, onde se incluem cefaleias, sintomas gastrointestinais (como náuseas, vômitos, diarreia e/ou dor de estômago), mialgias, dor, rubor e tumefação, fadiga, calafrios e febre.^{[32], [39], [42]}

A eficácia da vacina recombinante na prevenção de herpes zoster e nevralgia pós-herpética foi avaliada através de dois estudos em indivíduos com idade igual ou superior a 50 anos (ZOE-50) e em indivíduos com 70 anos ou mais (ZOE-70).^[42-43]

No ZOE-50, 7695 indivíduos receberam a vacina recombinante, ao passo que 7710 receberam placebo. Aproximadamente 3 anos depois, em média, 6 adultos do grupo de estudo tinham manifestado um episódio de zona, comparativamente com 210 adultos do grupo placebo. Adicionalmente, após cerca de 4 anos, nenhum dos participantes do grupo da vacina manifestava nevralgia pós-herpética, enquanto que 18 participantes do grupo placebo possuíam a complicação. Deste modo, é possível concluir que a vacina recombinante preveniu 97% dos casos de zona e 100% dos casos de nevralgia pós-herpética neste estudo.^[42-43]

Já no ZOE-70, os participantes com idade igual ou superior a 70 anos de idade que receberam a vacina recombinante ou placebo. Assim, foi possível verificar que, após 4

anos da administração da vacina, apenas 25 dos 8250 adultos tiveram zona, ao passo que, dentro do grupo placebo, 284 dos 8346 indivíduos apresentaram a patologia. Quanto à nevralgia pós-herpética, 4 adultos manifestaram a complicação no grupo que recebeu a vacina, comparativamente a 36 do grupo placebo.^[42-43]

No que diz respeito a outras complicações, a vacina recombinante reduziu significativamente a sua ocorrência em 93,7% e 91,6% em indivíduos com mais de 50 anos e com idade superior a 70 anos, respetivamente.^[43]

Com a finalidade de avaliar a eficácia, imunogenicidade e segurança da vacina recombinante a longo prazo, iniciou-se o ensaio ZOE-LFTU com todos os participantes elegíveis dos ensaios ZOE-50 e ZOE-70 dispostos a participar. O ensaio pretendia acompanhar os participantes por 6 anos, iniciando a monitorização cerca de 5 anos pós-vacinação. Enquanto o ZOE-LFTU se encontrava a decorrer, vários estudos provisórios constataram que, ao fim do primeiro ano, a eficácia da vacina era de 97,6% em indivíduos com mais de 70 anos e de 87,4% ou superior nos restantes anos do estudo. Além disso, um estudo realizado por mais de 4 anos, localizado temporalmente entre, em média, 5,6 a 10 anos após a vacinação, demonstrou que a eficácia da vacina era de 81,6% em indivíduos com 67 anos ou mais.^{[39], [44]}

Embora ainda exista uma escassez de estudos que analisem e comparem de forma direta a eficácia das duas vacinas, é possível afirmar com base em estudos isolados de ambas que a vacina recombinante apresenta uma maior eficácia na prevenção de herpes zoster e nevralgia pós-herpética quando comparada com a vacina viva atenuada. Uma vez que possui uma maior eficácia a longo prazo, estima-se que a vacina recombinante possua maior capacidade de prevenir herpes zoster e nevralgia pós-herpética.^[39]

Conclusão

Conforme dito anteriormente, é imprescindível a realização de mais estudos que corroborem a eficácia da vacina recombinante comparativamente à vacina viva atenuada. Mediante o sensacionalismo provocado pelos média, cabe ao farmacêutico esclarecer, de forma clara e simples, as eventuais questões dos utentes. Sendo um agente de saúde pública, além de estar apto para identificar um possível caso da doença, o farmacêutico deve possuir conhecimentos de como proceder perante esta.

Tema 2: Novas estratégias terapêuticas para a Doença Inflamatória Intestinal (DII)

Introdução

O trato gastrointestinal constitui um fator crucial para a manutenção da homeostasia e defesa contra organismos patogénicos, pelo que, quando em desequilíbrio, pode levar a determinadas doenças do foro intestinal.^[45]

A DII surge como uma denominação genérica caracterizada por uma inflamação crónica e recorrente do intestino. Esta é uma doença maioritariamente de países desenvolvidos que afeta cerca de 25 mil pessoas em Portugal, incidindo principalmente em jovens e adultos.^[46]

O diagnóstico é realizado com base na história clínica do doente, destacando-se a importância da realização de endoscopia, onde o médico poderá efetuar uma biópsia para avaliação das alterações estruturais e celulares da parede intestinal e confirmação do diagnóstico. Além disso, podem ser realizados exames de imagem, como radiografia de contraste, ressonância magnética, tomografia computadorizada e análises ao sangue e coprocultura.^[47- 48]

Uma vez que é uma doença crónica, o tratamento da DII visa a melhoria da qualidade de vida do doente através da redução dos sintomas característicos e, consequentemente, da indução e manutenção da remissão clínica. Assim, o principal objetivo do tratamento farmacológico prende-se com a redução da inflamação característica da fisiopatologia da doença. Os aminosalicilatos, como a messalazina, são os fármacos de primeira linha frequentemente indicados para a doença leve, ao passo que, para a doença moderada a severa, estão indicados os fármacos biológicos.^{[46], [48]}

Os fármacos biológicos revolucionaram a terapêutica da DII, uma vez que são direcionados especificamente para um alvo que contribui para a inflamação típica da patologia. Contudo, conclui-se que apresentam limitações, como o risco de infeções e o facto de determinados doentes apresentarem resposta fraca à terapêutica ou nenhuma resposta de todo. Os fármacos biológicos comumente utilizados são administrados por via intravenosa ou subcutânea, o que pode levar a uma eventual perda de adesão terapêutica. Além disso, estes fármacos obrigam ao deslocamento do doente até ao hospital e acarretam elevados custos aos sistemas de saúde.^{[46], [49]}

Neste projeto tentei compreender quais as alternativas terapêuticas existentes aos tratamentos utilizados hoje em dia para a DII moderada a severa.

Colite Ulcerosa

A Colite Ulcerosa apresenta-se como uma inflamação crónica do trato gastrointestinal que causa inflamação no reto, estendendo-se até ao cólon de forma contínua. A inflamação restringe-se tipicamente à mucosa intestinal, danificando de forma superficial a parede do intestino. A patologia é predominantemente diagnosticada entre os 20 e os 30 anos, manifestando-se através de sintomas como hematoquezia, dor abdominal, fadiga, perda ponderal, perda de apetite e anemia. Podem também ocorrer manifestações extra-intestinais, como osteoporose, cálculos renais, irritações ou lesões cutâneas, entre outros.^{[47], [50]} Apesar de ainda não ser inteiramente conhecida, acredita-se que tenha uma etiologia multifatorial, sendo resultado de uma resposta imunitária inadequada ao microbioma normal de indivíduos com pré-disposição genética expostos a fatores desencadeantes.^[51]

Na Colite Ulcerosa (**Figura 2**), a disbiose da microbiota e o comprometimento da barreira epitelial e mucosa intestinal encontram-se intimamente relacionados com a patogénese da doença. Este desequilíbrio permite uma maior proximidade da microbiota ao epitélio intestinal. Adicionalmente, as células T *helper* 2 (Th2) produzem IL-23, que, a par do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) regula a expressão de genes responsáveis pela formação das *tight junctions*. Estas, quando comprometidas, levam a um aumento da permeabilidade da barreira intestinal, havendo uma maior migração de antígenos. Desta forma, há ativação de células apresentadoras de antígenos, como macrófagos e células dendríticas que efetuam o reconhecimento da flora comensal do intestino através de recetores *Toll-like*. Consequentemente, há produção de citocinas responsáveis por atrair neutrófilos. Estes constituem a linha da frente da resposta imunitária, levando à formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos. Além disso, há migração de células imunitárias para o intestino através da ligação a moléculas de adesão expressas pelo endotélio dos vasos sanguíneos, como a molécula-1 de adesão da célula de adressina mucosal (MadCAM-1), importante para a transmigração de linfócitos T portadores da integrina $\alpha 4\beta 7$ para tecidos do trato gastrointestinal. Os monócitos infiltrados, ao evoluírem para macrófagos levam à produção de TNF e de mais citocinas pró-inflamatórias. Adicionalmente, a IL-36 proveniente de células epiteliais inibe as células T reguladoras e estimula a produção de IL-9, que induz a polarização de Th2 e impede a cicatrização da mucosa intestinal, comprometendo as funções protetoras da mucosa.^{[50], [52]}

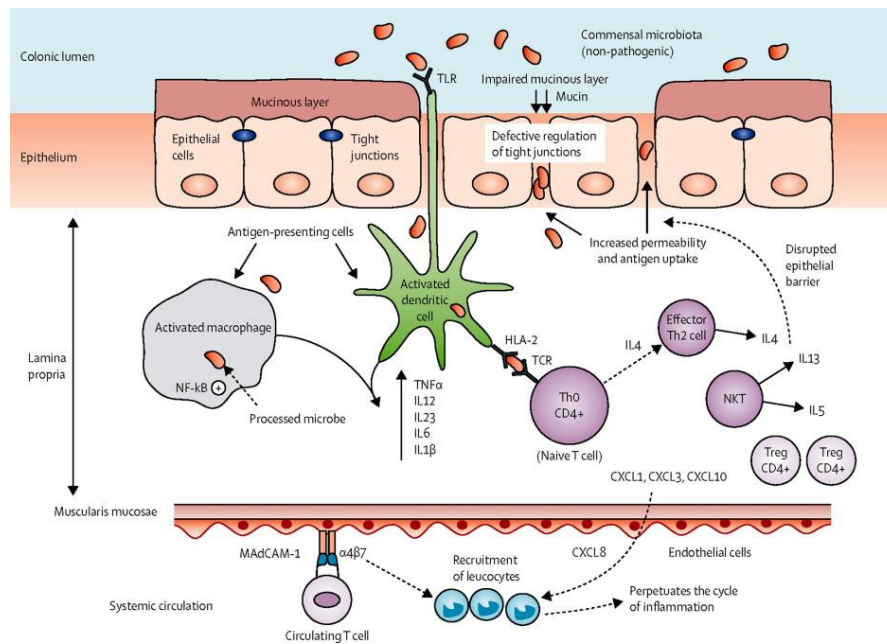


Figura 2: Fisiopatologia da Colite Ulcerosa

Doença de Crohn

Apesar de, à semelhança da Colite Ulcerosa, ser também uma doença inflamatória crônica, a Doença de Crohn possui características distintas da patologia mencionada acima. Esta manifesta-se em qualquer idade, surgindo geralmente pela primeira vez entre os 10 e os 40 anos. É caracterizada por lesões descontínuas que podem afetar qualquer região do trato gastrointestinal, sendo mais frequente a inflamação a nível do íleo distal e cólon. Além disso, ao contrário da Colite Ulcerosa, onde a inflamação é limitada à mucosa intestinal, na Doença de Crohn a inflamação provocada é habitualmente transmural, podendo levar a estenoses, perfurações e fístulas. Embora os sintomas sejam variáveis, entre os mais comuns incluem-se diarreia com dor abdominal, perda ponderal, náuseas, vômitos e, ocasionalmente, febre e calafrios. Além destes podem surgir sintomas extra-intestinais, como artrite e eritema nodoso.^{[48], [50]}

Tal como a Colite Ulcerosa, também a Doença de Crohn apresenta etiologia multifatorial. Contudo, possui uma patogénese distinta, acreditando-se que o seu desenvolvimento é essencialmente mediado por células T *helper* 1 (Th1) (**Figura 3**). Na patologia ocorre ativação de macrófagos e células dendríticas que identificam a flora comensal como estranha, levando à produção de células pró-inflamatórias como TNF- α , IL-6 e IL-23. Além disso, a ativação de células apresentadoras de antígenos permite a diferenciação de linfócitos CD4+ em células Th1 e T *helper* 17 (Th17), responsáveis pelo aumento respetivo de interferão gama e IL-17A, provocando a inflamação típica da doença. Assim como na

Colite Ulcerosa, também a adesão de linfócitos portadores da integrina $\alpha 4 \beta 7$ provocam a migração de linfócitos T para o lúmen intestinal.^[50]

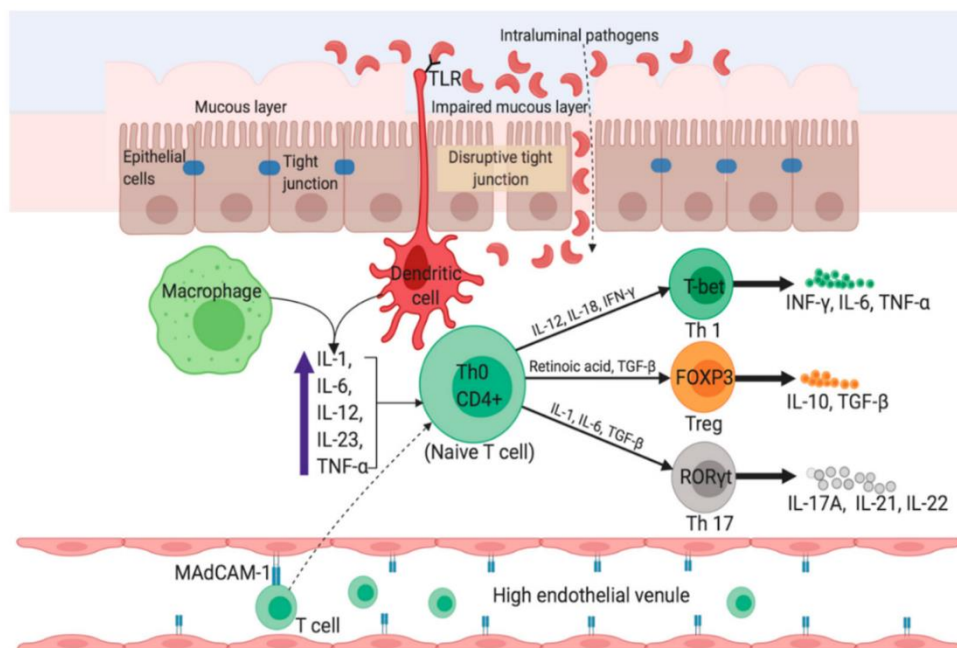


Figura 3: Fisiopatologia da Doença de Crohn

Fármacos biológicos utilizados no tratamento da DII

Inibidores de TNF- α

Os inibidores de TNF- α possuem capacidade de inibição do TNF- α que, após ligação com os seus recetores, desempenha um papel fundamental na patogénese de várias doenças inflamatórias, uma vez que leva à ativação de diversas vias de sinalização, como fatores de transcrição, proteases e proteínas cinases, provocando ainda a libertação de citocinas pró-inflamatórias e de outras células responsáveis pelo desenvolvimento da resposta inflamatória.^[46]

O infliximab surge como um dos inibidores TNF- α com eficácia demonstrada para doentes adutos com Colite Ulcerosa moderada a severa ou Doença de Crohn moderada a severa ou com formação de fístulas. Este é administrado por via intravenosa ou subcutânea inicialmente numa dose de 5 mg/kg às 0, 2 e 6 semanas, e, a partir daí, a cada 8 semanas.^[53]

Além do infliximab, também o adalimumab se apresenta como um inibidor TNF- α indicado para o tratamento de Doença de Crohn adulta e pediátrica, bem como para o tratamento de Colite Ulcerosa. O seu esquema posológico difere conforme a DII observada: enquanto

que para Doença de Crohn moderada a severa é inicialmente administrada por via subcutânea uma dose de 80 mg na semana 0, e, na semana 2, de 40 mg, estabelecendo-se posteriormente uma dose de manutenção de 40 mg em semanas alternadas, na Colite Ulcerosa a dose de indução recomendada é de 160 mg na semana 0 e de 80 mg na 2ª semana. Após tratamento de indução, a dose indicada é de 40 mg em semanas alternadas. Na Doença de Crohn pediátrica a dose é ajustada conforme o peso, sendo administrada via subcutânea.^[54]

Anti-integrinas

O vedolizumab é um fármaco biológico pertencente ao grupo das anti-integrinas, cujo mecanismo de ação passa por inibir a integrina $\alpha_4\beta_7$. Esta é uma das integrinas mais comumente associadas à migração dos linfócitos, podendo ser encontrada na superfície destes. Assim, o fármaco inibe a adesão dos linfócitos à MadCAM-1, impedindo a migração celular para o intestino e consequente inflamação.^{[49], [55]}

Várias *guidelines* indicam a utilização do vedolizumab em terapia de manutenção em doentes com DII moderada a severa que apresentam resposta inadequada, deixaram de responder ou possuem intolerância à terapêutica convencional ou a um antagonista do TNF- α . O fármaco é inicialmente administrado numa dose de 300 mg por via intravenosa às 0, 2 e 6 semanas, e, a partir daí, a cada 8 semanas. O vedolizumab tem demonstrado eficácia em termos de resposta clínica, remissão e cicatrização da mucosa em doentes sem qualquer exposição prévia ao antagonista TNF- α e em doentes com resposta inadequada a uma terapêutica prévia de antagonista TNF- α .^{[46], [55]}

Anti-interleucinas

O ustekinumab é um anticorpo monoclonal que inibe a ação da IL-12 e IL-23 ao impedir a ligação da subunidade p40 ao seu recetor proteico (IL-12Rb1) expresso na superfície das células imunitárias. Assim, este interfere com vias essenciais para o desenvolvimento da DII, dado que a IL-12 e a IL-23 são secretadas por macrófagos e células dendríticas. Enquanto que a IL-12 estimula as células *natural killer* e a diferenciação das células T CD4+ no fenótipo Th1, a IL-23 induz a via Th17. A sua eficácia está comprovada para tratamento de manutenção em doentes com Doença de Crohn e Colite Ulcerosa moderada a severa que não obtiveram sucesso terapêutico com os inibidores de TNF- α . O anticorpo é administrado por via IV numa primeira fase, para ser posteriormente injetado via subcutânea numa dose de 90 mg a cada 8 semanas.^[46]

Dentro da mesma classe de fármacos, também o mirikizumab se encontra aprovado para o tratamento de adultos com Colite Ulcerosa ativa moderada a severa. Este é um anticorpo monoclonal que se liga seletivamente à subunidade p19 da IL-23, inibindo a interação com o respetivo recetor. A sua dose de indução é de 300 mg por perfusão intravenosa às 0, 4 e 8 semanas, e, a partir daí, estabelece-se uma dose de manutenção de 200 mg por injeção subcutânea a cada 4 semanas.^{[51], [56]}

Novas estratégias terapêuticas

1. Inibidores de Janus quinases (JAKs)

Com base na patogénese da doença, é possível aferir que as vias inflamatórias associadas ao desenvolvimento da DII resultam de uma sobreexpressão de diversas citocinas pró-inflamatórias, importantes para a sinalização transcelular. Esta sinalização é realizada através da indução do transdutor do sinal JAK e da ativação da via de transcrição JAK/STAT.^[57]

As proteínas JAK (JAK1, JAK2, JAK3 e cinase de tirosina 2) pertencem a uma família de cinases de tirosina intracelulares que participa em vias inflamatórias através da ligação a recetores membranares de citocinas (**Figura 4**). Ao haver esta ligação, ocorre dimerização do recetor e ativação da respetiva JAK, que provoca a fosforilação de resíduos específicos da cadeia do recetor no citoplasma, atuando como um local de ancoragem para as proteínas *signal transducer and activator of transcription* (STATs). Estas, ao ligarem-se à proteína JAK, são fosforiladas e translocadas para o núcleo da célula. Desta forma, a transcrição genética é ativada, havendo a expressão de proteínas envolvidas na resposta imunitária e em vias inflamatórias, o que, consequentemente, pode levar a um agravamento da inflamação.^{[46], [57]}

Os inibidores das JAK, como o nome indica, inibem a cascata pró-inflamatória JAK/STAT ao impedirem a fosforilação inicial das proteínas JAK. Estes apresentam a vantagem de serem administrados oralmente e terem um início de ação rápido.^[46]

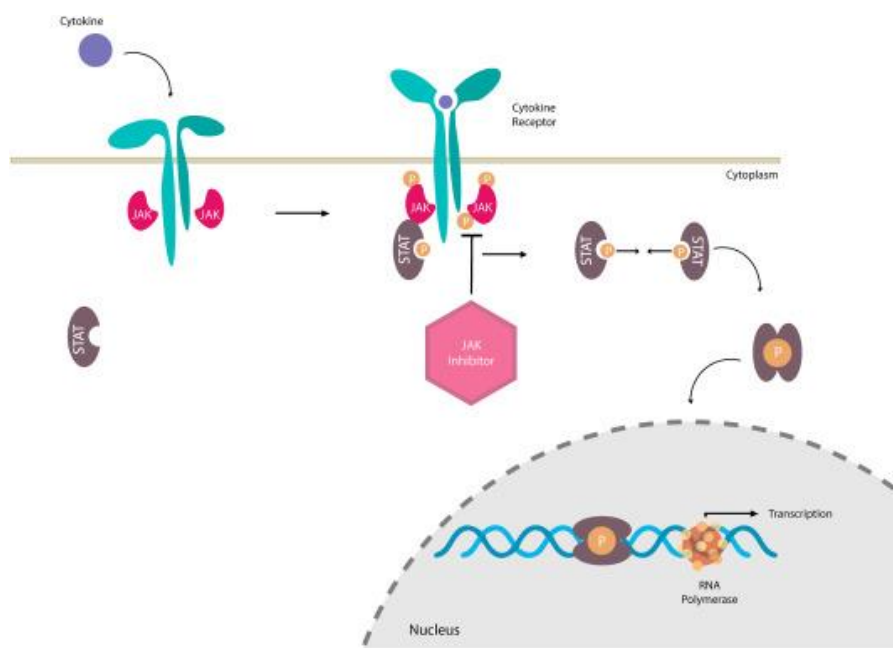


Figura 4: Mecanismo de ação dos inibidores das JAKs

1.1 Tofacitinib

O tofacitinib é um fármaco inibidor das JAK, tendo sido o primeiro desta classe terapêutica a ser aprovado pela Agência Europeia do Medicamento para o tratamento da Colite Ulcerosa moderada a gravemente ativa em doentes com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância à terapêutica convencional ou ao fármaco biológico. Este apresenta afinidade para as JAK1 e JAK3 e, em doses mais elevadas, para a JAK2 e pode ser administrado oralmente. O fármaco pode levar a alguns efeitos adversos, como tromboembolismo, desenvolvimento de infeções e hiperlipidemia.^[46]

O fármaco foi avaliado num ensaio randomizado de fase II em que se procedeu à administração de tofacitinib a 0,5 mg, 3 mg, 10 mg ou 15 mg diariamente em doentes com Colite Ulcerosa moderada a severa, isto é, doentes com uma *Mayo Clinical Score* (MCS) entre 6-12 pontos e uma *Mayo Clinic Endoscopic Subscore* (MCES) ≥ 2 . Estes índices são comumente utilizados para categorizar a gravidade da doença em ensaios controlados por placebo, sendo avaliados 4 subclassificações: hemorragia retal, número de dejeções, avaliação médica e aparência endoscópica. Estas subclassificações podem ser pontuadas de 0 (normal) a 3 (maior gravidade).^{[49]. [58]}

Um total de 194 pacientes seguiram este regime terapêutico durante 8 semanas, onde foi possível concluir que, comparativamente aos que haviam tomado placebo, os doentes a tomar 15 mg de tofacitinib atingiam em maior proporção a resposta clínica desejada. Além

disso, observou-se que mais doentes do grupo do tofacitinib atingiam a remissão clínica e endoscópica.^[49]

Foram ainda realizados 3 grandes estudos com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do tofacitinib para induzir a remissão (OCTAVE Induction 1 e 2) e respetiva manutenção (OCTAVE Sustain) em doentes com Colite Ulcerosa.^[59]

Os ensaios OCTAVE Induction 1 e 2 apresentam uma estrutura semelhante, sendo que, nestes estudos, 1100 pacientes com Colite Ulcerosa moderada a severa, sem resposta à terapia convencional ou ao tratamento com inibidores de TNF- α foram tratados com 10 mg de tofacitinib durante 8 semanas. Os estudos tiveram como *endpoint* primário a remissão clínica ao fim do período de tempo estabelecido, sendo a cicatrização da mucosa intestinal (ou seja, um MCES $\leq$ 1) o *endpoint* secundário. Ambos definiram a resposta clínica como uma redução de 3 pontos ou mais no MCS e uma diminuição da subclassificação de hemorragia retal de 1 ponto ou mais. A remissão clínica foi definida como um MCS $\leq$ 2 pontos, com nenhuma das subclassificações superior a 1 ponto e a subclassificação de hemorragia retal com 0 pontos. Ambos os estudos demonstraram que os *endpoints* foram atingidos em maior proporção no grupo tratado com o fármaco relativamente ao grupo tratado com placebo. No OCTAVE Induction 1, por exemplo, a remissão foi atingida na 8ª semana (*endpoint* primário) por 18,5% e a cicatrização da mucosa (*endpoint* secundário) por 31,3% dos doentes tratados com o fármaco em estudo, comparativamente a 8,3% e 15,6% do grupo placebo.^{[46], [59]}

Após os ensaios 1 e 2, os pacientes que obtiveram pelo menos uma resposta clínica parcial ao tofacitinib foram incluídos no OCTAVE Sustain, onde receberam uma dose de manutenção de 5 mg ou 10 mg de tofacitinib durante 52 semanas. Neste estudo, o *endpoint* primário foi definido como o alcance da remissão clínica ao fim do período estipulado, sendo que os *endpoints* secundários foram estabelecidos como a cicatrização da mucosa intestinal ao fim de 52 semanas e a remissão clínica sem recurso a corticoesteróides ao fim de 24 e 54 semanas. Mais uma vez, foi possível observar resultados mais promissores no grupo medicado com o fármaco: ao fim das 52 semanas, verificou-se remissão clínica em 34,3% e 40,6% dos doentes tratados, ao passo que o grupo a tomar placebo apenas atingiu uma percentagem de 11%. Além disso, verificou-se que 37,4% (com 5 mg) e 45,7% (com 10 mg) dos doentes com tofacitinib atingiram o *endpoint* secundário, enquanto o grupo placebo alcançou uma percentagem de somente 13,1%. Quanto à remissão clínica livre de corticoesteróides, constatou-se uma maior proporção no grupo a tomar o fármaco relativamente ao grupo placebo.^{[46], [59]}

Por fim, os doentes que completaram com sucesso os ensaios OCTAVE Induction 1 e 2, mas que tiveram perda de resposta aquando da redução da dose de tofacitinib de 10 mg para 5 mg, foram incluídos no OCTAVE Open, que é descrito como um ensaio prolongado que avalia a eficácia e segurança de 10 mg de tofacitinib durante um período de 8 semanas. Neste estudo, observaram-se resultados de 60.1%, 25.7% e 16.2% para a resposta clínica, a cicatrização da mucosa e a remissão, respetivamente. Apesar de, durante o estudo, 58 dos 914 doentes terem deixado de responder à terapêutica durante a fase de manutenção, o aumento novamente da dose para 10 mg permitiu obter dados favoráveis nos três parâmetros já mencionados. Assim, este estudo demonstrou que, embora alguns doentes não atingissem a resposta desejada ao fim de 8 semanas, estes poderiam alcançá-la com uma exposição mais prolongada ao fármaco, além de ter clarificado as vantagens de um novo aumento da dose para 10 mg.^{[46], [59]}

Desta forma, segundo as *guidelines*, o tofacitinib deve ser administrado inicialmente numa dose de 10 mg durante 8 semanas, seguindo-se uma dose de 5 mg de manutenção.^[46]

De forma a avaliar a segurança do fármaco a longo prazo, uma meta-análise que incluiu 1157 doentes tratados com tofacitinib por cerca de 4 anos analisou a quantidade de infeções graves decorrentes da administração do fármaco, nomeadamente casos de herpes-zoster, infeções oportunistas, malignidades e problemas cardiovasculares e gastrointestinais. Posto isto, foi possível concluir que o aparecimento de herpes-zoster estava associado à administração de tofacitinib, sendo a incidência diretamente proporcional à dose tomada. Acredita-se que tal aconteça uma vez que a resposta imunitária do herpes-zoster é mediada através da via JAK/STAT, com envolvimento do tipo I (regulado por complexos JAK1-TYK2) bem como do tipo II (mediado por complexos JAK1-JAK2). Assim, a inibição das JAKs pode comprometer a resposta normal à infeção, o que leva a um maior risco de reativação do vírus varicela-zoster. Embora esteja descrito o risco de infeção por herpes-zoster, estas possuem uma apresentação de fácil tratamento, sendo possível retomar a terapêutica com tofacitinib após a sua resolução. Ainda assim, deve ser considerada a vacinação contra o vírus com o intuito de reduzir o risco de infeção.^[59]

1.2 Filgotinib

O filgotinib é também um inibidor das JAK, apresentando afinidade para a JAK1. Este fármaco foi aprovado no final de 2021 para doentes com Colite Ulcerosa moderada a severa, sendo administrado uma vez ao dia.^[46]

No ensaio SELECTION, um estudo de fase IIB/III, procedeu-se à avaliação da segurança e eficácia do filgotinib. Este estudo incluiu dois estudos de indução (UC-1 e UC-2) onde os participantes receberam 100 mg ou 200 mg do fármaco e foi definido como *endpoint*

primário a proporção de doentes que alcançavam a remissão clínica ao fim de 10 semanas. A remissão clínica foi considerada como um MCS de 0 a 1 pontos, uma subpontuação de hemorragia retal de 0 (sem hemorragia retal) e pelo menos uma diminuição de um ponto na subpontuação da frequência de evacuações. Ao fim do período estipulado, aferiu-se que a remissão clínica foi atingida em maior proporção nos doentes que receberam 200 mg de filgotinib comparativamente ao grupo placebo.^[46]

Já o UC-3 foi um estudo de manutenção em doentes com Colite Ulcerosa que alcançaram resposta clínica ou remissão na 10^a semana do tratamento com filgotinib no estudo UC-1 ou UC-2, onde a proporção de doentes que atingiam a remissão clínica foi considerada o *endpoint* primário. Às 58 semanas, verificou-se que os doentes com 100 mg ou 200 mg de filgotinib atingiram em maior proporção a remissão clínica quando comparados com os doentes com placebo.^[46]

O ensaio de fase II FITZROY examinou também a eficácia e segurança do filgotinib para a Doença de Crohn moderada a severa. Na primeira parte do estudo, os doentes receberam primeiramente uma dose de 200 mg do fármaco durante 10 semanas. A remissão clínica à 10^a semana foi considerada o *endpoint* primário, sendo definidos como *endpoints* secundários parâmetros como a remissão clínica para além da 10^a semana, cicatrização da mucosa e remissão profunda, isto é, tanto remissão clínica como endoscópica. Assim, observou-se que, à 10^a semana, 47% dos doentes tratados atingiram o *endpoint* primário, enquanto que o grupo placebo alcançou uma percentagem de 23%.^{[46], [59]}

A segunda parte do estudo focou-se na avaliação da manutenção da resposta após as 10 semanas definidas. Conforme a resposta obtida, os doentes foram aleatoriamente distribuídos por 2 grupos, sendo medicados diariamente com 100 mg ou 200 mg de filgotinib por mais 10 semanas. Apesar de, na 20^a semana, 50% dos doentes com 100 mg e 71% dos doentes com 200 mg de filgotinib apresentarem manutenção da remissão clínica, o grupo placebo obteve uma percentagem de 59%, algo que não foi explorado pelos autores.^[59]

No que concerne aos efeitos adversos relacionados com a medicação, a taxa de ocorrência foi semelhante nos dois grupos, com uma percentagem de 75% nos doentes com o fármaco e 67% no grupo placebo. Assim, o filgotinib demonstrou ser seguro e bem tolerado, apresentando a nasofaringite e as infeções do trato urinário como as principais reações adversas ocorridas.^[59]

Existe atualmente um estudo de fase III do filgotinib em desenvolvimento para avaliar a sua eficácia e segurança na Doença de Crohn.^[46]

1.3 Upadacitinib

O upadacitinib é um inibidor seletivo da JAK1 cuja aprovação se encontra em estudo. Destaca-se o ensaio CELESTE, um ensaio de fase 2 que avaliou a eficácia e segurança do upadacitinib na Doença de Crohn. Neste estudo os doentes foram submetidos a um tratamento de indução de 16 semanas, onde receberam 3 mg, 6 mg, 12 mg ou 24 mg de upadacitinib duas vezes ao dia ou placebo. Posteriormente, estabeleceu-se uma dose de manutenção por 36 semanas, onde foram medicados com 3 mg ou 12 mg duas vezes ao dia ou 24 mg diários do fármaco. Apesar de se ter verificado resultados mais promissores relativamente ao placebo (27% atingiram a remissão clínica comparativamente a 11% do grupo placebo), foram registados também mais casos de herpes-zoster. Adicionalmente, verificou-se ao fim de 2 semanas uma melhoria nos níveis de proteína C reativa e de calprotectina fecal à 4ª semana em doentes medicados com 12 mg ou 24 mg.^{[46], [51], [59]}

De igual modo, a eficácia e segurança do upadacitinib foi também avaliada em três estudos de fase II: os ensaios U-ACHIEVE induction e U-ACCOMPLISH (dois estudos de indução) e U-ACHIEVE maintenance (estudo de manutenção). Estes suportaram a aprovação do upadacitinib para a Colite Ulcerosa moderada a severa em pacientes que não apresentavam resposta aos fármacos biológicos ou com resposta inadequada à terapêutica. Nos ensaios de indução, os doentes receberam 45 mg do fármaco uma vez por dia ou placebo ao longo de 8 semanas. Assim, observou-se que, à 8ª semana, 26% (no 1º estudo) e 34% (no 2º estudo) dos doentes tinham atingido a remissão comparativamente a 4% do placebo. O estudo de manutenção, por sua vez, avaliou a eficácia do upadacitinib em doentes que alcançaram resposta clínica com 8 semanas de tratamento de indução com upadacitinib 45 mg diários. Os doentes foram aleatorizados de forma a receber 15 mg ou 30 mg de upadacitinib ou placebo, uma vez por dia, ao longo de 52 semanas. Ao fim deste período de tempo, constatou-se que a remissão clínica foi atingida por 42% e 52% dos doentes com 15 mg e 30 mg do fármaco, respetivamente, em comparação com 12% do grupo placebo.^{[46], [60]}

2. Biológicos subcutâneos

Os biológicos subcutâneos apresentam algumas vantagens comparativamente aos administrados por via intravenosa: além de serem de fácil utilização e de reduzirem significativamente a frequência de consultas médicas e deslocamentos até ao hospital, estes podem ainda trazer benefícios para os sistemas de saúde ao diminuírem os custos associados às terapêuticas. Os custos referidos prendem-se principalmente com a necessidade de utilização de equipamentos e instalações adequados e com o tempo despendido por profissionais de saúde para a preparação e administração dos fármacos.

Um estudo realizado na Itália debruçou-se sobre os custos associados à administração intravenosa de uma dose única de infliximab em doentes com DII, o que permitiu concluir que, excluindo o custo do fármaco, o custo total médico do tratamento foi de 250,86 € para uma infusão de 2 horas e de 133,54 € para uma infusão de 1 hora.^[61-62]

Atualmente, o CT-P13, um biossimilar do infliximab, apresenta-se como uma formulação subcutânea que já possui aprovação pela EMA. A formulação subcutânea do vedolizumab foi desenvolvida durante 2020, podendo ser uma opção para doentes em manutenção.^[61]

De forma a perceber se a formulação subcutânea teria maior adesão terapêutica do que a intravenosa, um estudo ofereceu a 130 doentes a oportunidade de substituir o CT-P13 IV para uma dose de 120 mg de CT-P13 SC a cada 2 semanas ou de substituir o vedolizumab IV para uma dose de 108 mg de vedolizumab SC a cada 2 semanas. Verificou-se, assim, que 77,7% dos 130 doentes com DII aderiram à terapêutica. Por outro lado, o estudo observou que a periodicidade de administração da formulação apresenta-se como uma das principais razões para os doentes não quererem substituir a terapêutica. Neste estudo, a maioria dos participantes realizava uma nova administração intravenosa a cada 8 semanas, sendo, por isso, a administração subcutânea com longos intervalos de tempo (iguais ou superiores a 8 semanas) entre duas injeções um dos regimes mais bem aceites. Foi ainda possível concluir que o receio de haver uma potencial perda de eficácia do tratamento também é um dos motivos para o doente não desejar substituir a terapêutica. Além disso, após meses de deslocações até ao hospital e visitas médicas, é possível que certos doentes sintam maior segurança e conforto ao terem conhecimento de que o controlo da doença e o processo de tratamento são da responsabilidade dos profissionais de saúde presentes.^[61]

Outro estudo recente avaliou a eficácia e segurança da formulação subcutânea do infliximab, onde, após duas doses de indução, os doentes eram aleatoriamente distribuídos por dois grupos: um grupo recebeu o infliximab IV e o outro recebeu o infliximab SC. Assim, foi possível concluir que a fórmula subcutânea do fármaco é segura e eficaz para ser utilizada como tratamento de manutenção em doentes com DII. Além disso, foi demonstrado que a produção de anticorpos anti-infliximab durante o tratamento com a formulação SC era inferior comparativamente à formulação IV (dos 92 participantes, foram detetados anticorpos anti-infliximab em 64% vs 18% dos doentes a receber infliximab IV e SC, respetivamente), facto que se pode dever à exposição constante do infliximab IV às flutuações de pico e vale características das administrações intravenosas.^[63]

Com base nos resultados positivos obtidos, o estudo focou-se então na implementação de um programa de alteração do infliximab IV para SC. Os doentes começaram por receber uma dose de 120 mg de infliximab a cada 2 semanas, sendo que, alguns dos que ainda se encontravam a ajustar a periodicidade de administração do fármaco receberam-no semanalmente. De modo a avaliar a troca de formas farmacêuticas, foram ainda considerados vários dados analíticos, nomeadamente os níveis de proteína C-reativa, de infliximab sérico e de calprotectina 3, 6 e 12 meses após realizada a substituição. Além destes, foram considerados o índice de Harvey-Bradshaw (HBI), e o índice de Atividade de Colite Clínica Simples (SCCAI) para estratificar a gravidade dos sintomas de doentes com Doença de Crohn e Colite Ulcerosa, respetivamente. Assim, a remissão clínica foi definida como um HBI < 5 e um SCCAI < 3. O estudo efetuou ainda um questionário com a finalidade de compreender a adesão terapêutica por parte dos doentes, onde avaliaram a satisfação dos doentes com a troca das formas farmacêuticas, o impacto sentido na qualidade de vida e no controlo de efeitos adversos e da saúde. Dos 88 doentes, 68 concordaram que era preferível a administração SC de infliximab, com 78 a afirmar que se sentiam de igual forma ou melhor com esta forma farmacêutica. Além disso, 75 doentes concordaram que a qualidade de vida com infliximab SC melhorou relativamente àquela que possuíam com infliximab IV. Do total de participantes, 81 e 76 doentes afirmaram que o infliximab SC era de fácil utilização e seguro, respetivamente. No que concerne aos dados clínicos, não se observou qualquer alteração relevante nos níveis de proteína C reativa e calprotectina fecal.^[63]

Conclusão

A investigação de novas terapêuticas para a DII apresenta extrema relevância devido à cronicidade da patologia, pelo que é necessário o desenvolvimento de fármacos mais eficazes e seguros, visando obter uma maior proporção de doentes capazes de alcançar a remissão clínica, bem como a sua manutenção. Para que tal ocorra, é fundamental promover a adesão terapêutica através não só da procura de abordagens mais cómodas para o doente, como também da sua educação para a saúde. Assim, é responsabilidade do farmacêutico educar o doente para a importância da terapêutica, assegurando a sua adesão e, por conseguinte, a qualidade, eficácia e segurança da farmacoterapia.

Conclusão global

Ao longo destes 6 meses de estágio em farmácia comunitária e farmácia hospitalar pude, por fim, contactar diretamente com a profissão farmacêutica, onde tive a oportunidade de expandir e obter conhecimentos e competências essenciais para o meu futuro na área, bem como aplicar os conhecimentos previamente adquiridos durante o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

O estágio na Farmácia Saúde permitiu-me aferir a importância do farmacêutico para a comunidade, dado que, além de ser um agente de saúde pública e ser, muitas vezes, o primeiro recurso para obtenção de informação sobre determinada questão de saúde, o farmacêutico comunitário é visto, aos olhos da sociedade, como alguém de confiança perante um problema de saúde. Além disso, pude constatar que a adesão terapêutica dos utentes se encontra intimamente relacionada com a abordagem do farmacêutico, pelo que é fundamental que, aquando da dispensa de medicação, o farmacêutico explique a forma correta de tomar o medicamento.

O estágio em farmácia hospitalar, por sua vez, deu-me a oportunidade de compreender o papel do farmacêutico hospitalar como parte integrante de uma rede complexa de cuidados de saúde, onde a profissão se revela importante para a correta utilização e gestão dos medicamentos e, consequentemente, para o sucesso da terapêutica dos doentes.

Em suma, os últimos 5 anos permitiram-me assimilar a importância do farmacêutico, pelo que este deve procurar constantemente a aquisição de novos conhecimentos de forma a ser um profissional de saúde completo e com uma aprendizagem constante.

Bibliografia

- [1] Sociedade Portuguesa da Contraceção, Recomendações sobre Contraceção de Emergência. 2015. [Online] Disponível em https://www.spdc.pt/files/14_Recomendacoes_CE.pdf (acedido a 10 de maio de 2023)
- [2] Infomed. Femke 30 mg: resumo das características do medicamento (aprovado em 15/03/2022) pelo INFARMED. Mylan, Lda.
- [3] Infomed. Postinor 1.5 mg: resumo das características do medicamento (aprovado em 06/08/2021) pelo INFARMED. Gedeon Richter, Plc.
- [4] Ordem dos Farmacêuticos. Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência, de 22/12/2015. Disponível em https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_especifica_sobre_a_intervencao_farmaceutica_na_contracecao_de_emergencia_7929677925ab147ce85c39.pdf (acedido a 10 de maio de 2023)
- [5] Infarmed. Recomendações terapêuticas: Inibidores da Bomba de Protões (IBP). 2017. [Online] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1909769/Inibidores+da+Bomba+de+Prot%C3%B5es/fe44c351-515c-4ab4-a437-689f2f8c1aae> (acedido em 27 de abril de 2023)
- [6] Direção-Geral da Saúde. Supressão Ácida: Utilização da Bomba de Protões e das suas Alternativas Terapêuticas, de 30/09/2011. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0362011-de-30092011-jpg.aspx> (acedido a 27 de abril de 2023)
- [7] Infomed. Omeprazol Ratiopharm 20 mg: resumo das características do medicamento (aprovado em 23/10/2018) pelo INFARMED. Ratiopharm – Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos, Lda.
- [8] Ordem dos Farmacêuticos. Quais as precauções necessárias na descontinuação dos inibidores da bomba de protões? 2022. [Online] Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/quais-as-precaucoes-necessarias-na-descontinuacao-dos-inibidores-da-bomba-de-protões/> (acedido a 7 de agosto de 2023)
- [9] World Health Organization. Oral Health. [Online] Disponível em: https://www.who.int/health-topics/oral-health#tab=tab_1 (acedido a 15 de julho de 2023)
- [10] Centro de Informação do Medicamento. Saúde Oral na criança. 2012. [Online] Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/ft101_saude_oral_na_crianca_5251080995b043049989a1.pdf (acedido a 15 de julho de 2023)
- [11] World Health Organization. Oral health: fact-sheets. [Online] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health> (acedido a 16 de julho de 2023)
- [12] Laranjo, E., Baptista, S., Norton, A. A., Macedo, A. P., Andrade, C., & Areias, C. (2017). A cárie precoce da infância: uma atualização. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, 33(6), 426–429. <https://doi.org/10.32385/rpmgf.v33i6.12305>
- [13] VALORMED. Manual de Procedimentos dos Locais de Venda de Medicamentos não Sujeitos a Receita Médica. 2019. [Online] Disponível em: <https://valormed.pt/inst/wp->

[content/uploads/2023/03/PC1A.03.01-MANUAL-DE-PROCEDIMENTOS-DOS-LVMNSRM.pdf](#) (acedido a 7 de agosto de 2023)

[14] Infarmed. Medicamentos Genéricos: Qualidade, Segurança e Eficácia. [Online] Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/40_Qualidade_MG.pdf/75190f3a-3d85-4aa4-a9b1-083cab406556?version=1.0 (acedido a 7 de agosto de 2023)

[15] Ordem dos Farmacêuticos. Regulamentação Farmacêutica na Garantia de Qualidade, Eficácia e Segurança dos Medicamentos Genéricos. 2014. [Online] Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/Colegios_de_Especialidade/Titulo_Especialidade/Especialidade_AR/Especialistas_Anteriores/2014/2014_Renata_Minas.pdf (acedido a 7 de agosto de 2023)

[16] Ordem dos Farmacêuticos. Rinite Alérgica. [Online] Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/publicacoes/e-publicacao-do-cim-indice-2/rinite-alergica/> (acedido a 22 de maio de 2023)

[17] UpToDate. Therapies for Allergic Rhinitis in Lactating Women. [Online] Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ALLRG%2F58772> (acedido a 24 de maio de 2023)

[18] Specialist Pharmacy Service. Using Antihistamines During Breastfeeding. [Online] Disponível em: <https://www.sps.nhs.uk/articles/using-antihistamines-during-breastfeeding/> (acedido a 22 de maio de 2023)

[19] Ngo, E., Spigset, O., Lupattelli, A., Panchaud, A., Annaert, P., Allegaert, K., & Nordeng, H. (2022). Antihistamine use during breastfeeding with focus on breast milk transfer and safety in humans: A systematic literature review. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 130(1), 171–181. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13663>

[20] Chan, W. J., Adiwidjaja, J., McLachlan, A. J., Boddy, A. V., & Harnett, J. E. (2023). Interactions between natural products and cancer treatments: underlying mechanisms and clinical importance. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 91(2), 103–119. <https://doi.org/10.1007/s00280-023-04504-z>

[21] Le TQ, Smith L, Harnett J. A systematic review - Biologically-based complementary medicine use by people living with cancer - is a more clearly defined role for the pharmacist required? *Res Social Adm Pharm*. 2017 Nov;13(6):1037-1044. doi: 10.1016/j.sapharm.2016.10.018. Epub 2016 Oct 29. PMID: 27840047.

[22] Babjuk, M., Burger, M., Capoun, O., Cohen, D., Compérat, E. M., Dominguez Escrig, J. L., Gontero, P., Liedberg, F., Masson-Lecomte, A., Mostafid, A. H., Palou, J., van Rhijn, B. W. G., Rouprêt, M., Shariat, S. F., Seisen, T., Soukup, V., & Sylvester, R. J. (2022). European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *European urology*, 81(1), 75–94. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.08.010>

[23] International Agency for Research on Cancer. Globocan 2020 – Portugal. [Online] Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheets.pdf> (acedido a 19 de julho de 2023)

- [24] Powles, T., Bellmunt, J., Comperat, E., De Santis, M., Huddart, R., Lortet, Y., Necchi, A., Valderrama, B. P., Ravaud, A., Shariat, S. F., Szabados, B., van der Heijden, M. S., Gillissen, S., & ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org (2022). Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 33(3), 244–258. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.11.012>
- [25] Infomed. BCG-Medac: resumo das características do medicamento (aprovado em 07/04/2023) pelo INFARMED. Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.
- [26] Mukherjee, N., Julián, E., Torrelles, J. B., & Svatek, R. S. (2021). Effects of Mycobacterium bovis Calmette et Guérin (BCG) in oncotherapy: Bladder cancer and beyond. *Vaccine*, 39(50), 7332–7340. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.09.053>
- [27] Ordem dos Farmacêuticos: Boletim do CIM. Medicamentos Derivados do Plasma Humano. [Online] Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/bc.107_medicamentos_derivados_do_plasma_humano_seguranca_e_desempenho_dos_produtos_frontera_2601856985a12ebd888db2.pdf (acedido a 20 de julho de 2023)
- [28] INFARMED: Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro: Registo de medicamentos derivados de plasma. Disponível em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/despacho_1051-2000.pdf. (acedido em 20 de julho de 2023)
- [29] INFARMED: Autorização de Utilização de Lote. [Online] Disponível em: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_returnToFullPageURL=http%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finfarmed%2Finfarmed%3Fp_auth%3DwlvstOSA%26p_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D1%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_state_rcv%3D1&_101_assetEntryId=33410&_101_type=content&_101_urlTitle=caul&inheritRedirect=false. (acedido a 21 de julho de 2023)
- [30] Patil, A., Goldust, M., & Wollina, U. (2022). Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management. In *Viruses* (Vol. 14, Issue 2). MDPI. <https://doi.org/10.3390/v14020192>
- [31] Luís, J. G., & Martins, B. A. C. (2021). Tratamento do herpes zoster e prevenção da nevralgia pós-herpética. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, 37(5), 446–455. <https://doi.org/10.32385/rpmgf.v37i5.12960>
- [32] Conde, M. G., & Ramos, R. C. (2020). Vacina contra o herpes zoster em Portugal. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, 36(6), 520–523. <https://doi.org/10.32385/rpmgf.v36i6.12608>
- [33] Bader, M. S. (2013). Herpes zoster: diagnostic, therapeutic, and preventive approaches. In *Postgraduate medicine* (Vol. 125, Issue 5, pp. 78–91). <https://doi.org/10.3810/pgm.2013.09.2703>

- [34] Wehrhahn, M. C., & Dwyer, D. E. (2012). Herpes zoster: epidemiology, clinical features, treatment and prevention. *Australian Prescriber*, 35(5), 143–147. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2012.067>
- [35] Centro de Informação do Medicamento. Herpes zoster e neuralgia pós-herpética. 2020. [Online] Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/e_publicacao_herpes_zoster_final_20749690815f9028ecdf473.pdf (acedido a 12 de julho de 2023)
- [36] Werner, R. N., Nikkels, A. F., Marinović, B., Schäfer, M., Czarnecka-Operacz, M., Agius, A. M., Bata-Csörgő, Z., Breuer, J., Girolomoni, G., Gross, G. E., Langan, S., Lapid-Gortzak, R., Lesser, T. H., Pleyer, U., Sellner, J., Verjans, G. M., Wutzler, P., Dressler, C., Erdmann, R., ... Nast, A. (2017). European consensus-based (S2k) Guideline on the Management of Herpes Zoster – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Part 2: Treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31(1), 20–29. <https://doi.org/10.1111/jdv.13957>
- [37] Centers for Disease Control and Prevention. Shingrix Recommendations. [Online] Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/shingles/hcp/shingrix/recommendations.html> (acedido a 15 de julho de 2023)
- [38] Infomed. Zostavax: resumo das características do medicamento (aprovado em 11/02/2016) pelo INFARMED. Merck Sharp & Dohme B.V.
- [39] Dooling, K. L., Guo, A., Patel, M., Lee, G. M., Moore, ; Kelly, Belongia, ; Edward A, & Harpaz, R. (n.d.). *Morbidity and Mortality Weekly Report Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines*.
- [40] Izurieta, H. S., Wernecke, M., Kelman, J., Wong, S., Forshee, R., Pratt, D., Lu, Y., Sun, Q., Jankosky, C., Krause, P., Worrall, C., MaCurdy, T., & Harpaz, R. (2017). Effectiveness and Duration of Protection Provided by the Live-attenuated Herpes Zoster Vaccine in the Medicare Population Ages 65 Years and Older. *Clinical Infectious Diseases*, 64(6), 785–793. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw854>
- [41] Cao, H., Wang, Y., Luan, N., Lin, K., & Liu, C. (2021). Effects of Varicella-Zoster virus glycoprotein E carboxyl-terminal mutation on mRNA vaccine efficacy. *Vaccines*, 9(12). <https://doi.org/10.3390/vaccines9121440>
- [42] Agência Europeia do Medicamento. Shingrix (vacina contra a herpes zoster, recombinante, com adjuvante): um resumo sobre Shingrix e porque está autorizado na UE. 2020. [Online] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/shingrix-epar-medicine-overview_pt.pdf (acedido a 14 de julho de 2023)
- [43] Infomed. Shingrix: resumo das características do medicamento (aprovado em 21/03/2018) pelo INFARMED. GlaxoSmithKline Biologicals, S.A.
- [44] Strezova, A., Diez-Domingo, J., Al Shawafi, K., Tinoco, J. C., Shi, M., Pirrotta, P., Mwakingwe-Omari, A., Adams, M., Ahonen, A., Andrews, C., Athan, E., Barbagómez, J. F., Barbanti, P., Barberan, E., Baty, A., Bengtsson, N., Berger-Roscher, J., Blom, K. B.,

Beytout, J., ... Zerbini, C. (2022). Long-term Protection Against Herpes Zoster by the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Interim Efficacy, Immunogenicity, and Safety Results up to 10 Years After Initial Vaccination. *Open Forum Infectious Diseases*, 9(10). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac485>

[45] Ahluwalia, B., Moraes, L., Magnusson, M. K., & Öhman, L. (2018). Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. In *Scandinavian Journal of Gastroenterology* (Vol. 53, Issue 4, pp. 379–389). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/00365521.2018.1447597>

[46] Herrera-deGuise, C., Serra-Ruiz, X., Lastiri, E., & Borrue, N. (2023). JAK inhibitors: A new dawn for oral therapies in inflammatory bowel diseases. In *Frontiers in Medicine* (Vol. 10). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1089099>

[47] Associação Portuguesa da Doença Inflamatória do Intestino . Viver com Colite Ulcerosa: um futuro sem Doença de Crohn e Colite Ulcerosa. [Online] Disponível em: <https://www.apdi.org.pt/wp-content/uploads/2022/09/Viver-com-a-Colite-Ulcerosa.pdf> (acedido a 16 de julho de 2023)

[48] Associação Portuguesa da Doença Inflamatória do Intestino. Guia da Doença de Crohn: um futuro sem Doença de Crohn e Colite Ulcerosa. [Online] Disponível em: <https://www.apdi.org.pt/wp-content/uploads/2022/09/Guia-da-Doenca-de-Crohn.pdf> (acedido a 16 de julho de 2023)

[49] Ma, C., Battat, R., Dulai, P. S., Parker, C. E., Sandborn, W. J., Feagan, B. G., & Jairath, V. (2019). Innovations in Oral Therapies for Inflammatory Bowel Disease. In *Drugs* (Vol. 79, Issue 12, pp. 1321–1335). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01169-y>

[50] Yeshe, K., Ruscher, R., Hunter, L., Daly, N. L., Loukas, A., & Wangchuk, P. (2020). Revisiting inflammatory bowel disease: Pathology, treatments, challenges and emerging therapeutics including drug leads from natural products. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 9, Issue 5). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jcm9051273>

[51] Al-Bawardy, B., Shivashankar, R., & Proctor, D. D. (2021). Novel and Emerging Therapies for Inflammatory Bowel Disease. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.651415>

[52] Kobayashi, T., Siegmund, B., Le Berre, C., Wei, S. C., Ferrante, M., Shen, B., Bernstein, C. N., Danese, S., Peyrin-Biroulet, L., & Hibi, T. (2020). Ulcerative colitis. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0205-x>

[53] Infomed. Infliximab: resumo das características do medicamento (aprovado em 02/07/2009) pelo INFARMED. Celltrion Healthcare Hungary Kft.

[54] Infomed. Adalimumab: resumo das características do medicamento (aprovado em 22/03/2017) pelo INFARMED. Amgen Europe, B.V.

[55] Infomed. Vedolizumab: resumo das características do medicamento (aprovado em 12/12/2018) pelo INFARMED. Takeda Pharma A/S.

[56] Infomed. Miricizumab: resumo das características do medicamento. Eli Lilly Nederland, B.V.

[57] Fernández-Clotet, A., Castro-Poceiro, J., & Panés, J. (2019). JAK Inhibition: The Most Promising Agents in the IBD Pipeline? *Current Pharmaceutical Design*, 25(1), 32–40. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190405141410>

[58] National Library of Medicine. APPENDIX 5 – Validity of Outcome Measures. 2016. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539018/> (acedido a 23 de maio de 2023)

[59] Lucaciu, L. A., Seicean, R., & Seicean, A. (2020). Small molecule drugs in the treatment of inflammatory bowel diseases: Which one, when and why? - A systematic review. In *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* (pp. 669–677). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001730>

[60] Infomed. Upadacitinib: resumo das características do medicamento (aprovado em 16/12/2019) pelo INFARMED. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

[61] Remy, C., Caron, B., Gouynou, C., Haghnejad, V., Jeanbert, E., Netter, P., Danese, S., & Peyrin-Biroulet, L. (2022). Inflammatory Bowel Disease Patients' Acceptance for Switching from Intravenous Infliximab or Vedolizumab to Subcutaneous Formulation: The Nancy Experience. *Journal of Clinical Medicine*, 11(24). <https://doi.org/10.3390/jcm11247296>

[62] Yoo, H. K., Byun, H. G., Caprioli, F., Fumery, M., Peyrin-Biroulet, L., Sreedhar, S., Potter, J., & Jang, M. (2022). Budget impact analysis of the subcutaneous infliximab (CT-P13 SC) for treating inflammatory bowel disease in the Big-5 European (E5) countries. *BMC Health Services Research*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12913-022-08683-y>

[63] Smith, P. J., Critchley, L., Storey, D., Gregg, B., Stenson, J., Kneebone, A., Rimmer, T., Burke, S., Hussain, S., Yi Teoh, W., Vazeille, S., Serna, S., Steel, A., Derbyshire, E., Collins, P., Dibb, M., Flanagan, P., Probert, C., Verma, A. M., & Subramanian, S. (2022). Efficacy and Safety of Elective Switching from Intravenous to Subcutaneous Infliximab [CT-P13]: A Multicentre Cohort Study. *Journal of Crohn's and Colitis*, 16(9), 1436–1446. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac053>

Anexos

Anexo 1: Panfleto sobre a Contraceção de Emergência

Perguntas frequentes:

Posso continuar a utilizar o meu método de contraceção?

Sim. A pílula não impede a toma do contraceptivo regular, pelo que deve continuar a toma.

O que devo fazer se vomitar?

Deve repetir a toma caso ocorram vômitos até 3 horas após a ingestão do comprimido.

Estou a amamentar; posso tomar a CE?

Sim. O período de tempo em que deve suspender a amamentação pode variar conforme a pílula que tome, pelo que deve falar com o seu médico ou farmacêutico.

Posso tomar a pílula mais que uma vez no mesmo ciclo?

Não é recomendado, pois pode levar a alterações indesejadas no ciclo menstrual.

Tomei a pílula mas não tive menstruação. O que faço?

Caso tome um contraceptivo regular e tiver recorrido à pílula, se o fluxo menstrual não ocorrer durante a pausa de sete dias do contraceptivo regular, deverá fazer um teste da gravidez para confirmar a ausência de gravidez.



Fale connosco

Rua Conselheiro da Rocha Peixoto,
Ponte da Barca
258 452 133
saude.farmacia@gmail.com

Elaborado por Filipa Zamith Lopes no âmbito do estágio curricular em farmácia comunitária (2023)

Contraceção de Emergência

O QUE DEVO SABER?



O que é?

A contraceção de emergência oral, também chamada de **pílula do dia seguinte**, é um dos métodos de último recurso para prevenir a gravidez, podendo ser utilizado até 5 dias após relações sexuais desprotegidas, tais como:

- Quando não é utilizado nenhum método contraceptivo;
- O método é utilizado de forma incorreta ou falha.

 **Não deve ser utilizada como contraceptivo regular**

Como funciona?

A pílula do dia seguinte **atrasa** ou **impede** a ovulação, impedindo que o espermatozoide encontre o óvulo e ocorra fecundação.

Como tomar?

Tome 1 comprimido com um copo de água a **qualquer hora do dia**.

Deve tomar o mais rápido possível: entre 12-72h (3 dias) após a relação sexual.

 **O que devo saber?**

- A pílula do dia seguinte **não previne a transmissão de doenças sexualmente transmissíveis**.
- Só é eficaz na prevenção de uma gravidez que resulte de uma relação sexual desprotegida ocorrida 72-120h após a toma.
- Se sofre de **insuficiência hepática** ou **tromboembolismo venoso** fale com o seu médico antes de efetuar a toma.

Efeitos secundários

Após a toma da pílula do dia seguinte, **podem surgir os seguintes sintomas**:



náuseas e vômitos dor de cabeça cansaço



hemorragias irregulares tensão mamária

 Os sintomas costumam ser ligeiros e de curta duração. Caso não sejam, **deve falar com o seu médico ou farmacêutico**.

Anexo 2: Apresentação elaborada no âmbito da atividade n.º 3

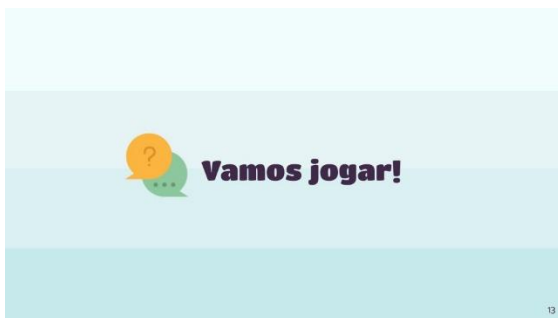




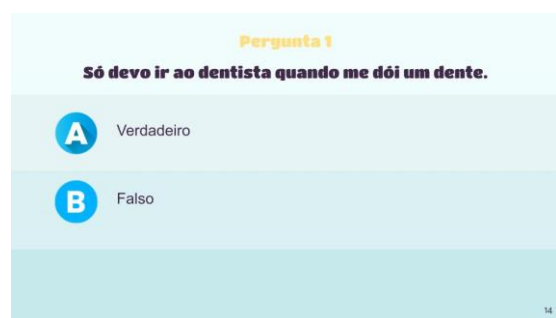
10



11

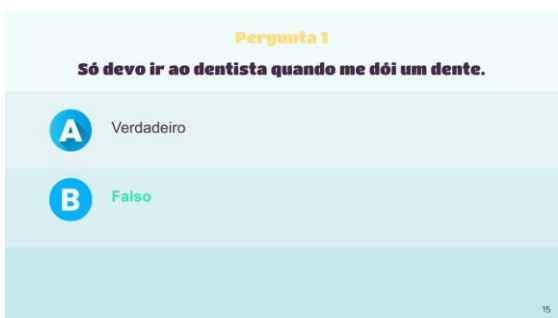


13



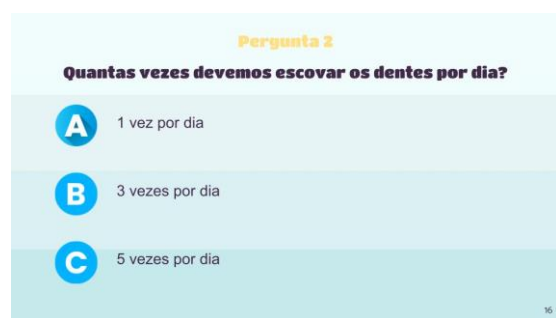
- A** Verdadeiro
- B** Falso

14



- A** Verdadeiro
- B** Falso

15



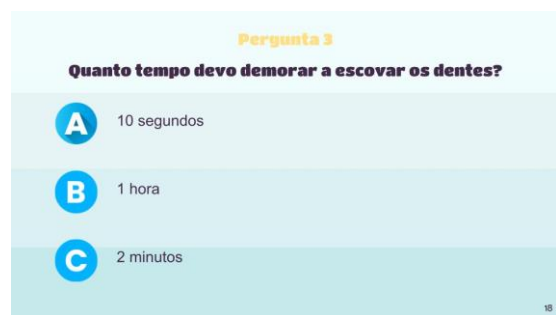
- A** 1 vez por dia
- B** 3 vezes por dia
- C** 5 vezes por dia

16



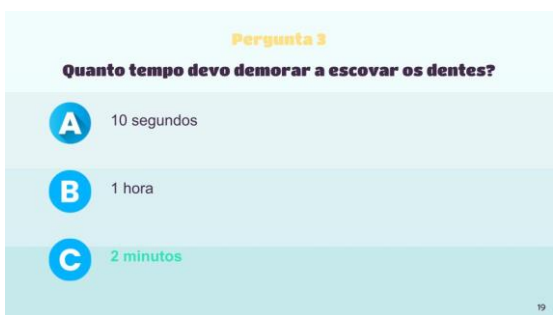
- A** 1 vez por dia
- B** 3 vezes por dia
- C** 5 vezes por dia

17



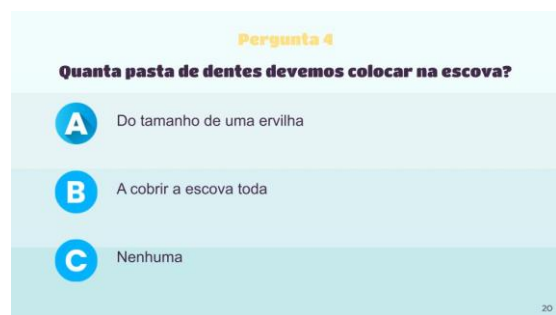
- A** 10 segundos
- B** 1 hora
- C** 2 minutos

18



- A** 10 segundos
- B** 1 hora
- C** 2 minutos

19



- A** Do tamanho de uma ervilha
- B** A cobrir a escova toda
- C** Nenhuma

20

Pergunta 4

Quanta pasta de dentes devemos colocar na escova?

- A** Do tamanho de uma ervilha
- B** A cobrir a escova toda
- C** Nenhuma

21

Pergunta 5

Quando devemos trocar a escova de dentes?

- A** De 3 em 3 meses
- B** Nunca
- C** De ano em ano

22

Pergunta 5

Quando devemos trocar a escova de dentes?

- A** De 3 em 3 meses
- B** Nunca
- C** De ano em ano

23

Obrigada!



24

Anexo 3: Publicação alusiva ao contentor VALORMED

Farmácia Saúde
Publicado por Filipa Zamith
22/04 · 🌐

Hoje celebra-se o dia da Terra! 🌍
Sabe quantas caixas de comprimidos tem guardadas em casa? E quantas já estão fora do prazo de validade?
Ao entregar embalagens de medicamentos fora do prazo de validade ou que já não precisa no nosso ponto de recolha VALORMED, está a contribuir para a prevenção da contaminação dos solos e águas, e, assim, a ajudar o meio ambiente!

⚠️ O que não posso colocar no VALORMED?

Seringas ou canetas com agulhas, agulhas ou material cortante, material de penso ou cirúrgico, produtos químicos e detergentes, aparelhos elétricos e eletrónicos, pilhas, radiografias.

"O planeta de amanhã é feito das escolhas de hoje."



Anexo 4: Publicação alusiva ao medicamento genérico e medicamento de marca

Farmácia Saúde
Publicado por Filipa Zamith
24/04 · 🌐

"Vai querer o medicamento de marca ou o genérico?"
Pois é, são várias as vezes em que o seu farmacêutico pode colocar-lhe esta questão! Mas afinal, qual é a diferença entre um medicamento de marca e um medicamento genérico?
A Farmácia Saúde explica-lhe para que não restem mais dúvidas! 💊💊



Produtos naturais para aliviar os sintomas da menopausa

Manter-se saudável e confortável durante a menopausa pode exigir uma abordagem holística e equitativa. Os produtos naturais podem desempenhar um papel crucial na sua saúde.

CHÁ AZUL
A BEBIDA USADA NA MEDICINA ALTERNATIVA QUE FAZ BEM... A QUASE TUDO!

Segundo o estudo publicado no *Phytotherapy Research*, o chá azul (ou chá de melissa) pode ajudar a aliviar os sintomas da menopausa, como a insônia, a ansiedade e a depressão. Também pode ajudar a melhorar a saúde da pele e a saúde do coração.

Descubra suplemento eficaz para "reverter" o envelhecimento do cérebro

Um novo estudo publicado no *Journal of Alzheimer's Disease* sugere que o suplemento de melancolia pode ajudar a reverter o envelhecimento do cérebro.

Curcuma

Conheça produtos naturais que ajudam no tratamento de doenças

Um estudo publicado no *Journal of Alzheimer's Disease* sugere que o suplemento de melancolia pode ajudar a reverter o envelhecimento do cérebro.

PRODUTOS NATURAIS^[1]

Qualquer produto que, na sua composição, contenha ervas, vitaminas e minerais, prebióticos ou probióticos.

Utilização crescente em todo mundo devido a adoção de um estilo de vida mais saudável



PRODUTOS NATURAIS ^{[1] [2]}

Apesar de ser uma prática comum em doentes oncológicos, a **maioria dos doentes não informa o médico** por várias razões:



Considerados inócuos para a terapia convencional



Médico não questiona sobre a utilização



Receio da reprovação do médico



Incapacidade de fornecer informação necessária



Tempo limitado de consulta

3

A utilização de produtos naturais pode influenciar a eficácia e segurança de fármacos quimioterápicos, comprometendo os efeitos dos tratamentos realizados. As interações medicamentosas podem ser classificadas em: ¹¹

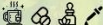
```
graph TD; A[As interações medicamentosas podem ser classificadas em:] --> B[INTERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS]; A --> C[INTERAÇÕES FARMACODINÂMICAS]; A --> D[INTERAÇÕES FÍSICA-QUÍMICAS];
```

O diagrama apresenta uma estrutura hierárquica onde uma única linha desce de um ponto central e se divide em três ramos, cada um apontando para um dos três tipos de interações listados nas caixas de texto.

- INTERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS
- INTERAÇÕES FARMACODINÂMICAS
- INTERAÇÕES FÍSICA-QUÍMICAS

Indicada para o tratamento de ansiedade e depressão, tendo como um dos principais constituintes a **hiperforina**

ERVA DE SÃO JOÃO ^{[1][3]}
Hypericum perforatum



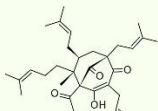


Figura 1: Hiperforina

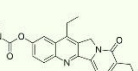
Indutora de **CYP3A4** e **P-gp**

6

IRINOTECANO^[4]

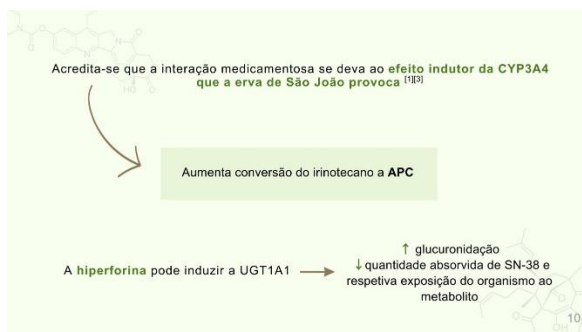
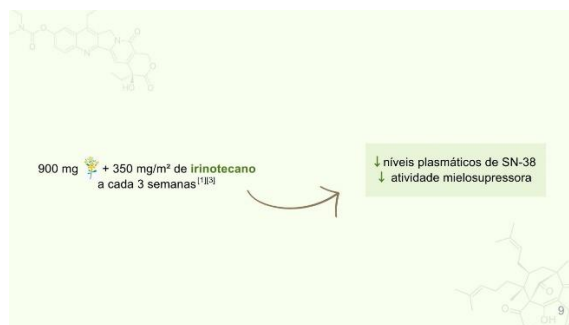
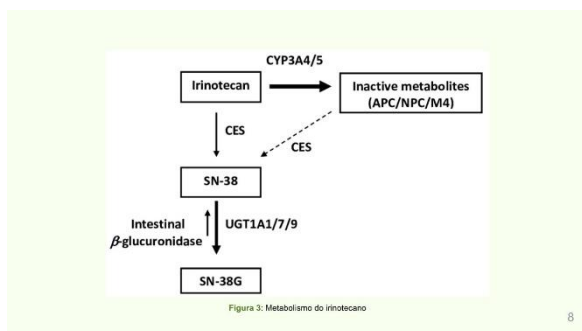
Indicação
Utilizado no tratamento de cancro colorretal.

Mecanismo de ação
Inibição da topoisomerase I do DNA e
consequente bloqueio da replicação.



Chemical structure of Irinotecan, showing a complex molecule with a quinoline core, a piperidine ring, and a lactone moiety.

Figura 2: Irinotecano

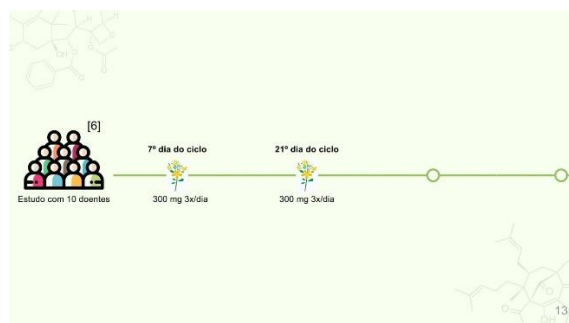
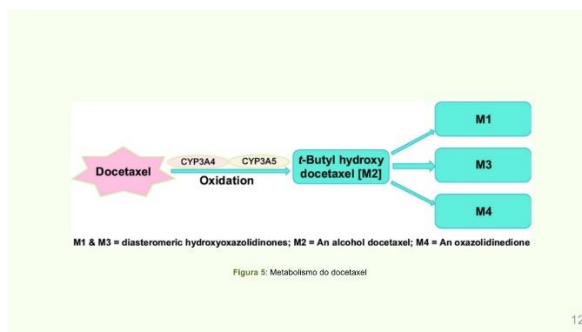


DOCETAXEL [5]

Indicação
Utilizado no tratamento do carcinoma da mama, carcinoma do pulmão de células não pequenas, carcinoma da próstata, adenocarcinoma gástrico, carcinoma da cabeça e pescoço.

Mecanismo de ação
Promove a agregação da tubulina em microtúbulos estáveis e inibe a sua dissociação, impedindo a divisão celular.

Figura 4: Docetaxel



Parameter	Day 1	Day 22	P value
AUC _∞ (ng · h/mL)	3,035 ± 756	2,682 ± 717	0.045
CL (L/h)	47.2 ± 12.2	53.7 ± 14.7	0.045
C _{max} (ng/mL)	2,000 ± 685	1,873 ± 710	0.468
t _{1/2} (h)	41 ± 35	31 ± 10	0.185

AUC_∞, area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity, CL total body clearance, C_{max} peak plasma concentration, t_{1/2} elimination half-life

^a Pharmacokinetic data are given as means ± standard deviations and were obtained on day 1 (docetaxel alone) and on day 22 (14 days after the start of St John's wort). P values were obtained from a paired Student's t test

Figura 6: Resultados sobre influência da erva de São João na farmacocinética do docetaxel



CURCUMA [1]

Curcuma longa

Possui na sua composição curcumina, polifenol com propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e imunomoduladoras

Figura 7: Curcumina

Inibidora de CYP3A4

TAMOXIFENO [7][8]

Indicação
Utilizado no tratamento da neoplasia da mama.

Mecanismo de ação
Compete com estrogênicos na ligação aos receptores estrogênicos em vários tecidos, inclusive na mama.

Figura 8: Tamoxifeno

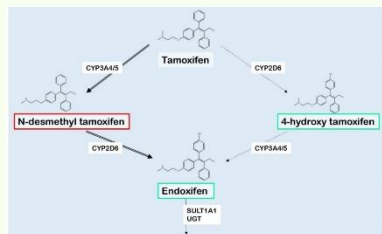
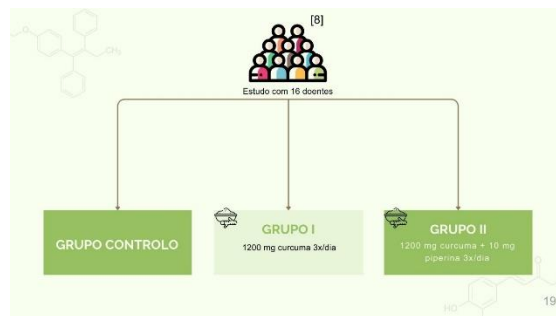


Figura 9: Metabolismo do tamoxifeno

18

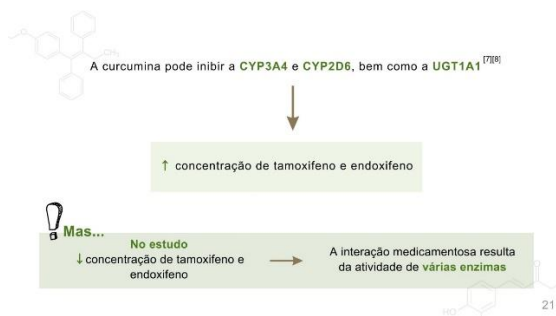


19

PK Parameters	Tamoxifen Monotherapy (A)	Tamoxifen + Curcuma (B)	Tamoxifen + Curcuma + Piperine (C)
Tamoxifen			
AUC _{0-24h}	5951 (20)	5460 (24)	5171 (23)
C _{0-24h}	213 (27)	198 (28)	187 (24)
C _{max}	356 (16)	324 (21)	313 (22)
T _{max}	2.4 (1.9 to 3.1)	2.4 (1.9 to 3.0)	2.7 (1.9 to 3.8)
Endoxifen			
AUC _{0-24h}	597 (59)	556 (52)	518 (54)
C _{0-24h}	25 (60)	23 (53)	21 (55)
C _{max}	31 (56)	28 (50)	27 (51)
T _{max}	2.0 (1.3 to 3.0)	1.7 (1.2 to 2.6)	1.8 (1.1 to 3.1)

Figura 10: Resultados sobre influência da curcuma (e piperina) na farmacocinética do tamoxifeno

20



21

O PAPEL DO FARMACÊUTICO [2]

Educar o doente

Fornecer informação necessária sobre os produtos naturais, enfatizando que também estes podem interagir com a restante medicação.

Consulta Farmacêutica

Permite identificar toda a medicação que o doente toma, facilitando a deteção de interações medicamentosas.

"Toma algum medicamento que adquira de forma autónoma/fora da farmácia?"

Seguimento Farmacoterapêutico

Permite efetuar o seguimento do doente e controlar qualquer medicamento que inicie.

22

OBRIGADA!



BIBLIOGRAFIA

- [1] Chan, W. J., Adhikari, J., McLachlan, A. J., Bodd, A. V., & Hammett, J. E. (2023). Interactions between natural products and cancer treatments: underlying mechanisms and clinical importance. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 91(2), 133-119. <https://doi.org/10.1007/s00228-023-04004-z>
- [2] Le TQ, Smith L, Hammett J. A systematic review - Biologically-based complementary medicine use by people living with cancer - is a more clearly defined role for the pharmacist required? *Res Social Adm Pharm*. 2017 Nov;13(6):1037-1044. doi: 10.1016/j.sapharm.2016.10.018. Epub 2016 Oct 29. PMID: 27840047.
- [3] Fasinu, P. S., & Rapo, G. K. (2019). Herbal Interaction With Chemotherapeutic Drugs-A Focus on Clinically Significant Findings. *Frontiers in oncology*, 9, 1396. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01396>
- [4] Infarmed. Imotacano Accord 20 mg/ml: resumo das características do medicamento (aprovado em 12/10/2022) pelo INFARMED. Accord Healthcare, S.L.U.
- [5] Infarmed. Docetaxel Hikma 20 mg/ml: resumo das características do medicamento (aprovado em 16/04/2021) pelo INFARMED. Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
- [6] Goey AK, Meijerman I, Rosing H, Marchetti S, Mergui-Roelvink M, Kroessen M, Burgers JA, Beijnen JH, Schellens JH. The effect of St John's wort on the pharmacokinetics of docetaxel. *Clin Pharmacokinet*. 2014 Jan;53(1):103-10. doi: 10.1007/s40262-013-0102-5. PMID: 24698554.
- [7] Infarmed. Tamoxifeno 10 mg comprimidos: resumo das características do medicamento (aprovado em 01/10/2021) pelo INFARMED. Farmor - Sociedade Técnica Medicinal, S.A.
- [8] Huisaerts KGAM, Huikmans DP, Oomen-de Hoop E, van Harten LJ, Berghuis S, van Alphen RJ, Spierings LEA, van Rossum-Schomaeel OC, Vastbinder MS, van Schaik RHN, van Gelder T, Jager A, van Leeuwen RW, Muijsers RHJ. Impact of Curcumin (with or without Piperine) on the Pharmacokinetics of Tamoxifen. *Cancers (Basel)*. 2019 Mar 22;11(3):403. doi: 10.3390/cancers11030403. PMID: 30909366; PMCID: PMC6488355.

23

Anexo 6: Tabela sobre as interações medicamentosas entre fármacos quimioterápicos e produtos naturais

Interações medicamentosas entre fármacos quimioterápicos e produtos naturais			
Produto natural	Fármaco	Tipo de estudo	Conclusão
Erva de São João	Irinotecano	Ensaio clínico randomizado	Diminuiu concentração plasmática do metabolito ativo (SN-38) em 42%
	Docetaxel	Estudo farmacocinético	Diminuiu significativamente a concentração plasmática do fármaco
	Imatinib	Estudo farmacocinético	Diminuiu concentração plasmática do fármaco em 32% e aumentou a <i>clearance</i> em 43%
Curcuma	Tamoxifeno	Ensaio clínico randomizado	Diminuiu AUC do fármaco e concentração plasmática mínima (vale)
Equinácea	Etopósido	<i>Case report</i>	Diminuiu significativamente o <i>nadir</i> plaquetário
	Docetaxel	Estudo com 10 doentes oncológicos	Não causou alterações significativas na farmacocinética do fármaco
Alho	Docetaxel	Estudo farmacocinético	Diminuiu <i>clearance</i> de docetaxel, podendo potenciar efeitos adversos devido a uma acumulação do fármaco
Sumo de toranja	Nilotinib	Ensaio clínico randomizado	Aumentou AUC do fármaco e a concentração plasmática máxima (pico)
	Docetaxel	<i>Case report</i>	Aumentou AUC do fármaco e diminuiu a sua <i>clearance</i>
Ginseng	Imatinib	<i>Case report</i>	Doente tratado com o fármaco por 7 anos desenvolveu hepatotoxicidade após iniciar consumo de ginseng
Cardo mariano	Irinotecano	Estudo farmacocinético	Causou uma diminuição não significativa da <i>clearance</i> do fármaco



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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