



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Liliana Raquel Braga Teixeira Novais Silva

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Liliana Raquel Braga Teixeira Novais Silva

Farmácia Vitória

22 de janeiro de 2024 a 30 de abril de 2024 e 1 de julho de 2014 a 12 de
julho de 2024

Hospital da Senhora da Oliveira, Guimarães, EPE.

2 de maio de 2024 a 28 de junho de 2024

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

Orientador: Professora Doutora Susana Casal

Monitor Farmácia Comunitária: Dr.^a Álea Abreu Ferreira

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr.^a Ariana Araújo

Setembro de 2024

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 referência. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 20 de setembro de 2024

Liliana Raquel Braga Teixeira Novais Silva

Resumo

O estágio curricular incluído no Plano de Curso para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, decorreu de janeiro a julho, de 2024. No presente relatório encontram-se descritas algumas das atividades realizadas na farmácia comunitária e, hospitalar, sendo também aprofundados dois temas de desenvolvimento, de interesse na farmácia comunitária e relevantes para a profissão de Farmacêutico.

A componente de farmácia comunitária foi realizada na Farmácia Vitória, em Guimarães, com duração de quatro meses. No presente relatório é possível encontrar uma breve contextualização do estágio e três atividades: Sessão Informativa sobre Acidentes Vasculares Cerebrais dirigida aos idosos de uma Associação; um ajuste de dose na prescrição de um antibiótico para uma criança com peso de cerca de 40kg e o aconselhamento farmacêutico num quadro de anemia ferropriva, focando as medidas não farmacológicas que podem potenciar a absorção de ferro no organismo.

O estágio em farmácia hospitalar decorreu durante dois meses nos Serviços Farmacêuticos do Hospital da Senhora da Oliveira em Guimarães. Para além de uma contextualização, destacam-se as atividades: consulta de reconciliação da medicação no Serviço de Ambulatório da Farmácia, notificação de reações adversas/efeitos indesejáveis relacionados com a terapêutica com Alectinib e a preparação de medicamentos estéreis para tratamento da Doença de Pompe.

Os temas de desenvolvimento, que surgiram no contexto da farmácia comunitária, incluem a vacina ABRYSCO para prevenção do vírus sincicial respiratório em bebés até aos 6 meses de idade e idosos após 65 anos e o promissor Dicloroacetato (DCA) no tratamento da endometriose.

Agradecimentos

Findo este árduo percurso, tenho a agradecer a todos os que se comigo se cruzaram, por todas as experiências que vivenciei, por todas as lições que aprendi, por todo o apoio que recebi, pois todos, de alguma forma, contribuíram para aquilo que hoje sou.

Um agradecimento especial à minha família, em particular aos meus pais e principalmente às minhas filhas, as minhas estrelas-guia.

Por fim, quero agradecer a mim mesma, a pessoa mais importante da minha vida. Agradeço pela determinação, pela coragem de enfrentar cada desafio e pela vontade incessante de aprender e evoluir, mesmo nos momentos mais difíceis, quando a vontade era desistir.

Sigo em frente, orgulhosa do que conquistei e motivada pelo que ainda está por vir, com o coração cheio de gratidão por todos os que fizeram parte desta caminhada.

Muito obrigada!

Índice geral

Conteúdo

Declaração de Integridade	3
Resumo.....	4
Agradecimentos.....	5
Índice geral	6
Índice de Figuras	8
Índice de Tabelas	8
Índice de Anexos.....	8
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	9
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	10
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária.....	10
1.A.1 - Contextualização do estágio curricular	10
1.A.2 - Cronograma e sua explicação	11
1.A.3 - Exemplo de atividades desenvolvidas.....	13
1.A.3.1 - Atividade 1: Intervenção farmacêutica numa situação de subdosagem na prescrição de um antibiótico para uma criança com quadro clínico de amigdalite bacteriana.....	13
1.A.3.2 Atividade 2: Sessão de esclarecimento sobre Acidente Vascular Cerebral dirigida a utentes idosos, incluindo rastreio de pressão arterial e glicemia capilar.	14
1.A.3.3 Atividade 3: Aconselhamento não farmacológico de utente com quadro clínico de anemia ferropriva.....	16
SECÇÃO B – Farmácia hospitalar.....	19
1.B.1 - Contextualização do estágio curricular	19
1.B.2 - Cronograma e sua explicação	20
1.B.3 - Exemplo de atividades desenvolvidas.....	22
1.B.3.1 Atividade 1: Acompanhamento de Consulta farmacêutica hospitalar no Serviço de Ambulatório do Hospital de Guimarães	22
1.B.3.2 Atividade 2: Notificação de reações adversas/efeitos indesejáveis relacionados com a terapêutica com Alectinib	24
1.B.3.3 Atividade 3: Preparação de Solução Alglucosidase Alfa para administração em Hospital de Dia.....	26
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento	28
2.1 Tema 1 – Vacina contra o Vírus Sincicial Respiratório – ABRYSV0	28
2.1.1 Enquadramento do tema no contexto de farmácia comunitária	28
2.1.2 O Vírus Sincicial Respiratório.....	29
2.1.3 Epidemiologia	31

2.1.4 Patogénese	32
2.1.5 Grupos de risco	33
2.1.6 Tratamento	33
2.1.7 Prevenção	34
2.1.8 A vacina Abrysvo	35
2.1.9 Conclusões	37
2.2 Tema 2 – Dicloroacetato: um avanço promissor no tratamento da endometriose	38
2.2.1 Enquadramento do tema no contexto de farmácia comunitária	38
2.2.2 Endometriose	38
2.2.3 O Dicloroacetato (DCA)	42
2.2.4 Conclusão	46
Conclusão global	48
Bibliografia	49
Anexos	54

Índice de Figuras

Figura 1: Estrutura do Vírus sincicial respiratório.	30
Figura 2: Formação de sincícios.....	30
Figura 3: Estrutura do virião do VSR e categorização de candidatos à vacina de acordo com o alvo.	34
Figura 4: Apresentação variada do fenómeno da endometriose.....	39
Figura 5: Opções terapêuticas hormonais da endometriose.	42
Figura 6: Estrutura química do dicloroacetato de sódio [77].	42

Índice de Tabelas

Tabela 1: Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio curricular em farmácia comunitária.	11
Tabela 2: Cronograma do plano de estágio curricular nos Serviços Farmacêuticos do HSOG.	20

Índice de Anexos

Anexo 1: Diapositivos de apoio à sessão de esclarecimento subordinada ao tema “Acidente Vascular Cerebral”.	54
Anexo 2: Panfleto distribuído aos utentes no âmbito da apresentação subordinada ao tema “Acidente Vascular Cerebral”.	57
Anexo 3: Diapositivos apresentados na atividade formativa interna subordinada ao tema “Vacina contra o Vírus Sincicial Respiratório – ABRYSSVO”.	58

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

ACSA – Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía

AINEs – Anti-Inflamatórios Não Esteroides

AVC – Acidente vascular cerebral

CCA – Agente da coriza do chimpanzé (do inglês *Chimpanzee Coryza Agent*)

CFLH – Câmara de Fluxo Laminar Horizontal

CPNPC – Cancro do pulmão de não-pequenas células

CTCAE – Terminologia Comuns para Eventos Adversos

DCA – Dicloroacetato

DGS – Direção Geral de Saúde

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

EMA – Agência Europeia de Medicamentos (do inglês *European Medicines Agency*)

ERD – Doença Respiratória Avançada (do inglês *exacerbated respiratory disease*)

FTP – Ficha Técnica de Preparação

FDA – Food and Drug Administration

GnRH – Hormona libertadora de gonadotrofinas (do inglês *Gonadotropin-Releasing Hormone*)

HSOG – Hospital Senhora da Oliveira Guimarães

ITRI – Infecção do trato respiratório inferior

LDL – Lipoproteínas de baixa densidade

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

PDK – Piruvato desidrogenase quinase

PDC – Complexo piruvato desidrogenase

RAM – Reação Adversa a Medicamentos

RCM – Resumo de características do medicamento

RNA – ácido ribonucleico (do inglês *ribonucleic acid*)

SNF – Sistema Nacional de Farmacovigilância

TGF- β – Fator de crescimento transformador beta (do inglês *Transforming growth factor beta*)

ULSAA – Unidade Local de Saúde do Alto Ave

VLDL – Lipoproteínas de muito baixa densidade

VSR – Vírus Sincicial Respiratório

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1.A.1 - Contextualização do estágio curricular

O estágio em farmácia comunitária decorreu na Farmácia Vitória, de 22 de janeiro a 30 de abril e de 1 de julho a 12 de julho, de forma a completar os 4 meses previstos de estágio, sob a monitorização da Dr.ª Álea Ferreira, Diretora Técnica da farmácia.

A farmácia está inserida no Centro Comercial GuimarãesShopping, situado na Alameda Doutor Mariano Felgueiras, freguesia de Creixomil, uma das mais centrais do concelho de Guimarães. Apresenta um horário alargado das 9h às 23h, estando aberta ao público todos os dias da semana, incluindo feriados.

Este centro comercial localiza-se junto do Centro Hospitalar do Alto Ave (Hospital da Senhora da Oliveira), e nele insere-se também a Central de Camionagem de Guimarães, um Posto de Correios e um supermercado de grandes dimensões, o que promove uma elevada afluência de utentes à farmácia, de diversos escalões etários e sociais. Neste enquadramento, permite o contato de forma abrangente com os problemas da comunidade em que se insere, que se traduz numa aprendizagem alargada.

A Farmácia disponibiliza aos seus utentes diversos serviços, nomeadamente determinação de parâmetros bioquímicos (monitorização da pressão arterial em ambulatório, glicemia capilar, triglicerídeos e colesterol total), testes rápidos de antigénio, administração de vacinas e injetáveis subcutâneos, consultas de nutrição, aconselhamento em dermocosmética, bem como o serviço de recolha de resíduos de medicamentos (contentores ValorMed). Além disso, estabelece vários protocolos com diversas entidades disponibilizando o serviço de “entrega ao domicílio” de medicamentos, em particular ao Hospital da Senhora da Oliveira, a lares, empresas e outras instituições, favorecendo assim a fidelização dos utentes.

A gestão de operações da farmácia é suportada pelo programa informático *Sifarma*, em particular a gestão de encomendas e gestão de atendimentos, dispondo também de um *robot* que facilita o armazenamento e dispensa de produtos farmacêuticos.

Atualmente, a Farmácia Vitória integra uma equipa jovem e dinâmica, da qual fazem parte 10 farmacêuticos e 10 técnicos de farmácia, para além de 4 técnicos auxiliares que dão suporte ao *BackOffice* (receção de encomendas, entregas, ...). Pertence ainda a um grupo de 16 farmácias com as quais partilha serviços de gestão central e estabelece relações comerciais.

1.A.2 - Cronograma e sua explicação

No decurso do estágio em farmácia comunitária, desenvolvi diversas atividades que se apresentam descritas na Tabela 1.

Tabela 1: Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio curricular em farmácia comunitária.

Atividades desenvolvidas	Mês				
	Jan	Fev	Mar	Abr	Jul
Armazenamento de produtos	✓	✓	✓	✓	
Receção e conferência de encomendas	✓	✓	✓		
Organização do receituário		✓			
Gestão de devolução de produtos		✓	✓		
Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos		✓	✓	✓	
Reposição de produtos em loja	✓	✓	✓	✓	
Participação em ações de formação (online/ presenciais)	✓	✓	✓	✓	
Controlo de prazos de validade e contagem física de stocks	✓	✓	✓		
Criação de bases de dados de clientes de acordo com as vendas por marca			✓		
Contacto com clientes para informação sobre reservas e divulgação/ agendamento de campanhas		✓	✓	✓	
Observação do atendimento ao público		✓	✓	✓	
Atendimento com supervisão			✓	✓	
Atendimento autónomo				✓	
Participação em rastreio de Intolerância à Lactose realizado aos utentes da farmácia		✓			
Atividade formativa subordinada ao tema “Acidente Vascular Cerebral”, onde se incluiu o rastreio de glicemia capilar e hipertensão arterial (Atividade 2 e Anexo I)				✓	
Formação interna à equipa sobre a “Vacina contra o Vírus Sincicial Respiratório – ABRYSVO” (Tema 1 e Anexo III)			✓		

No decurso do primeiro mês de estágio, iniciei a minha aprendizagem pelo processo de armazenamento de produtos, receção e conferência de encomendas, reposição de produtos em loja e controlo de prazos de validade. Desta forma, pude familiarizar-me com os medicamentos disponíveis na farmácia, locais de armazenamento, substâncias ativas e nomes comerciais, atividades de suporte transversais ao longo de todo o período de estágio, com elevada relevância

não só no funcionamento de uma farmácia como também no atendimento ao utente. Ao longo de todo o estágio participei em diversas formações, que permitiram um maior conhecimento dos produtos disponíveis na farmácia e potenciaram as minhas competências no processo de dispensa e aconselhamento ao balcão, contribuindo também para a literacia em saúde dos utentes.

No segundo mês de estágio, para além das atividades anteriormente desenvolvidas, pude assistir a atendimentos ao balcão. Neste primeiro contato com o atendimento, pude perceber o papel do farmacêutico comunitário na interação com os utentes e perceber o modo de funcionamento do novo módulo de atendimento do Sifarma® no que diz respeito ao procedimento de dispensa de medicamentos. Contactei tanto com receitas eletrónicas como manuais para medicamentos de uso humano e de uso veterinário e pude familiarizar-me com os vários regimes de comparticipação e complementaridade e com a verificação do receituário. Realizei a determinação de alguns parâmetros bioquímicos, nomeadamente medição da pressão arterial e da glicemia capilar. Participei ainda num rastreio de Intolerância à Lactose realizado aos utentes da farmácia.

No terceiro mês de estágio comecei a efetuar atendimentos sob supervisão e paralelamente desenvolvi outras atividades relacionadas com organização e gestão da farmácia, como foi o caso da criação de uma base de dados de clientes de acordo com as vendas por marca, que permitiu perceber as preferências dos utentes e desta forma direccionar os contatos para divulgação/agendamento de campanhas e atividades de interesse desenvolvidas pela farmácia, criando uma relação de maior proximidade com a comunidade. Efetuei neste âmbito também, contatos com utentes, assim como para informação sobre as suas reservas. Durante o mês de março preparei e ministrei uma formação interna à equipa sobre a “Vacina contra o Vírus Sincicial Respiratório – ABRYSVO”.

Em abril, desenvolvi uma atividade formativa subordinada ao tema “Acidente Vascular Cerebral”, onde se incluiu o rastreio de glicemia capilar e hipertensão arterial aos utentes de uma associação de reformados com a qual a farmácia tem uma relação de cooperação e pude efetuar ainda atendimentos sem supervisão direta, tendo contactado com alguns problemas relacionados com uso de medicamentos, nomeadamente posologia e horários de tomas da medicação habitual, falta de adesão à terapêutica, efeitos adversos e interações medicamentosas. Percebi que é de extrema importância no atendimento, questionar o utente, estabelecendo uma relação de confiança, de forma a detetar situações nas quais possamos intervir e que permitam melhorar a sua saúde e qualidade de vida.

Esta experiência demonstrou o papel primordial do farmacêutico, quer na promoção do uso racional do medicamento, na monitorização e na adesão à terapêutica; quer no aconselhamento personalizado com foco no utente, agindo como impulsionador da educação em saúde da comunidade.

1.A.3 - Exemplo de atividades desenvolvidas

1.A.3.1 - Atividade 1: Intervenção farmacêutica numa situação de subdosagem na prescrição de um antibiótico para uma criança com quadro clínico de amigdalite bacteriana.

A principal responsabilidade do farmacêutico centra-se na saúde e bem-estar do doente e do cidadão em geral, promovendo o direito a um tratamento de qualidade, efetivo e seguro, sendo uma das suas funções garantir que os utentes usufruem de um benefício terapêutico máximo como resultado do seu tratamento farmacológico [1].

No decorrer do meu estágio contactei com inúmeras prescrições médicas, algumas das quais requereram um papel mais preponderante do farmacêutico na dispensa das mesmas.

Num dos atendimentos na farmácia surgiu um caso de uma criança com indicação de antibioterapia com suspensão oral de amoxicilina a 500 mg/5mL, para tratamento de um quadro clínico de amigdalite bacteriana.

A amigdalite e a faringite aguda são patologias clínicas frequentes em idade pediátrica, geralmente de etiologia vírica, não sendo clinicamente possível distinguir com segurança a etiologia vírica da bacteriana. No caso de etiologia vírica, além da odinofagia, os sinais e sintomas mais frequentes são febre, conjuntivite, rinorreia, tosse, rouquidão, estomatite, úlceras orais ou diarreia [2].

O agente mais frequente na faringite/amigdalite bacteriana é o *Streptococcus* do grupo A, também designado por *Streptococcus pyogenes*. A infeção por *Streptococcus* do grupo A é frequente em crianças com idade ≥ 3 anos. As manifestações clínicas sugestivas de infeção por *Streptococcus* do grupo A incluem odinofagia de início súbito, febre, cefaleias, náuseas e vômitos, dor abdominal, orofaringe hiperemiada com ou sem exsudado amigdalino, adenopatias cervicais anteriores dolorosas. Outros sintomas menos comuns, mas altamente específicos, incluem a presença de petéquias no palato e faringe posterior e exantema escarlatiniforme [2].

A penicilina é o antibiótico de eleição para o tratamento de infeções por *Streptococcus* do grupo A, tendo em conta a eficácia, segurança, estreito espetro de ação e custo, surgindo a amoxicilina como tratamento de 1ª linha [2].

O tratamento prescrito referia uma posologia de 1mL de suspensão oral de amoxicilina a 500 mg/5mL, de 12 em 12h, durante 10 dias.

Ao analisar a prescrição ressaltou de imediato a baixa dosagem do antibiótico uma vez que a dosagem habitual é de 50 mg/kg/dia pelo que esta dose seria indicada para uma criança com cerca de 4 kg. Questionei de imediato a mãe sobre a idade e peso da criança, tendo esta indicado que a criança tinha 10 anos e 39 kg. Através da receita médica foi possível verificar que a consulta tinha sido efetuada no Serviço de Urgência do hospital local. Solicitei então à utente que aguardasse, e

de imediato tentei contatar o hospital para tentar validar a posologia com o médico prescritor. Não tendo sido possível o contato com o mesmo, apesar de várias tentativas, informamos a utente do sucedido, e informamos que o ideal seria regressar ao hospital e esclarecer com o médico ao que esta respondeu que não teria possibilidade, solicitando assim a nossa intervenção.

Em conjunto com a Diretora Técnica da farmácia, foi decidido rever a posologia prescrita, com base no o Resumo de características do medicamento (RCM), do medicamento prescrito (Cipamox 500 mg/5 mL pó para suspensão oral) e nas Orientações da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica para Tratamento antibiótico de infeções respiratórias em Pediatria [2, 3]. De acordo com as Orientações da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica para a patologia identificada, a dosagem amoxicilina indicada seria de 50 mg/kg/dia, de 12 em 12 horas, até a um máximo de 1 g/dia [2]. Calculando para o peso da criança, verificamos que teríamos que considerar a máxima dosagem indicada de 1 g/dia, o que se traduziu numa toma de 5 mL de Cipamox, de 12 em 12h, sendo então necessários 100 mL da solução oral para os 10 dias de tratamento [2, 3]. Tendo em conta que Cipamox 500 mg/5 ml pó para suspensão após preparação contém 120 mL de solução oral, uma embalagem do medicamento foi suficiente para completar o tratamento.

Foi dada informação à utente sobre a dose a tomar e considerações sobre o uso correto do antibiótico, nomeadamente sobre agitar bem o frasco antes de cada dose e sobre a validade após abertura, tendo sido ainda informada de que não seria necessário conservar o medicamento no frigorífico, apenas num local fresco e seco.

Maximizar a eficácia e ao mesmo tempo minimizar a toxicidade dos agentes antimicrobianos são pontos fundamentais no tratamento de infeções [4]. É essencial para o sucesso do tratamento a toma do antibiótico na dose certa, na altura certa e durante o número de dias adequados [3].

Neste sentido e devido à sua proximidade com a população, o farmacêutico assume um papel privilegiado nos cuidados de saúde, promovendo a otimização da terapêutica do utente. Dado que é um profissional altamente competente em farmacoterapia, é determinante na promoção do uso responsável do medicamento, em articulação com os restantes profissionais de saúde [5].

Este atendimento na farmácia, salientou a relevância da correta análise de uma prescrição médica e do papel que o farmacêutico pode desempenhar na eficácia do tratamento e na adesão do doente à terapêutica, assim como na sua literacia em saúde.

1.A.3.2 Atividade 2: Sessão de esclarecimento sobre Acidente Vascular Cerebral dirigida a utentes idosos, incluindo rastreio de pressão arterial e glicemia capilar.

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é um dos principais problemas de saúde globais que continua a liderar as causas de morbilidade e mortalidade em todo o mundo, registando-se uma média anual de cerca de 800 mil pessoas que sofrem um acidente vascular cerebral [6].

Segundo dados do INE, as doenças cerebrovasculares estiveram na origem do maior número de mortes em Portugal no ano de 2022, registando-se 9 616 óbitos por AVC, que representaram 7,7% do total de óbitos. A taxa de mortalidade por doenças cerebrovasculares foi de 92,1 mortes por 100 mil habitantes, com as mulheres a serem as mais fatalmente atingidas por AVC, com uma relação de 75,8 óbitos de homens por cada 100 óbitos de mulheres. Do total de óbitos por doenças cerebrovasculares, 93,7% foram de pessoas com 65 e mais anos, sendo o número médio de anos potenciais de vida perdidos de 9,1 anos [7].

Para além da principal causa de morte, é atualmente em Portugal, a principal causa de incapacidade permanente. A cada hora, três portugueses sofrem um AVC: desses três, um deles não sobrevive, e metade dos sobreviventes ficarão com sequelas incapacitantes [8].

Com o envelhecimento da população prevê-se o aumento do número de doentes com AVC nos próximos anos. Sendo conhecido que a ocorrência de um AVC é favorecida por fatores de risco cardiovascular que podem ser prevenidos, torna-se assim urgente atuar no controlo destes fatores, nomeadamente hipertensão, diabetes, dislipidemia e tabagismo [9]. Cerca de 90% destes AVC poderiam ser evitados com um controlo eficaz dos fatores de risco [6].

Neste contexto, e dando relevo ao papel que o farmacêutico pode desempenhar junto da comunidade, surgiu o interesse em desenvolver uma atividade formativa/ informativa, de sensibilização e promoção da literacia em saúde sobre Acidentes Vasculares Cerebrais, para os utentes da Associação de Reformados de Guimarães, com a qual a Farmácia Vitória tem uma relação de proximidade e cooperação.

A sessão de esclarecimento foi divulgada pela associação duas semanas antes da sua realização, tendo tido muita adesão, contabilizando a presença de cerca de 60 utentes. Foi realizada no final do mês de abril, nas instalações da referida associação, com duração de cerca de 1h, onde se abordaram conteúdos como: caracterização de um Acidente Vascular Cerebral; Fatores de risco; Sinais e sintomas; Consequências de um AVC; Prevenção, tendo sido também reservado um espaço para questões e esclarecimento de dúvidas (Anexo I). Neste âmbito, foi também elaborado um panfleto, distribuído aos utentes no início da apresentação, como material de apoio, de forma a permitir acompanhar a apresentação, mas também para que pudessem levar consigo e eventualmente partilhar com familiares e amigos (Anexo II).

No final da sessão de esclarecimento, efetuamos ainda um rastreio de tensão arterial e glicemia capilar para todos os utentes, de forma a avaliar estes dois fatores de risco cardiovascular.

A hipertensão arterial, é caracterizada por uma excessiva pressão do sangue sobre as paredes das artérias, acima dos valores considerados normais: quando a medição de pressão arterial sistólica é frequentemente superior ou igual a 140 mmHg e/ou a diastólica é igual ou superior a 90 mmHg [10].

Relativamente a um outro fator de risco de AVC – a hiperglicemia – esta é caracterizada pelo excesso de glicose no sangue e é um indicador da existência de diabetes. Assim sendo, uma pessoa saudável tem o nível de glicose no sangue em jejum entre os 70 e os 110 mg/dL. Relativamente aos parâmetros estabelecidos para glicémia pós-prandial (após a ingestão de alimentos) valores após 2 horas, abaixo dos 140 mg/dL, são considerados normais [11].

Os valores de glicémia pós-prandial tendem a aumentar com a idade, de tal modo que este comportamento pode ter implicações diagnósticas em indivíduos com faixa etária mais avançada [12].

Analisando os resultados obtidos num universo de cerca de 58 utentes, registou-se um valor aumentado da tensão arterial em cerca de 26% dos utentes (20% medicados) e índices glicémicos acima do normal em cerca de 11%, dos quais 9% já tomava medicação. Foi efetuado aconselhamento não farmacológico a estes utentes, essencialmente assente em mudanças do estilo de vida, nomeadamente no que diz respeito à importância da prática de exercício físico adequado, assim como à manutenção de uma dieta rica em frutas vegetais e cereais integrais, minimização do consumo de sal e alimentos processados, dando preferência a carnes magras, peixe e leguminosas como fontes de proteína. Foi ainda aconselhado a estes utentes um controlo mais frequente destes fatores de risco e o agendamento de consulta com o seu Médico de Família, para exclusão do diagnóstico de diabetes e/ou hipertensão, avaliando assim a necessidade de intervenção farmacológica.

A realização desta atividade evidenciou o papel interventivo do farmacêutico junto da comunidade, como um profissional a quem os utentes muitas vezes recorrem para esclarecer dúvidas relacionadas com a sua saúde e bem-estar. Devido a esta proximidade com a população, assume uma posição privilegiada nos cuidados de saúde, sendo uma fonte confiável de conhecimento e aconselhamento, em todos os aspetos relacionais com medicamento, contribuindo diariamente para a qualidade de vida dos utentes.

1.A.3.3 Atividade 3: Aconselhamento não farmacológico de utente com quadro clínico de anemia ferropriva

Durante o estágio, num dos atendimentos que efetuei na farmácia, surgiu um caso de uma utente que solicitou um suplemento de ferro não sujeito a receita médica para tratamento de anemia diagnosticada.

As anemias podem ter origem na deficiência de vários nutrientes como ferro, zinco, vitamina B12 e ácido fólico. No entanto, uma das principais causas de anemia é a ferropriva, ou seja, o défice de ferro no sangue [13].

A anemia afeta meio bilhão de mulheres em idade reprodutiva em todo o mundo, prejudica a saúde e o bem-estar e aumenta o risco de resultados adversos maternos e neonatais. Em 2011, 29% (496 milhões) das mulheres não grávidas e 38% (32,4 milhões) das mulheres grávidas com idades compreendidas entre os 15 e os 49 anos eram anémicas [14].

Da população mundial, prevê-se que 66% a 80% apresente deficiência em ferro, e cerca de 30% seja anémica. A deficiência de ferro, característica da anemia ferropriva, representa assim um dos maiores problemas nutricionais mundiais, afetando sobretudo os países em desenvolvimento [15]. Resulta do esgotamento das reservas de ferro no organismo estando normalmente associada a uma alimentação pobre neste nutriente, perdas sanguíneas (muitas vezes causadas por menorrágia), estando também relacionada com a diminuição da absorção de ferro pelo organismo [13, 15].

Os sintomas da anemia ferropriva tendem a desenvolver-se gradualmente sendo comuns aos produzidos por outros tipos de anemia: fadiga, falta de ar ou dificuldade em respirar com o esforço, fraqueza, tonturas, palidez, dores de cabeça e síndrome das pernas inquietas – impulso desagradável de mover as pernas durante períodos de inatividade [13, 16]. Podem também surgir alguns sintomas incomuns que ocorrem na deficiência grave de ferro, como é o caso da pica, um desejo anormal de comer substâncias não alimentares (p. ex., gelo, terra, tinta, amido, cinzas). Outros sintomas da deficiência grave são glossite, queilose e coiloníquia [16].

No atendimento efetuado a utente solicitou então o nosso aconselhamento acerca do suplemento mais indicado, tendo referido que a anemia por deficiência em ferro lhe tinha sido diagnosticada há cerca de 3 meses. Comentou ainda que tinha levantado o boletim das últimas análises laboratoriais ao sangue e verificou que as reservas de ferro continuavam baixas, apesar do tratamento que estava a efetuar. Após algumas questões percebemos que estaria a tomar comprimidos na forma de complexo hidróxido férrico-polimaltose (*Ferrum Hausmann*), duas vezes por dia (ao pequeno almoço e ao jantar), desde a data do diagnóstico tendo sido prescritos pelo seu médico. Quando questionada sobre se as últimas análises tinham sido avaliadas pelo médico, comentou que teria consulta de acompanhamento daí a 3 semanas. Referimos então à utente que não era aconselhável introduzir um novo suplemento de ferro uma vez que já estava a tomar ferro, e que deveria aguardar pela consulta para que o médico pudesse avaliar as análises e definir a melhor estratégia de tratamento. Durante a conversa com a utente, efetuamos diversas questões e percebemos que tomava o ferro ao pequeno almoço com uma chávena de leite com café e que a meio da manhã tomava um suplemento de vitamina C.

Tendo em conta as informações fornecidas sugerimos à utente que até à próxima consulta, deveria manter a terapêutica prescrita pelo médico, mas que poderia efetuar alguns ajustes no seu dia-a-dia de forma a incrementar a absorção de ferro. Esclarecemos que os suplementos de ferro por via oral, são mais bem absorvidos quando administrados em jejum e que a administração conjunta de

vitamina C aumenta a absorção dos sais de ferro (sumo de laranja ou um suplemento de vitamina C). A toma com determinados alimentos pode inibir a absorção deste nutriente, nomeadamente os ovos ou leite (o cálcio inibe a absorção de ferro). Deste modo, não é aconselhado incluir fontes alimentares de cálcio nas refeições principais. Por exemplo, não deve ingerir um iogurte como sobremesa ou leite como bebida, ao almoço e ao jantar [14, 17]. Café ou chá consumidos durante uma refeição ou uma hora após a refeição podem inibir significativamente a absorção do ferro.

Referimos também que a administração concomitante de antiácidos com sais de ferro pode diminuir a sua absorção, motivo pelo qual estes sais não devem ser administrados uma hora antes ou duas horas após a ingestão de antiácidos [17].

Existem várias formas de prevenir e controlar a anemia, incluindo seguir uma dieta saudável e diversificada, privilegiando alimentos ricos em ferro, no quais se incluem as carnes vermelhas magras, peixes e aves, legumes (como lentilhas e feijões), cereais fortificados e vegetais de folhas verdes escuras. Também alimentos ricos em vitamina C (frutas e vegetais) favorecem a absorção de ferro pelo organismo. Deve ainda evitar-se alimentos que retardam a absorção de ferro quando consumimos alimentos ricos em ferro, como cereais (farinha de trigo integral, aveia), chá, café, cacau e cálcio. Assim, a toma de suplementos de cálcio e ferro deve ser efetuada em diferentes horários de modo a não interferir com a absorção destes nutrientes [14].

O atendimento efetuado a esta utente permitiu-me mais uma vez perceber que o papel do farmacêutico vai muito para além da dispensa do medicamento, sendo fundamental no aconselhamento ao doente, na adesão ao tratamento e na promoção do sucesso da terapêutica. Apesar de não ter resultado numa venda para a farmácia, teve um impacto muito relevante para mim como futura farmacêutica, pois veio ressaltar a nossa função na sociedade, como agentes da promoção da saúde e bem-estar, sendo este um fator motivador para a profissão.

SECÇÃO B – Farmácia hospitalar

1.B.1 - Contextualização do estágio curricular

Durante os meses de maio e junho de 2024, realizei o meu estágio curricular nos Serviços Farmacêuticos do Hospital Senhora da Oliveira Guimarães (HSOG), em Guimarães, que integra desde janeiro de 2024 a Unidade Local de Saúde Alto Ave (ULSAA) [18].

Desde fevereiro de 2019, o HSOG aderiu ao processo de certificação pelo Modelo de Acreditação do Ministério da Saúde (ACSA), modelo oficial adotado pela DGS para a Certificação dos Hospitais. Este modelo, em implementação no hospital, baseia-se num processo através do qual se verifica e reconhece de que forma os cuidados de saúde prestados aos cidadãos estão de acordo com os padrões de qualidade nacionais e internacionais, aplicáveis às diversas tipologias de unidades de saúde, e com os eixos prioritários da Estratégia Nacional para a Qualidade na Saúde.

Atualmente, o HSOG tem certificado o Serviço de Esterilização pela norma da qualidade NP ISO 9001:2015, sendo certificado pelo modelo da ACSA o Centro de Referência de Doenças Lisossomais de Sobrecarga, no qual é um hospital de referência [19].

Os Serviços Farmacêuticos do HSOG, que fazem parte dos serviços de Apoio Clínico e Técnico, asseguram a terapêutica medicamentosa aos doentes internados e em regime de ambatório, dispondo de um horário de atendimento ao público das 09h00 às 16h30 todos os dias úteis [20]. Internamente os serviços farmacêuticos estão disponíveis até às 20h, funcionando após este horário assim como aos feriados e fins-de-semana, em regime de prevenção, que é assegurado por um farmacêutico.

Nestes serviços, desenvolvem-se as atividades de seleção, preparação, armazenamento, manipulação e distribuição de medicamentos e produtos de saúde, assim como aconselhamento aos utentes a outros profissionais de saúde sobre o seu uso seguro, eficaz e eficiente. Participam em ensaios clínicos e projetos de investigação, fazem formação pré e pós-graduada e apoiam e participam em várias comissões e grupos de trabalho [20].

Este serviço é constituído por uma equipa pluridisciplinar com cerca de 40 pessoas, da qual fazem parte farmacêuticos, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica, assistentes técnicos e assistentes operacionais, sendo a Dra. Ariana Araújo, Diretora dos Serviços Farmacêuticos.

Sob orientação dos monitores Dra. Paula Martins (Distribuição Individual Diária de Dose Unitária), Dra. Cidália Lisboa (Distribuição Clássica), Dra. Sofia Jordão (Unidade de Ensaios Clínicos), Dr. José Costa (Unidade de Farmácia de Ambatório), Dra. Rita Fortunato (Unidade de Farmácia Oncológica), Dra. Renata Barbosa (Unidade de Farmacotecnia) tive a possibilidade de conhecer as atividades desenvolvidas, nas diversas unidades e que compõem os Serviços Farmacêuticos.

1.B.2 - Cronograma e sua explicação

O estágio nos Serviços Farmacêuticos do hospital, desenrolou-se nas diversas unidades que compõe estes serviços, conforme descrito na Tabela 2.

Tabela 2: Cronograma do plano de estágio curricular nos Serviços Farmacêuticos do HSOG.

Unidade dos Serviços Farmacêuticos	Afetação				
	02/05 a 14/05	15/05 a 27/05	28/05 a 10/06	11/06 a 19/06	20/06 a 28/06
Distribuição Individual Diária de Dose Unitária	✓				
Distribuição Clássica		✓			
Unidade de Ensaios Clínicos			✓		
Unidade de Farmácia de Ambulatório			✓		
Unidade de Farmácia Oncológica/ Citotóxicos				✓	
Unidade de Farmacotecnia					✓

No primeiro dia do estágio, a Dra. Ariana Araújo efetuou uma exposição geral de todas as unidades que compõem a farmácia hospitalar, descrevendo sumariamente as atividades desenvolvidas em cada uma delas e o modo de funcionamento geral dos Serviços Farmacêuticos. Foi-me disponibilizado ainda acesso ao sistema de informação interno do hospital, onde tive a oportunidade de analisar procedimentos documentados com a descrição das metodologias de trabalho em vigor nestes serviços.

Nas duas primeiras semanas estive afeta à unidade de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária, unidade responsável pela validação e monitorização de prescrições médicas relativas a doentes internados, com o objetivo de garantir a distribuição de medicamentos e produtos farmacêuticos necessários para 24 horas, em regime de dose unitária. Esta atividade é suportada pelo Sistema de Gestão Hospitalar Armazém e Farmácia (*software* GHaf), que permite fechar o circuito de prescrição, validação, dispensa e administração de medicamentos. Nesta unidade é também efetuada a dispensa de hemoderivados do plasma humano, produtos que são alvo de registo específico, garantindo assim a sua rastreabilidade.

As duas semanas seguintes foram dedicadas à Unidade de Distribuição Clássica, que efetua a gestão da dispensa dos Hospitais de Dia, sendo também responsável pela dispensa de estupefacientes para os distintos serviços hospitalares.

A passagem pela Unidade de Ensaios Clínicos permitiu-me adquirir uma visão global do circuito do medicamento experimental e possibilitou-me o contacto com os dossiers referentes a alguns ensaios clínicos em curso.

Seguiu-se então o estágio na Unidade de Farmácia de Ambulatório, onde tive a oportunidade de observar e apoiar a dispensa de medicamentos aos utentes em regime de ambulatório. Nesta unidade são dispensados essencialmente fármacos para terapêutica de doenças inflamatórias intestinais, dermatológicas, reumáticas, doenças lisossomais de sobrecarga para as quais o HSOG é Centro de Referência, como é exemplo a Doença de Fabry. Presenciei ainda a realização de Consultas de Conciliação Farmacêutica, efetuadas antes de iniciar o tratamento prescrito, e observei o procedimento de preparação e envio de medicação ao domicílio.

O meu estágio prosseguiu na Unidade de Farmácia Oncológica, onde se efetua também a dispensa em regime de ambulatório, apenas de medicação de oncologia, e são preparados os medicamentos citotóxicos. O farmacêutico não só é responsável pela validação de prescrições do internamento e do Hospital de Dia Polivalente referentes a este tipo de fármacos e adjuvantes da terapêutica citotóxica, mas também pelo suporte e verificação da preparação dos fármacos efetuada pelos técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica. A preparação de citotóxicos é uma atividade de elevado risco que reponde a uma série de requisitos específicos com os quais pude contactar, tendo prestado apoio na preparação dos tabuleiros para manipular, para a Câmara de Fluxo laminar.

A semana seguinte foi dedicada à Unidade de Farmacotecnia, unidade com extrema relevância na personalização da terapêutica, sustentando não só a falta de alternativas do mercado, no que diz respeito ao fracionamento de fármacos. A experiência nesta unidade permitiu familiarizar-me com os procedimentos associados à manipulação de medicamentos estéreis, onde pude, como exemplo, observar e apoiar a preparação de bolsas de nutrição parentérica, para utilização pelo serviço de Neonatologia, e também a preparação de medicamentos manipulados não estéreis, como foi o caso de uma preparação de Nevibolol 30% em vaselina, solicitada pelo serviço de Imunoalergologia, de acordo com a respetiva Ficha Técnica de Preparação.

O estágio em contexto hospitalar foi extremamente gratificante do ponto de vista da aprendizagem e aquisição de novas competências, sendo um importante complemento ao estágio em farmácia comunitária, uma vez que facilita o contato com circuitos de medicamentos e metodologias de trabalho distintas, enriquecendo o conhecimento adquirido e valorizando a experiência do contato com a profissão. Pude compreender a relevância da função do farmacêutico hospitalar nos cuidados de saúde prestados e a exigência deste papel, que obriga a uma aprendizagem e atualização de conhecimentos constante.

1.B.3 - Exemplo de atividades desenvolvidas

1.B.3.1 Atividade 1: Acompanhamento de Consulta farmacêutica hospitalar no Serviço de Ambulatório da Unidade Local de Saúde do Alto Ave

Durante o estágio no serviço de Ambulatório no Hospital de Guimarães, participei na realização de várias consultas farmacêuticas realizadas no início de uma nova terapêutica, que me permitiram perceber a importância do farmacêutico neste processo, como também aplicar os diversos conhecimentos adquiridos durante o meu percurso académico na Faculdade de Farmácia.

Relato como exemplo, uma consulta realizada aquando do início da terapêutica com ustecinumab (STELARA), de uma utente com diagnóstico de doença de Crohn.

A doença de Crohn é uma doença inflamatória idiopática de etiologia desconhecida com influências genéticas, imunológicas e ambientais, que afeta mundialmente milhões de pessoas, com um impacto significativo no bem-estar geral dos doentes e uma morbilidade considerável [21, 22]. Trata-se de uma doença crónica, caracterizada por episódios inflamatórios recorrentes do trato gastrointestinal que se traduzem em sintomas como diarreia, dor abdominal e perda de peso [22]. A fadiga é também um sintoma muito prevalente nesta patologia, com origem em diversos fatores, nos quais se incluem a própria inflamação, anemia ou inúmeras carências de vitaminas e minerais [21]. Dado que não existe tratamento curativo para esta patologia, o foco do tratamento e gestão da doença, assenta no controlo das manifestações clínicas e redução dos sintomas, resultando numa melhoria da qualidade de vida [23].

A consulta farmacêutica realizada no Serviço de Ambulatório do Hospital de Guimarães, iniciou com a entrega da prescrição médica por parte da utente no balcão de atendimento. Esta prescrição tem indicação do nº de processo do doente, que ao ser inserido no software GhAF, permite o acesso ao mesmo. Analisando o processo, foi possível verificar que a doente com idade compreendida entre 35 e 40 anos, iria iniciar a terapêutica com ustecinumab 90 mg, após falência da terapêutica com adalimumab 40 mg (agente antagonista do TNF alfa).

O regime de tratamento com STELARA é iniciado com uma dose intravenosa única baseada no peso corporal, sendo a solução para perfusão preparada a partir de frascos para injetáveis de STELARA 130 mg. O tratamento prossegue com a primeira administração subcutânea de 90 mg de STELARA, na semana 8 após a dose intravenosa, sendo recomendado um intervalo de 12 semanas para as seguintes administrações. O RCM refere que doentes que não apresentem uma resposta adequada às 8 semanas após a primeira dose subcutânea, podem receber uma segunda dose subcutânea nesta altura [24]. Para a doente em questão o tratamento previa administrações subcutâneas de ustecinumab de 8 em 8 semanas.

A consulta prosseguiu com a recolha de informação sobre o utente, sendo esta registada num formulário existente para o efeito. Aqui, para além das informações que identificam a doente, e da identificação do fármaco que vai iniciar, é registada a medicação concomitante (fármaco e posologia) sendo também efetuado um pequeno questionário acerca de outra medicação usada em SOS, de hábitos tabágicos e etanólicos, alergias medicamentosas ou outras e ingestão de produtos naturais. Seguidamente, pudemos constatar a inexistência de interações medicamentosas significativas entre os fármacos usados pelo doente, recorrendo ao site UpToDate®, que permite verificar a existência de alguma incompatibilidade entre estes. A consulta seguiu com uma explicação à doente sobre as indicações terapêuticas do medicamento a iniciar, a posologia prescrita, frequência de administração, locais anatómicos de administração, principais efeitos adversos, medidas não farmacológicas / cuidados diversos, armazenamento/ conservação do medicamento e referência a eventuais interações medicamentosas. Para o fármaco em questão, Stelara 90 mg solução injetável em caneta pré-cheia, foi ainda distribuído à utente um panfleto informativo para levar consigo, com instruções básicas de utilização. A doente assinou também um Termo de Responsabilidade, no qual reconhece que lhe foram dadas todas estas informações e se compromete a seguir as indicações dadas.

Nesta consulta é também entregue ao utente um cartão de identificação, para quando este se dirigir ao Serviço de Ambulatório para levantamento de medicação, o farmacêutico poder rapidamente aceder ao seu processo e agilizar a dispensa.

Após a entrada em vigor do Decreto-Lei n.º 138/2023, 29 de dezembro, que estabelece a dispensa de medicamentos em proximidade, a publicação das portarias n.º 104/2024/1 e n.º 106/2024/1, de 14 de março vêm regulamentar o regime legal que permite que os cidadãos recebam os seus medicamentos de forma mais cómoda, minimizando deslocações, despesas e faltas ao trabalho, sem negligenciar o acompanhamento próximo por profissionais de saúde [25]. Estabelece-se assim uma maior articulação entre os serviços hospitalares das Unidades Locais de Saúde e as farmácias comunitárias [26]. Desta forma, e sendo esta a pretensão da doente, foi-lhe também disponibilizado um documento “Dispensa em farmácia de proximidade”, com instruções para o procedimento de entrega da medicação hospitalar numa farmácia definida pela utente, para aí poder ser levantada, de modo a facilitar a sua aquisição. Para além disso a utente preenche e assina o formulário “Consentimento Informado – Dispensa em contexto de proximidade” onde assume o interesse na entrega da medicação na sua farmácia de proximidade e se compromete a cumprir o procedimento definido no mesmo, ficando este documento arquivado nos serviços farmacêuticos do hospital sendo entregue uma cópia ao doente.

O estágio no serviço de ambulatório hospitalar, serviço que mais se assemelha à atividade do farmacêutico comunitário, foi extremamente enriquecedor do ponto de vista do contacto e

intervenção junto do doente, para além de ter permitido a familiarização com fármacos com os quais não contatei em farmácia comunitária, pelo que considero uma experiência muito significativa no meu percurso académico e profissional.

1.B.3.2 Atividade 2: Notificação de reações adversas/efeitos indesejáveis relacionados com a terapêutica com Alectinib

A Farmacovigilância visa melhorar a segurança dos medicamentos, em defesa do utente e da Saúde Pública, através da deteção, avaliação e prevenção de Reações Adversas a Medicamentos (RAMs) [27].

O desenvolvimento da legislação sobre farmacovigilância surgiu da observação de que reações adversas a medicamentos, causavam cerca de 197.000 mortes por ano na União Europeia, o que fez com que em 2005 a Comissão Europeia tenha iniciado uma revisão do sistema europeu de monitorização de segurança [28]. Uma reação adversa ao medicamento constitui uma resposta nociva e não intencional à toma de um medicamento, que surge apesar do uso correto do medicamento, não sendo, na maior parte das situações, passível de prevenção [29].

Antes de um medicamento ser autorizado para comercialização, a sua segurança e eficácia são comprovadas por ensaios clínicos efetuados num número relativamente reduzido de pacientes selecionados e num espaço temporal limitado. Após esta autorização, ao ser usado num número de pacientes mais abrangente, por longos períodos de tempo, e com medicação concomitante, podem ser evidenciados alguns efeitos adversos distintos, daí a importância da monitorização de segurança de todos os medicamentos durante todo o período de utilização nos cuidados de saúde [30].

Uma das atividades específicas do farmacêutico consiste na gestão da informação de segurança do medicamento – atividades de Farmacovigilância [1]. No decorrer do estágio na Unidade de Farmácia Oncológica pude contactar com situações de deteção de RAMs resultantes de fármacos utilizados em terapia oncológica, nomeadamente o caso clínico de uma doente a efetuar tratamento de cancro do pulmão de não-pequenas células (CPNPC) avançado, ALK-positivo, numa dose de 600 mg, correspondente a 4 cápsulas de 150 mg de Alecensa (alectinib), tomadas duas vezes ao dia [31].

No contato efetuado com os serviços farmacêuticos hospitalares, a doente mencionou que desde o início do tratamento com Alecensa sentiu alterações consideráveis no paladar, que se traduziam num sabor muito amargo em todos os alimentos que ingeria. Referiu que este sintoma lhe provocou uma redução progressiva de apetite com consequente perda peso corporal. Verificou-se de seguida que esta reação adversa (disgeusia) está identificada no RCM do Alecensa e classificada como

frequente para todos os graus, e pouco frequente nos graus 3 e 4, de acordo com os Critérios de Terminologia Comuns para Eventos Adversos (CTCAE) [31].

De acordo a informação fornecida pela doente acedemos ao Portal de notificação de suspeitas de reações adversas a medicamentos (PORTAL RAM) do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), disponível no site do Infarmed, para proceder à notificação da reação adversa ao alectinib. Seleccionamos o formulário disponível para profissionais de saúde no qual nos foram solicitadas informações sobre: a reação adversa (descrição do efeito indesejável, gravidade, data de início e fim, duração da reação, etc.); o medicamento suspeito de ter causado a reação (nome comercial, lote, posologia, dosagem, etc.); o doente que apresentou o efeito indesejável (iniciais, idade, peso, altura, sexo, etc.); o notificador (identificação, contato, nº carteira/ cédula profissional); outras informações (medicação concomitante, quaisquer outras doenças que possam afetar a pessoa que apresentou o efeito indesejável, etc.). Após preenchimento de todos os campos, efetuamos a submissão do formulário.

Os distúrbios do paladar induzidos por medicamentos podem envolver diferentes mecanismos, incluindo disfunção das papilas gustativas ou neurónios envolvendo os canais iónicos [32]. A perturbação do paladar pode influenciar o apetite, o peso corporal (com consequentes deficiências nutricionais) e o bem-estar psicológico, podendo impactar negativamente a qualidade de vida do doente [33].

Desta forma, para além da notificação, efetuamos uma pesquisa em bases de dados de artigos científicos, para avaliar a possibilidade de eliminar/ minimizar o efeito indesejável detetado. Com base na bibliografia consultada, verificamos que o tratamento pode passar por uma redução da dose de forma a minimizar os efeitos adversos, podendo no limite, ser necessária a descontinuação do tratamento com Alecensa [31]. A maioria dos efeitos adversos associados à toma bdiária de alectinib 600 mg pode ser controlada pela redução da dose para 450 mg ou 300 mg, com base na tolerabilidade [34]. Foi comprovada consistentemente a eficácia de Alectinib tanto para doses iniciais de 600 mg como de 300 mg duas vezes ao dia em diversos estudos. Esta redução apresenta como vantagem a limitação de interrupções no tratamento, especialmente para populações específicas de doentes, como é o caso das que apresentam menor peso corporal [35].

Seguidamente contactamos o médico assistente para articulação desta informação, de forma a promover o acompanhamento mais célere da situação do doente.

A experiência deste caso clínico possibilitou, para além de todos os conhecimentos técnicos adquiridos, perceber a relevância do inter-relacionamento entre os diversos profissionais de saúde com vista à persecução de um objetivo comum: melhorar a condição de saúde e a qualidade de vida dos doentes.

1.B.3.3 Atividade 3: Preparação de Solução Alglucosidase Alfa para administração em Hospital de Dia

A Unidade de Farmacotecnia do Hospital de Guimarães é responsável pela preparação de medicamentos manipulados e também de bolsas de nutrição parentérica, para serem utilizados internamente mas também para dispensa em ambulatório.

Durante o estágio nesta unidade, pude presenciar a execução deste tipo de preparações, como foi o caso da preparação de uma de Solução Alglucosidase Alfa para administração em Hospital de Dia. Esta solução é utilizada na terapêutica de substituição enzimática indicada para a Doença de Pompe, sendo este hospital, desde 2016, reconhecido como Centro de Referência a nível nacional na área das Doenças Lisossomais de Sobrecarga e como Centro de Referência Europeu, integrado na Rede Europeia de Referência de Doenças Hereditárias do Metabolismo, a MetabERN. Efetua o acompanhamento de mais de 300 doentes com Doenças Lisossomais de Sobrecarga [36].

A doença de Pompe é uma Doença Lisossomal de Sobrecarga autossómica recessiva resultante de mutações no gene da alfa-glicosidase ácida lisossomal que levam à ausência ou redução dos níveis de atividade da mesma, induzindo uma acumulação progressiva de glicogénio lisossomal em vários tipos de células, em particular nos miócitos do músculo esquelético, cardíaco e liso. Origina assim o aumento e rutura dos lisossomas, com consequentes danos celulares, disfunção de organelos e alterações nas necessidades energéticas celulares, contribuindo para a fraqueza muscular, progressiva e debilitante [37, 38]. Desde o início da sua comercialização em 2006, a alglucosidase alfa (forma recombinante da enzima humana α -glucocidase ácida) é a terapia de eleição para os pacientes que padecem da Doença de Pompe [37].

A preparação de Solução Alglucosidase Alfa foi efetuada com Myozyme 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão. Myozyme é inicialmente reconstituído com água para preparações injetáveis, sendo posteriormente diluído com uma solução injetável de 9 mg/mL (0,9%) de cloreto de sódio. Segue-se então a administração por perfusão intravenosa. A dose recomendada de alglucosidase alfa é de 20 mg/kg de peso corporal, administradas numa dose única, de duas em duas semanas [39].

O RCM de Myozyme refere que a reconstituição e a diluição do medicamento deve ser efetuada com recurso à técnica asséptica e de acordo com as boas práticas em vigor [39], pelo que a solução foi preparada na CFLH existente na farmácia hospitalar, de acordo com os procedimentos internos para preparação de medicamentos estéreis.

A entrada na CFLH requer o cumprimento de requisitos específicos de trabalho por forma a garantir a esterilidade das preparações ali efetuadas. Todo o material colocado no tabuleiro é descontaminado com álcool a 70° e posteriormente colocado no transfere para ser recolhido a partir da sala assética. O acesso a esta sala é efetuado através de uma antecâmara (sala cinzenta)

onde é efetuada a limpeza/desinfecção adequada das mãos e a colocação prévia de todos os equipamentos de proteção individual (polainitos, bata esterilizada, luvas esterilizadas e máscara). Todas as preparações são efetuadas na presença de dois elementos – o elemento manipulador e o elemento circulante – garantindo assim a dupla verificação de passos críticos.

Já no interior da sala assética foi recolhido o material do transfere e colocado no carrinho de apoio, junto à CFLH. Os frascos e ampolas foram descontaminados novamente com álcool a 70° antes de serem inseridos no interior da câmara e os invólucros do material clínico necessário abertos à entrada da CFL pelo elemento circulante para o elemento manipulador. A preparação da solução de alglucosidase alfa iniciou-se pela reconstituição de cada frasco de liofilizado com 10,3 mL de água para injetáveis. A água foi adicionada lentamente, gota a gota, contra a parede da ampola e não diretamente sobre o liofilizado, balançando muito suavemente (sem inverter, girar ou agitar). De seguida conectou-se o transfere ao saco de soro fisiológico, tendo-se retirado e rejeitado 370 mL. Garantiu-se que todo o ar dentro do saco foi retirado e mediu-se a solução de alglucosidase reconstituída, injetando muito lentamente no saco de soro fisiológico. A homogeneização foi efetuada por inversão suave, sem agitação. De seguida procedeu-se à rotulagem da solução preparada e acondicionou-se em manga de esterilização, com proteção da luz. A mesma deve ser utilizada de imediato, mantendo-se a sua estabilidade durante 24h se conservada entre 2° e 8°C. Para esta preparação deve ter-se sempre o cuidado de evitar quer movimentos bruscos, quer agitar o saco de perfusão.

Para finalizar, efetuou-se a verificação da cor e do aspeto da solução, que de acordo com as especificações deve apresentar-se límpida e incolor ou com cor amarela muito suave, registando-se esta informação na respetiva FTP.

A preparação de manipulados na unidade de Farmacotecnia permite efetuar adaptações dos produtos comerciais por forma a que as preparações sejam individualizadas para cada doente, contribuindo substancialmente para a diminuição de erros de dosagem e do desperdício. Neste período de estágio pude não só consolidar os conhecimentos académicos já adquiridos nesta área, mas também contatar com novas técnicas, equipamentos e metodologias de trabalho, revelando-se uma mais valia no meu desenvolvimento pessoal e profissional como futura farmacêutica.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

2.1 Tema 1 – Vacina contra o Vírus Sincicial Respiratório – ABRYSSVO

2.1.1 Enquadramento do tema no contexto de farmácia comunitária

O Vírus Sincicial Respiratório (VSR) causa infeção viral dos pulmões, levando à inflamação das vias aéreas pulmonares inferiores, sendo a causa mais comum de bronquiolite em bebés e um importante agente causador de pneumonia em idosos ou adultos com doença subjacente grave, como insuficiência cardíaca ou DPOC. O risco de infeção pelo VSR é elevado principalmente em bebés entre os 3 e os 6 meses de idade devido à imaturidade do seu sistema respiratório e em idosos com contato regular com bebés têm também um risco aumentado de infeção. Anualmente, cerca de 3-6% de todos os idosos são infetados com VSR, sendo sensibilização para o vírus em idosos quase inexistente [40].

Devido à sua morbilidade e mortalidade e às elevadas taxas de hospitalização que provoca, o VSR é responsável por avultados custos anuais na saúde, sendo portanto necessário definir e implementar estratégias adequadas de prevenção e tratamento deste vírus [41].

No campo da prevenção da infeção pelo vírus temos atualmente disponíveis a imunização com anticorpos monoclonais para administração em bebés e vacinação para idosos, tendo surgido em agosto de 2023 a primeira e única aprovação nos EUA de uma vacina materna para promover a imunização dos bebés desde o nascimento até aos seis meses de vida contra a infeção do trato respiratório inferior (ITRI) e a ITRI grave causada pelo VSR – a vacina Abrysvo. Está indicada para imunização ativa grávidas entre 32 e 36 semanas de idade gestacional mas também de indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos [40, 42].

Durante o atendimento farmacêutico no estágio em farmácia comunitária que iniciou no mês de janeiro, fui questionada por uma utente grávida sobre a nova vacina para proteger os bebés contra bronquiolites. Perante este contexto, surgiu o interesse em aprofundar este tema, visto a aprovação da vacina ser recente e pouco divulgada.

A pesquisa efetuada sobre o assunto permitiu-me obter respostas fundamentadas em evidência científica para questões que me poderiam ser colocadas no quotidiano da farmácia e tornou pertinente o desenvolvimento de uma apresentação sobre este tema, com a qual pude realizar uma formação interna à equipa da farmácia Vitória. O material didático utilizado para o efeito encontra-se disponível no Anexo III.

2.1.2 O Vírus Sincicial Respiratório

A descoberta do VSR, foi efetuada em 1956, por cientistas do Instituto de Investigação do Exército Walter Reed em Washington DC, num grupo de chimpanzés, sendo inicialmente designado por agente da coriza do chimpanzé (CCA) [43, 44]. Só mais tarde foi considerado um agente patogénico predominantemente humano quando encontrado presente na maioria das crianças em idade escolar, sendo aí renomeado como *vírus sincicial respiratório* [44, 45].

Geralmente, aproximadamente um quarto infeções respiratórias agudas de crianças admitidas em hospitais são originadas pelo VSR, sendo este o maior causador de ITRI em bebés. O vírus causa uma patologia característica chamada bronquiolite, com infeções graves mais comuns no primeiro ano de vida [44].

Classificação

O VSR pertence à ordem Mononegavirales, família Paramyxoviridae e subfamília Pneumovirinae. Dentro da subfamília Pneumovirinae existe o género Metapneumovirus, contendo metapneumovírus humano (hMPV), e o género Pneumovirus que contém o VSR humano e os pneumovírus murino e canino morfologicamente e biologicamente semelhantes, VSR bovino, VSR ovino e VSR caprino [44, 45]. É também conhecido como vírus sincicial respiratório humano (hVSR), pneumovírus e *ortopneumovírus* humano [46].

Estrutura e características do vírus

O VSR é um vírus de RNA cuja replicação é dependente de RNA, não possuindo mecanismos de revisão, o que leva a erros de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) e outras mutações. As modificações constantes do genoma originam alterações na virulência e dificultam o desenvolvimento de vacinas e agentes antivirais [44, 46].

O genoma viral é formado por um RNA linear, de fita simples, sentido negativo, não segmentado, associado em todo o seu comprimento a proteínas virais que englobam o nucleocapsídeo [45, 46]. É composto por 10 genes que codificam para uma única proteína, com exceção do gene M2, com dois quadros de leitura abertos sobrepostos que codificam para distintas proteínas: M2-1, fator de processividade da transcrição; e M2-2, proteína reguladora transcricional [45].

As partículas virais são pleomórficas, com envelope (Figura 1), surgindo como partículas esféricas irregulares com 100 a 350 nm de diâmetro e como fibras filamentosas longas com 60 a 200 nm de diâmetro e 10 µm de comprimento [46]. O envelope viral tem dupla camada lipídica derivada da membrana plasmática das células hospedeiras, com picos de glicoproteína de superfície transmembranar com 11 a 12 nm de comprimento e 6 a 10 nm de distância [45].

A nucleoproteína (N), fosfoproteína (P) e polimerase ou proteína grande (L), proteínas estruturais, formam o complexo nucleocapsídeo contendo RNA [45, 46] (Figura 1). As restantes seis proteínas estruturais estão inseridas dentro do envelope do vírus e incluem proteína de matriz não glicosilada (M), M2 (M2-1 e M2-2), proteína de fusão

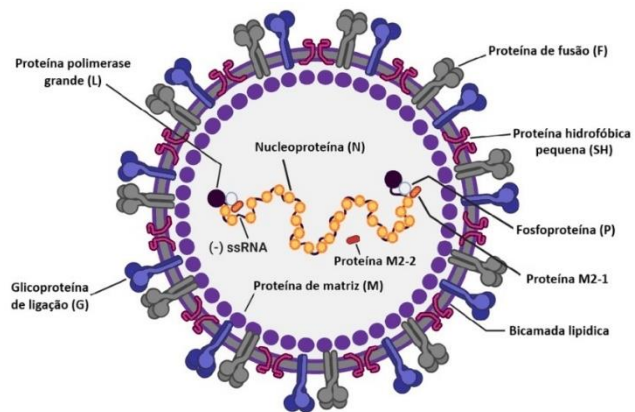


Figura 1: Estrutura do Vírus sincicial respiratório.
(Adaptado de [47])

(proteína F, 70 kDa), glicoproteína de ligação (proteína G, 90 kDa) e a proteína pequena hidrofóbica (SH) [44, 46]. As proteínas F e G – principais proteínas de superfície – importantes para a geração de uma resposta imunitária, são os principais antígenos imunoprotetores, alvo da neutralização mediada por anticorpos [44, 45]. A proteína G é o mediador primário da ligação do vírus às células hospedeiras, embora a proteína F também possa facilitar a ligação viral. Após a ligação na forma pré-desencadeada, a proteína F sofre mudanças estruturais numa forma pós-desencadeada que inicia a penetração viral pela fusão das membranas celulares virais e hospedeiras e promove a fusão de células infectadas com células adjacentes não infectadas, resultando assim nos sincícios, estruturas grandes, semelhantes a células, formadas pela união de duas ou mais células (Figura 2) – efeito citopático característico do VSR, responsável pela atribuição do nome ao vírus [44, 45, 49].

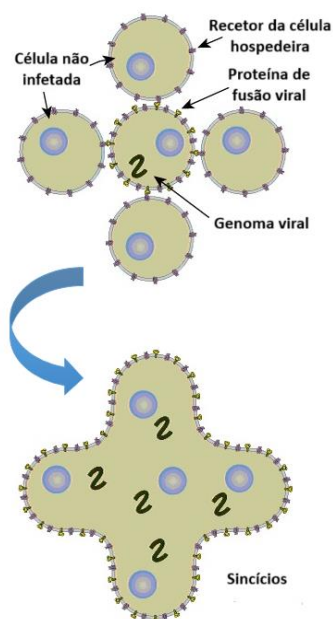


Figura 2: Formação de sincícios.
(Adaptado de [48])

A fusão maximamente eficiente requer a participação das três glicoproteínas de superfície, F, G e SH [45].

O genoma do virião é também constituído por proteínas não estruturais, NS-1 e NS-2, envolvidas na evasão da resposta imune inata [44]. As características distintivas do VSR englobam o número e a ordem dos genes e a ausência de atividade de hemaglutinina e neuraminidase [45, 46].

O VSR pode ser dividido nos subtipos A e B com base nas variações da proteína G – a glicoproteína de superfície F permanece antigenicamente conservada entre os dois subtipos [44, 46]. A predominância destes subtipos varia durante diferentes estações epidémicas não existindo contudo diferença de gravidade entre ambos [46, 49].

O VSR é um vírus relativamente instável, com baixa resistência à congelação/descongelação, verificando-se que a 4°C, apenas 1% da infecciosidade permanece após 1 semana. O seu desenvolvimento em cultura é mais eficaz em linhas celulares diploides humanas, como as células HEp-2 ou HeLa [44].

2.1.3 Epidemiologia

O VSR é um vírus que apresenta uma distribuição global que varia de acordo com a geografia e o clima, com infeções clinicamente semelhantes e ocorrência sazonal. Esta doença tem um início e fim, duração e pico que podem variar ligeiramente a cada ano, registando-se surtos anuais em períodos regulares, que diferem em tamanho e intensidade [41, 45, 49].

A sazonalidade também varia de acordo com o hemisfério terrestre: no hemisfério norte, a temporada do vírus ocorre normalmente de novembro a abril, ao contrário do hemisfério sul que pode iniciar no mês de julho [41]. Em climas temperados durante o inverno (particularmente em grandes zonas urbanas) e em climas tropicais durante a estação chuvosa [45, 49].

A presença do VSR numa comunidade é visível pelo aumento significativo do número de casos de bronquiolite, pneumonia e internamentos hospitalares de crianças pequenas, especialmente bebés com ITRI. A ITRI grave em crianças saudáveis ocorre fundamentalmente no primeiro ano de vida [45]. Em lactentes, cerca de 70% dos casos de bronquiolite viral são causados pelo VSR [46].

Os dados epidemiológicos atuais indicam que a infeção que ocorre no início da vida está significativamente associada à morbilidade respiratória a longo prazo, resultando num risco aumentado de sibilância recorrente, asma, e aumento da taxa de sensibilização alérgica, causando uma enorme redução na qualidade de vida (QV) e elevando os custos e a utilização de recursos de saúde [41].

Embora todos os indivíduos possam ser infetados com o VSR, a morbilidade e a mortalidade são mais elevadas em determinados grupos onde se incluem: bebés prematuros; crianças, particularmente com menos de 2 anos que sofram de doenças pulmonares crónicas; populações idosas e indivíduos imunocomprometidos [46].

Estima-se que aos 18 meses de idade, 87% das crianças possuem anticorpos contra o VSR e, aos 3 anos de idade, praticamente todas já tenham sido infetadas pelo vírus [50]. Infeções repetidas são comuns não só em crianças pequenas (que podem registar 5 ou 6 infeções por ano), mas ao longo da vida envolvendo crianças, adultos e famílias, manifestando-se como ITRI [45, 46, 49].

2.1.4 Patogénese

O VSR é um vírus extremamente contagioso, que pode originar surtos quer na comunidade, quer em ambiente hospitalar [51]. Penetra no hospedeiro através das membranas mucosas dos olhos, nariz, garganta e boca, e o seu período de incubação após inoculação varia de 2 a 8 dias, com uma incubação média de 4 a 6 dias, dependente da idade do indivíduo e de se tratar de uma infeção primária com VSR ou não [49, 51, 52].

A infeção é adquirida principalmente pelo contato próximo com um indivíduo infetado (aerossóis produzidos pelos espirros e tosse são a principal fonte de transmissão do VSR) ou por inoculação direta nos olhos e nariz de secreções infecciosas resultantes do contato com superfícies contaminadas. [45, 49]. A sua disseminação é facilitada pela sua capacidade de sobreviver por períodos prolongados na pele, roupas e outros objetos [51].

Indivíduos infetados libertam grandes quantidades do vírus nas secreções nasofaríngeas e na saliva que é eliminado entre 7 a 10 dias, sendo transmissível durante o período de doença ativa podendo prolongar-se até 30 dias depois da infeção [45, 46, 49]. Especialmente as crianças, mesmo após recuperação clínica, disseminam o vírus por longos períodos de tempo [46].

Após a inoculação na mucosa nasofaríngea ou conjuntival, o vírus rapidamente alastra para o trato respiratório e atinge as células epiteliais ciliadas apicais onde, através da glicoproteína G, se liga a recetores celulares. A glicoproteína de fusão F permite, então, a fusão com a membrana celular da célula hospedeira e ocorre a inserção do nucleocápsídeo, iniciando a replicação intracelular do vírus [52]. O vírus infeta as células epiteliais ciliadas do trato respiratório superior, mas também inferior, onde tem como alvo específico as células ciliadas dos bronquíolos, podendo também ser encontrado em pneumócitos tipo I e II, células dendríticas intraepiteliais e células basais, com potencial de afetar a morfogénese do epitélio das vias aéreas [51].

A resposta imune inflamatória do hospedeiro é desencadeada, com infiltração de monócitos peribronquiais (predominantemente monócitos CD69⁺) e células T [45, 51]. Esta resposta citotóxica do hospedeiro e a citotoxicidade viral vão provocar destruição das células epiteliais (necrose), que libertam mediadores pró-inflamatórios, nomeadamente citocinas, provocando um aumento da permeabilidade capilar e produção elevada de secreção [49, 51]. As quimiocinas ao serem libertadas, vão atrair outras células pró-inflamatórias adicionais, como macrófagos, neutrófilos, eosinófilos e células natural killer, para o local da infeção [49]. Ocorre a obstrução de pequenas vias aéreas por muco, células imunes luminas e intraluminas acumuladas, detritos celulares e DNA, podendo também ocorrer obstrução alveolar, disfunção ciliar, edema submucoso resultando na diminuição da capacidade pulmonar [51, 52].

A infeção pelo VSR inicia-se habitualmente com uma doença do trato respiratório superior sendo reduzida a destruição das células epiteliais em grande parte dos indivíduos, com sintomatologia

semelhante ao influenza ou constipação persistente mas autolimitada [46, 49]. Em aproximadamente 50% dos casos a infecção pode progredir para uma doença do trato respiratório inferior, como pneumonia, bronquiolite, traqueobronquite [46]. Os sintomas de infecção surgem 3 a 7 dias após o contágio e podem incluir rinorreia, congestão nasal, espirros, tosse, faringite, bronquite, dor de cabeça, fadiga, mialgia, aperto no peito, respiração ofegante, dispneia e febre podendo ainda ocorrer otite do ouvido médio [46, 53]. Caso não evolua para doença grave, a recuperação ocorre entre 1 a 2 semanas [46].

A infecção primária para além de não induzir imunidade significativa, tem efeito limitado na doença associada à primeira reinfeção pois o VSR tem a capacidade de modular e escapar ao sistema imunitário, o que faz com que esta imunidade não seja completa nem duradoura. Embora a gravidade da doença na generalidade diminua com reinfeções subsequentes, uma população suscetível está sempre sujeita, causando sobrecarga no sistema de saúde [49].

2.1.5 Grupos de risco

Conforme já referido anteriormente, o VSR é responsável por infeções do trato respiratório superior e inferior, sendo a causa mais frequente de hospitalização por infeção respiratória aguda em crianças <5 anos, com taxas de hospitalização que diminuem com a idade após a primeira infância e aumentam novamente dos 50 aos 65 anos de idade [54, 55].

Previamente considerado uma doença infantil, nos últimos anos tornou-se evidente que o VSR é também causa de morbilidade e mortalidade significativas em idosos, devido à imunosenescência causada pelo envelhecimento, com efeito negativo na função imunológica, além do enfraquecimento dos músculos respiratórios provocando uma menor expansão pulmonar.

Os grupos de pacientes com risco de desenvolver doença grave pelo VSR englobam então: crianças prematuras; bebés nascidos imediatamente antes ou durante a temporada do VSR; pessoas com mais de 65 anos, especialmente com comorbilidades como asma, DPOC, insuficiência cardíaca, doença coronária, doença cerebrovascular (AVC), diabetes ou insuficiência renal crónica; indivíduos imunocomprometidos, como é exemplo os transplantados e doentes oncológicos [55, 56].

2.1.6 Tratamento

Existe no mercado um único antiviral aprovado para tratamento de infeção grave pelo VSR em pacientes imunocomprometidos – a ribavarina, um análogo de nucleosídeo [55]. A terapêutica habitualmente utilizada no tratamento de infeções pelo VSR é de suporte e inespecífica, com intervenções no ajuste dos níveis de hidratação e nutrição, eliminação de secreções, fornecimento de oxigénio e, em casos graves, ventilação mecânica [55, 57, 58].

Não é recomendável o uso rotineiro de ribavarina noutro tipo de pacientes, devido aos seus benefícios questionáveis se não for administrada precocemente, aos elevados custos que acarreta e ao risco de exposição ocupacional associado para profissionais de saúde quando usado em formas nebulizadas [55].

2.1.7 Prevenção

Praticamente sem medicamentos eficazes contra o VSR, é fulcral o estabelecimento estratégias de prevenção quer em ambientes comunitários, quer de assistência médica, onde se incluem medidas de minimização da exposição ao vírus, imunização passiva e ativa, particularmente destinadas a indivíduos pertencentes a grupos de risco [57, 58].

Como medidas gerais de prevenção, estabelecem-se as habituais para outros vírus respiratórios, como lavar frequente as mãos, cumprir etiqueta respiratória, evitar exposição ao fumo e minimizar os contatos de risco, especialmente durante a temporada do vírus.

A imunização passiva com recurso a anticorpos monoclonais como Palivizumab e Nirsevimab é utilizada em bebés suscetíveis a infeções graves. Beyfortus® (Nirsevimab), com atividade melhorada em comparação com Palivizumab, foi aprovado pela EMA em novembro de 2022, para proteção contra ITRI em bebés, durante a primeira temporada do VSR.

A imunização ativa é essencialmente dirigida a populações suscetíveis como bebés, crianças, mães e idosos, devido à sua elevada vulnerabilidade [57].

Por diversas razões, o desenvolvimento de vacinas eficazes e seguras contra o VSR tem sido um desafio. Estudos na década de 1960, das primeiras vacinas contra o VSR inativadas por formalina, demonstraram a probabilidade de ocorrência de doença respiratória avançada (ERD) na maioria dos participantes seronegativos após a exposição ao VSR, tendo mesmo resultado em duas mortes, dado que a vacina produziu uma resposta não protetora de anticorpos e uma resposta patogénica de memória T-helper 2 (Th2) [55, 57].

Até agosto de 2023, foram desenvolvidas 24 vacinas contra o VSR, algumas das quais podemos observar na Figura 3, maioritariamente direcionadas à proteína F do vírus, tendo sido licenciadas duas delas –

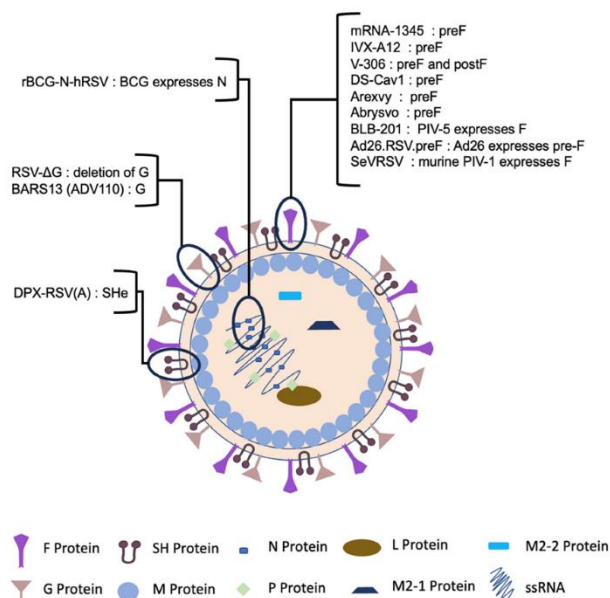


Figura 3: Estrutura do viri3o do VSR e categoriza3o de candidatos 3 vacina de acordo com o alvo. (Adaptado de [57])

Abrysvo e Arexvy – com indicação aprovada para imunização ativa de adultos com idade igual ou superior a 60 anos. Abrysvo também foi aprovada para imunização ativa de mulheres grávidas na prevenção de infeção por VSR nos seus bebés, desde o nascimento até os 6 meses de idade (não estando aprovada para imunização ativa de bebés após o nascimento) [54, 55, 57].

Ambas as vacinas contêm a glicoproteína VSR F, na sua forma de pré-fusão (VSRPreF 3) que facilita a fusão viral e a entrada na célula hospedeira, sendo a Abrysvo uma vacina bivalente e a Arexvy uma vacina monovalente, que contém também um adjuvante para melhorar a imunogenicidade [54].

2.1.8 A vacina Abrysvo

2.1.8.1 Indicações e uso

ABRYSVO é um MSRM usado para proteção contra infeções do trato respiratório inferior (ITRI; como bronquite ou pneumonia) causadas pelo VSR em adultos com idade igual ou superior a 60 anos. É uma vacina indicada também para uso em gestantes para proteger os bebés contra ITRIs desde o nascimento até os 6 meses de idade [59, 60].

Este medicamento teve avaliação acelerada, pelo facto de se tratar de um medicamento de grande interesse para a saúde pública, tendo sido reduzido de 210 dias para 150 dias de avaliação [61].

2.1.8.2 Composição

A vacina da Pfizer é composta por antígeno de proteína VSR F recombinante (baseado nos subtipos VSR-A e VSR-B), estabilizado na conformação pré-fusão (préF), sendo fornecida num kit com três componentes: frasco de componente de antígeno liofilizado (pó branco estéril), seringa pré-cheia contendo solvente de água estéril e um adaptador de frasco. O frasco de dose única de 120 mcg de componente de antígeno pré-F liofilizado (60 mcg de VSR-A, 60 mcg de VSR-B) é reconstituído antes da administração através da adição de todo o conteúdo da seringa pré-cheia com solvente [59, 62, 63]. Não contém adjuvantes ou conservantes [63].

2.1.8.3 Mecanismo de ação

Após a administração intramuscular, os antígenos F pré-fusão da vacina desencadeiam uma resposta imune, que protege contra a doença do trato respiratório inferior associada ao VSR.

Em lactentes nascidos de gestantes vacinadas com Abrysvo entre as 24 e as 36 semanas de gestação, ocorre proteção passiva através da transferência de anticorpos neutralizantes do vírus produzidos pela mãe, estimando-se que sejam necessários pelo menos 14 dias entre a vacinação materna e o parto para permitir que os anticorpos se desenvolvam e sejam transferidos para o bebé através da placenta [54, 59]. Em adultos a proteção ocorre por imunização ativa [59].

2.1.8.4 Dose recomendada

A vacina VSRpreF (Abrysvo, Pfizer) está atualmente aprovada e recomendada para administração em dose única de 0,5 mL, após a reconstituição [59].

Estão em curso atividades adicionais de vigilância e avaliação para determinar se a população idosa poderá beneficiar da administração de doses adicionais contra o VSR. Atualmente, as vacinas aprovadas parecem proporcionar proteção durante pelo menos duas épocas do vírus [62].

2.1.8.5 Eficácia

A Abrysvo foi testada na prevenção de ITRI em bebês por meio da vacinação materna, num estudo de Fase III (NCT04424316) efetuado em mulheres grávidas entre 24 e 36 semanas de gestação, que contou com 14.750 participantes. A análise de eficácia apresentou uma taxa de proteção de 81,8% contra ITRI grave para bebês nos primeiros 90 dias após o nascimento, e de 69,4% no período de 6 meses [54, 57].

Em pacientes com idade igual ou superior a 60 anos, a eficácia da vacina contra ITRI associada ao VSR foi de 66,7% em idosos com 2 ou mais sintomas, e 85,7% em idosos com 3 ou mais sintomas (2 casos no grupo da vacina e 14 no grupo placebo) [54, 56].

2.1.8.6 Reações Adversas

No que diz respeito à segurança materna, grávidas entre as 24 e as 36 semanas de gestação, notificaram mais frequentemente como reações adversas dor no local de injeção (41%), cefaleia (31%) e mialgia (27%). Maioritariamente as reações locais e sistêmicas foram de intensidade ligeira a moderada, sendo resolvidas entre 2 a 3 dias após o início dos sintomas. No que diz respeito à segurança infantil, registou-se uma taxa de parto prematuro aproximadamente 1% superior à observada no grupo placebo, não sendo os dados disponíveis suficientes para estabelecer ou excluir uma relação causal entre parto prematuro e a vacina.

Em pacientes com idade igual ou superior a 60 anos, a maioria das reações foi de intensidade ligeira a moderada, com resolução até 1-2 dias após o início dos sintomas sendo a reação adversa mais frequentemente notificada, dor no local da aplicação (11%) [59].

Nos ensaios clínicos efetuados, não houve diferença significativa nas taxas de eventos adversos graves em pessoas vacinadas comparativamente com o grupo placebo [54].

2.1.8.7 Armazenamento e manuseamento

A vacina tem validade de 2 anos a contar da data de produção. Antes da reconstituição a vacina deve ser armazenada na embalagem original, refrigerada a temperaturas entre 2°C e 8°C, não

devendo ser congelada. Deve ser preparada somente na altura da aplicação e após reconstituição, deve ser imediatamente administrada. Caso não seja possível, deve armazenar-se à temperatura ambiente (15°C a 30°C), não devendo ser refrigerada. Depois de reconstituída, se não for utilizada no prazo máximo de 4 horas, deverá ser descartada [59].

Caso ocorram alterações temporárias da temperatura de armazenamento, a Abrysvo manter-se-á estável durante 5 dias (entre 8°C e 30°C)[62].

2.1.8.8 Administração

A vacina VSRPreF (Abrysvo) deve ser administrada de 32 semanas e 0 dias até 36 semanas e 6 dias de gestação. Gestantes com menos de 32 semanas não devem ser vacinadas, devido ao risco potencial de parto prematuro. A administração deve ser efetuada por via intramuscular, preferencialmente na região deltoide da parte superior do braço, não devendo ser administrada por via intravenosa, intradérmica ou subcutânea [62].

A vacinação contra o VSR será mais benéfica se administrada no final do verão ou início do outono, podendo no entanto, ser administrada ao longo de todo o ano [64, 65].

2.1.9 Conclusões

As infecções por VSR continuam a ter uma significativa contribuição na morbidade e mortalidade das populações de risco. Na ausência de antivirais específicos, o tratamento assenta na terapêutica de suporte sendo primordial a aposta na prevenção e desenvolvimento de vacinas que permitam a imunização da comunidade [58].

Até o momento, as vacinas representam a melhor proteção contra o desenvolvimento de doenças graves e eventos adversos sérios relacionados com a infeção pelo VSR, não só na infância mas também em idosos com comorbilidades (em particular, cardiopulmonares e metabólicas) e indivíduos imunocomprometidos [65]. O desenvolvimento da Abrysvo foi um passo significativo na prevenção de doenças respiratórias graves associadas ao VSR, sendo atualmente a única vacina aprovada no mercado para prevenção de infeções do vírus em bebés desde o nascimento, através da imunização materna [42, 57].

2.2 Tema 2 – Dicloroacetato: um avanço promissor no tratamento da endometriose

2.2.1 Enquadramento do tema no contexto de farmácia comunitária

Ao longo do meu estágio em farmácia comunitária, durante o atendimento ao balcão, deparei-me com diversas situações nas quais foi solicitada a intervenção do farmacêutico, nomeadamente no aconselhamento de utentes do sexo feminino com queixas frequentes de dores intensas durante o período menstrual – dismenorreia [66]. Pude presenciar e efetuar alguns atendimentos a utentes de distintas faixas etárias com esta sintomatologia, que procuravam fármacos, sobretudo anti-inflamatórios, para alívio destes sintomas.

Neste contexto, foi publicada uma notícia em março de 2024 intitulada *“Se atingisse os homens, já haveria uma cura”: há 40 anos que não é aprovado um tratamento para a endometriose*, na Secção “Ciência” do jornal Expresso que, por diversas razões, despertou a minha atenção para esta patologia [66]. Em primeiro lugar, porque, como futura farmacêutica e profissional de saúde, terei um papel de relevância na sensibilização para a doença e aconselhamento farmacológico da comunidade sobre o tema; marcou-me também pelo facto de, enquanto mulher e mãe de 3 filhas, ser um assunto com o qual me relaciono; e, por fim, devido à proximidade que tive com um caso específico de infertilidade associada a endometriose e com as implicações que esta pode ter, não só na vida de uma mulher, mas também de um casal.

2.2.2 Endometriose

2.2.2.1 Definição, causas e sintomas característicos

A endometriose é uma condição ginecológica prevalente em 10% das mulheres em idade reprodutiva, correspondendo a cerca de 190 milhões de pessoas em todo o mundo [67, 68]. Trata-se de uma doença crónica, inflamatória [69], atualmente sem cura, associada a um espectro de sintomas como dores intensas durante a menstruação, relações sexuais, evacuações e/ou micção; dor pélvica crónica; distensão abdominal; náusea; fadiga; ciclos menstruais irregulares mas também, depressão, ansiedade e infertilidade (Figura 4). Com um diagnóstico difícil, o tratamento consiste sobretudo no controlo dos sintomas associados [67, 68, 70]. Esta patologia complexa, afeta globalmente várias mulheres desde a menarca (primeira menstruação) até à menopausa, independentemente do estatuto social ou da origem étnica [67].

É um distúrbio caracterizado pelo crescimento de tecido epitelial semelhante ao endométrio e/ou estroma (lesões) fora da cavidade uterina [68-70], habitualmente no ovário, peritoneu e órgãos adjacentes, como a bexiga ou o reto [71].



Figura 4: Apresentação variada do fenómeno da endometriose.
(Adaptado de [69])

O tecido endometrial ectópico passa mensalmente por um doloroso ciclo de degradação e remodelação, provocado pelas alterações hormonais reprodutivas [70, 71]. Maioritariamente localizada na cavidade abdominal, a endometriose apresenta grande heterogeneidade de lesões, sintomas e comorbilidades, dividindo-se assim em três subtipos: endometriose peritoneal superficial (responsável por cerca de 80% das endometrioses), endometriose ovariana (cistos ou “endometrioma”) e endometriose profunda (lesões teciduais geralmente nodulares, associadas a processos fibróticos) [69].

Tendo em conta a localização, profundidade e local das lesões e aderências, a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM) categoriza a endometriose em quatro estágios (mínimo, leve, moderado e grave) [71]. Os sintomas não estão diretamente relacionados com a gravidade, podendo registar-se em casos anatomicamente mais graves, sintomas ligeiros, e em pacientes com lesões mais subtis, mas mais precoces, a sintomatologia ser debilitante [69, 71].

Não é possível atribuir ainda uma causa a esta patologia e também não é claro o curso natural da doença, no que respeita à evolução da endometriose superficial para outros subtipos, regressão espontânea ou implicações na infertilidade, especialmente na ausência de tratamento [71].

2.2.2.2 Fisiopatologia

A endometriose pode ser causada por predisposição genética [72]. Estudos com gémeos estimam que a doença tenha uma hereditariedade de 47 a 51%, prevendo-se que 26% resultem de variação genética, contudo, ainda não foi identificado nenhum gene de alta suscetibilidade à penetrância, para a endometriose [69].

Apesar da existência de inúmeras teorias que fundamentam o aparecimento da endometriose, a justificação mais provável para a formação das lesões dentro da cavidade peritoneal, é a ocorrência da menstruação retrógrada. Esta caracteriza-se por um refluxo de fragmentos, células de tecido endometrial e sangue através das trompas de Falópio para a pélvis, durante a menstruação, sendo estas células geralmente eliminadas [69, 72, 73]. A endometriose resulta assim da interrupção deste processo de eliminação, atribuída a fatores como adesão e proliferação celular, mutações somáticas, inflamação, esteroidogénese localizada, neurogénese e disfunção imunológica. Estas células, responsivas a estrogénios, podem implantar-se fora do útero originam inflamação e à subsequente formação de aderências e tecido cicatricial [72].

2.2.2.3 Diagnóstico

Os sintomas da endometriose surgem habitualmente na fase da adolescência, sendo a doença responsável por uma diminuição na qualidade de vida das mulheres, à qual se associam significativas consequências clínicas e sociais, relacionadas não só com o desconforto físico que causa, mas também com a carga mental e emocional que envolve [71].

Dada a variação na intensidade e a inespecificidade dos sintomas, demora em média entre 7 a 11 anos após o início dos primeiros sintomas a chegar ao diagnóstico, sendo este baseado na sintomatologia e no exame clínico, com confirmação preferencial por ecografia e ressonância magnética.

Mesmo com resultados negativos por imagiologia, num caso de suspeita de endometriose, esta não deverá ser excluída, sendo aconselhável uma laparoscopia diagnóstica, que poderá incluir biópsia para confirmação histológica [74]. Assim, o diagnóstico de endometriose só é considerado definitivo, quando a presença de lesões extrauterinas é confirmada por observação cirúrgica [73]. Tendo em conta estudos que relatam sintomas antes dos 20 anos em 70% das pacientes (cerca de 40% registados antes dos 15 anos), e que a dismenorreia é a principal causa de ausência escolar recorrente nesta faixa etária, a realização de um diagnóstico precoce reveste-se de extrema importância, sendo este frequentemente retardado devido à sintomatologia associada a outras condições [71, 73].

O diagnóstico é efetuado frequentemente em pacientes que procuram tratamentos de reprodução assistida, sendo a taxa de deteção da endometriose elevada (entre 30 a 50%) e o risco de infertilidade duas vezes superior ao de mulheres que não padecem desta patologia [69, 73].

Há décadas que a investigação pela descoberta de um exame diagnóstico não invasivo, mais económico e mais acessível, tem sido uma prioridade para a comunidade científica, mas nenhum atingiu ainda a precisão necessária para uso clínico de rotina [70, 74]. Apesar dos estudos sobre

biomarcadores, nenhum exame de sangue é capaz de garantir um diagnóstico seguro e confiável da endometriose [69, 72].

A farmacêutica francesa Ziwig tem vindo a desenvolver um dispositivo de diagnóstico *in vitro*, de utilização exclusiva por parte de profissionais de saúde – "Endotest" – que deteta microRNAs específicos associados à endometriose, capaz de efetuar o diagnóstico a partir de uma amostra de saliva. Em janeiro do presente ano foi aprovado um projeto-piloto, pelas autoridades de saúde francesas, com o objetivo de avaliar a eficácia deste dispositivo antes de um eventual lançamento no mercado [75].

Contabilizando os riscos associados à cirurgia e o facto do diagnóstico cirúrgico potenciar o atraso do diagnóstico [72], diretrizes recentes sugerem o diagnóstico clínico, baseado nos sintomas e resultados dos exames físico e de imagiologia [76].

2.2.2.4 Tratamentos convencionais

O conhecimento do fenótipo de dor associado à endometriose, enfatiza uma abordagem de tratamento personalizada, multimodal e interdisciplinar, que pode incluir recurso a anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), terapia hormonal, ou envolver ablação/excisão cirúrgica (habitualmente por laparoscopia), estando a terapêutica instituída intimamente relacionada com a sintomatologia, com a extensão e com o tipo de endometriose [69, 74]. Embora não exista uma cura para a doença, estes tratamentos proporcionam uma melhoria considerável dos sintomas, com forte impacto na qualidade de vida das pacientes. Reveste-se assim de extrema importância uma avaliação e gestão terapêutica precoces da endometriose e da dor associada, tendo em conta o impacto que estas podem ter a longo prazo, na limitação de sequelas.

Os AINEs podem ser vantajosos como tratamento de primeira linha para os sintomas de dismenorreia, não existindo contudo evidências de que surtam efeito nos sintomas não menstruais [72].

Várias opções de tratamento hormonais podem ser usadas, que incluem os contraceptivos hormonais combinados; progestagénios; agonistas da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH); antagonistas GnRH e inibidores da aromatase. Com uma eficácia comparável de 60% a 80%, diferem nos custos associados, assim como nos efeitos indesejáveis, sendo recomendadas nas diretrizes de prática clínica, de acordo com o descrito na Figura 5 [72, 76]. Esta terapia tem como objetivo a supressão do ciclo menstrual e a indução da amenorreia, mas também a interrupção da ovulação, quando esta se apresenta dolorosa [72].

Para além desta terapêutica, têm sido experimentados na prática clínica, sem forte base de evidências, tratamentos não hormonais com antidepressivos tricíclicos (como amitriptilina e nortriptilina), inibidores seletivos da captação de serotonina (ex: duloxetina) e anticonvulsivos

(gabapentina e pregabalina) na gestão da dor associada à endometriose. Estes distinguem-se dos analgésicos convencionais (mediadores periféricos da inflamação), atuando na modulação da dor no sistema nervoso central [69].

Têm surgido ainda terapias não medicamentosas da dor associada à endometriose, como a fisioterapia pélvica, a terapia cognitivo-comportamental e a intervenção dietética, embora sejam necessários mais estudos que validem os seus benefícios [69].

Contracetivos hormonais combinados
✓ Orais, anel vaginal ou transdérmicos ✓ Uso contínuo pode ser considerado
Progestagénios
✓ Medicação oral (ex: pilula unicamente progestativa), sistema intrauterino de libertação de levonorgestrel ou implante subdérmico libertador de etonogestrel ✓ É necessário ter em conta os perfis de efeitos secundários
Agonistas GnRH
✓ Como tratamento de segunda linha, baseado no perfil de efeitos secundários ✓ Considerar terapêutica hormonal combinada de substituição para prevenir a perda de massa óssea e sintomas hipoestrogénicos
Antagonistas GnRH
✓ Como tratamento de segunda linha ✓ A evidência é limitada no que respeita à dose ou à duração do tratamento, e à necessidade de terapia de reposição hormonal ✓ Efeitos secundários consideráveis, incluindo o impacto potencial na densidade óssea
Inibidores da aromatase
✓ Como tratamento de segunda/terceira linha ✓ Para dores, refratárias a outros tratamentos médicos ou cirúrgicos ✓ Devem ser combinados com qualquer um dos anteriores em mulheres em idade reprodutiva

Figura 5: Opções terapêuticas hormonais da endometriose.
(Adaptado de [76])

2.2.3 O Dicloroacetato (DCA)

2.2.3.1 Descrição e Mecanismo de Ação

O dicloroacetato de sódio (Figura 6), frequentemente chamado de DCA, com fórmula molecular $C_2HCl_2NaO_2$, é o sal de sódio do ácido dicloroacético, um análogo do ácido acético no qual dois dos três átomos de hidrogénio do grupo metil foram substituídos por átomos de cloro [77-79].

Trata-se de um composto de síntese laboratorial, encontrado no ambiente em pequenas quantidades disseminadas como subproduto da cloração da água, podendo também ocorrer

naturalmente numa variedade de algas vermelhas, nomeadamente *Asparagopsis taxiformis* [79].

É um medicamento órfão, utilizado desde 1962 em ensaios experimentais e no tratamento da acidose láctica [80].

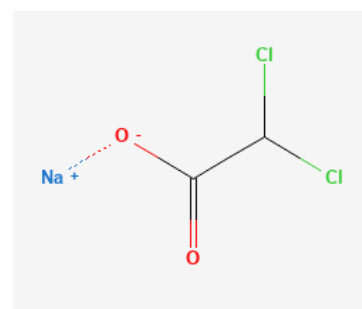


Figura 6: Estrutura química do dicloroacetato de sódio [77].

O seu mecanismo de ação consiste na inibição da atividade da enzima piruvato desidrogenase quinase (PDK), estimulando a atividade residual do complexo piruvato desidrogenase (PDC) e reduzindo os níveis de lactato acumulado nos tecidos, por interferência com o metabolismo anaeróbico [79, 80].

Ao suprimir a atividade da PDK, o DCA restaura a função mitocondrial, e consequentemente normaliza a respiração celular, sendo a produção de energia retomada [79].

2.2.3.2 Cronologia do DCA

Foi na década de 1920, que Otto Warburg, bioquímico alemão, descobriu que as células normais produzem energia pela fosforilação oxidativa da glicose na presença de oxigênio, e que as células cancerígenas, em vez da oxidação mitocondrial, fermentam a maior parte da glicose que consomem em lactato, um processo conhecido como "efeito Warburg" [79, 81].

As primeiras contribuições para o estudo do DCA datam da década de 70, tendo-se verificado a sua capacidade de reverter o "efeito Warburg", restabelecendo a glicólise aeróbica em tumores sólidos. Estudos posteriores demonstraram também eficácia na inibição da HMG CoA redutase, com consequente diminuição plasmática das lipoproteínas de baixa densidade (LDL); inibição da gênese de triglicerídeos e lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), reduzindo os seus níveis sanguíneos e estimulação da apoptose em células cancerígenas [79, 80, 82].

Desde 1980 e até aos dias de hoje, tem melhorado a sobrevivência e qualidade de vida de pacientes que sofrem de distúrbios mitocondriais graves, sendo o único fármaco disponível para uso em crianças com acidose láctica congénita, uma doença metabólica hereditária [79, 83]. Crianças que usam DCA desenvolvem acidose metabólica sistémica menos grave, pois permite diminuir as concentrações séricas de lactato [79].

Igualmente tem sido alvo de estudos relacionados com a recuperação de emergências médicas como derrames isquémicos e ataques cardíacos, uma vez que previne a acumulação de lactato pós-hipóxico no tecido danificado, diminuindo assim a probabilidade de efeitos nefastos e melhorando consideravelmente a função cardíaca, em casos de enfarte do miocárdio.

Em 2007 foi descoberto por serendipismo o efeito antitumoral do DCA, quando se avaliava o seu efeito na gestão de distúrbios cardíacos. Estudos subsequentes permitiram entender que, restaurando e mantendo o normal metabolismo celular em células cancerígenas, poderíamos tratar doenças malignas com sucesso. Apesar dos resultados promissores, o progresso na investigação do DCA permaneceu lento, visto ser um medicamento acessível e amplamente disponível, com patente expirada, não sendo portanto alvo de interesse de financiamento para empresas farmacêuticas.

Em 2017 e 2018, respectivamente, estudos demonstraram que o DCA poderia melhorar a saúde de pessoas com hipertensão arterial pulmonar e tratar os sintomas da encefalomielite miálgica/síndrome da fadiga crónica [79].

Em prática clínica, o DCA tem indicação de uso em casos de deficiência congénita do complexo piruvato desidrogenase (PDC); acidose láctica e acidose láctica congénita; doenças mitocondriais; miopatia mitocondrial; encefalopatia e eventos semelhantes a acidente vascular cerebral. Verifica-se ainda a sua utilização *off-label* noutras patologias como tumores sólidos, hipertensão pulmonar, hipercolesterolemia, ou diabetes mellitus tipo 1 [80].

2.2.3.3 DCA e Endometriose

Dada a taxa de afetação mundial e as potenciais características debilitantes da endometriose, há uma necessidade premente de novos tratamentos que potenciem uma melhoria na qualidade de vida das pacientes.

As células mesoteliais peritoneais pélvicas de mulheres com endometriose demonstram uma reprogramação metabólica desfavorável, promovendo um ambiente facilitador da formação e da sobrevivência de lesões endometrióticas [84].

Em 2019, nas pesquisas *in vitro* de um grupo de investigação da Universidade de Edimburgo, descobriu-se que as células endometrióticas produzem concentrações mais elevadas de lactato e que seria possível corrigir este fenótipo metabólico usando DCA. [79, 84].

As células tumorais são programadas pelo TGF- β 1 para usar a glicólise aeróbica, resultando num aumento dos níveis de lactato. O lactato tem um papel preponderante na migração e invasão celular, angiogénese e supressão imunológica durante a tumorigénese, todas, etapas cruciais no desenvolvimento da endometriose.

A endometriose exhibe, assim, características semelhantes às do cancro, tendo-se constatado que o fluido peritoneal de mulheres com endometriose, apresenta elevadas concentrações de TGF- β 1 e de lactato, promovendo uma mudança da respiração mitocondrial normal para a glicólise nas células mesoteliais peritoneais humanas que revestem a cavidade pélvica [85].

O aumento do lactato pode, desta forma, facilitar a sobrevivência das células endometriais ectópicas e o estabelecimento da lesão de forma semelhante à da metástase das células cancerígenas [82, 85]. Além disso, elevadas concentrações de lactato podem provocar diminuição do pH e ativar o TGF- β 1 latente, originando um ciclo de feedback positivo para o aumento dos níveis de TGF- β 1 e lactato. Esta ativação ácida do ligante TGF- β mostrou incentivar a diferenciação de miofibroblastos, o que pode levar à transição, das células do peritónio adjacente ou das lesões, de epitelial para mesenquimal, promovendo a invasão de células endometriais ectópicas [82].

Estudos efetuados com base nestes pressupostos demonstraram, em apenas uma semana, uma redução significativa do tamanho das lesões endometrióticas em camundongos, após tratamento com DCA oral 100 mg/kg [79, 85]. Ocorreu ainda, *in vitro*, uma redução das concentrações de lactato e a normalização do fenótipo metabólico das células mesoteliais peritoneais humanas, com redução da proliferação de células estromais [85].

Outro ensaio clínico exploratório para avaliar o DCA como um possível tratamento para dor associada à endometriose, foi iniciado na Escócia em novembro de 2019, com um pequeno grupo de 30 mulheres com endometriose superficial confirmada por laparoscopia, que receberam diariamente uma dose média de DCA durante 12 semanas [79, 84]. No final da primeira fase do ensaio clínico, as mulheres que receberam DCA referiram melhorias consideráveis nos sintomas, bem como, uma diminuição da quantidade de analgésicos que utilizaram durante o ciclo menstrual [86].

2.2.3.4 Perspectivas Futuras e desafios

Após resultados promissores, o DCA encontra-se atualmente numa segunda fase de ensaios clínicos (EPiC2), sendo um forte candidato a primeiro tratamento não cirúrgico e não hormonal desta doença debilitante, podendo ser usado por mulheres em idade fértil [79, 85].

Andrew Horne, professor de Ginecologia e Ciências Reprodutivas na Universidade de Edimburgo e presidente da Sociedade Mundial de Endometriose, responsável pela investigação, espera que o medicamento possa ser prescrito como tratamento no Sistema Nacional de Saúde (Britânico) nos próximos cinco anos, referindo que os estudos até agora indicaram que o DCA pode atuar não apenas nos sintomas, mas também na progressão da doença. Aguardam-se os resultados deste ensaio, para obter uma resposta mais definitiva sobre a sua eficácia [86].

2.2.3.5 Efeitos adversos

O DCA é considerado um tratamento com elevado nível de segurança, não havendo registos de casos de morte associados, tendo sido usado continuamente por períodos superiores a 10 anos em pacientes com acidose láctica congénita.

Pode, no entanto, causar efeitos adversos leves ou moderados, com fatores de risco associados à idade, genética, dose, esquema de dosagem e uso concomitante de suplementos alimentares.

Uma das vantagens é o facto dos efeitos adversos que possam surgir, serem limitados e desaparecerem com a interrupção da sua administração.

Os efeitos adversos do DCA podem classificar-se em neurológicos e gastrointestinais / hepáticos [79].

Como efeito neurológico pode surgir neuropatia periférica, que, caso não seja tratada, poderá progredir para uma sensação de dormência ou fraqueza nas mãos ou pés. O efeito é reversível, resolvendo-se geralmente em poucas semanas ou meses após a interrupção da toma. Tratamentos anteriores de quimioterapia, diabetes, alcoolismo, infeções ou doenças autoimunes podem, por vezes, aumentar o risco de desenvolver neuropatia periférica por DCA [79, 87].

O uso de DCA pode também provocar sonolência, confusão mental ou alterações de humor – efeitos temporários que desaparecem em poucas horas. Fármacos que atuem no sistema nervoso central, como tetrahydrocannabinol, benzodiazepínicos, opióides, antipsicóticos, etc., podem potenciar o risco, especialmente em reações adversas pre-existentes. Suplementação adicional com vitamina B1, ácido alfa-lipóico e outros suplementos alimentares naturais, pode prevenir/reduzir o risco de ocorrência.

No que diz respeito aos efeitos gastrointestinais e hepáticos, pode ocorrer azia e náusea, sendo estes efeitos temporários, raros e geralmente resultantes da irritação direta da membrana mucosa do trato gastrointestinal superior pelo fármaco. De forma a minimizar o desconforto estomacal após a ingestão de DCA poderão ser indicados inibidores da bomba de prótons (Omeprazol, Pantoprazol, etc.). Poderá ainda verificar-se, em análises sanguíneas, uma ligeira elevação das enzimas hepáticas, efeito raro da administração a longo prazo. Os níveis basais podem ser restabelecidos com uma pausa temporária do DCA ou com utilização de suplementos naturais que melhorem a função hepática, como cardo-mariano ou fosfolípidos essenciais [79].

2.2.4 Conclusão

A endometriose é uma condição ginecológica crónica e inflamatória complexa, que pode causar sofrimento considerável, associada a dor pélvica debilitante, dores menstruais, dor durante as relações sexuais e infertilidade [72, 84].

Os custos diretos de saúde ascendem a 3.000 euros por mulher/ano (com base em valores de 2009) aproximados aos da diabetes mellitus [84]. Um relatório publicado em janeiro de 2024 pela consultora McKinsey, refere que a falta de compreensão da doença originou uma perda anual de 40 a 45 milhões de anos de vida para as mulheres, por incapacidade, o que equivale a quatro dias perdidos de "vida saudável", por ano, e por mulher em todo o mundo [75].

É essencial o seu reconhecimento e diagnóstico atempado de forma a iniciar uma terapêutica precoce [72].

A investigação em torno da endometriose encontra-se 30 a 40 anos atrasada, quando comparada com outras doenças, como é o caso da diabetes, que afeta também uma em cada dez pessoas em todo o mundo [75].

As opções de tratamento atuais, baseadas em terapias hormonais e procedimentos cirúrgicos, podem proporcionar alívio dos sintomas, mas são frequentemente insatisfatórias, sendo necessário atendimento multidisciplinar na presença de dor persistente complexa [72, 84]. Para além disso, os tratamentos hormonais existentes têm efeitos adversos indesejados e são contraceptivos, sendo necessários tratamentos inovadores que modifiquem a doença sem interferir com a fertilidade.

O DCA, com resultados iniciais promissores num pequeno grupo de doentes, encontrando-se atualmente num ensaio clínico com uma amostra de maior dimensão de forma a perceber se tem efetivamente os resultados esperados, ambiciona colmatar estas lacunas nos tratamentos existentes.

Deposita-se, assim, a esperança neste fármaco, como nova terapia médica não hormonal com foco no tratamento da dor associada à endometriose, esperando-se que os avanços no diagnóstico e terapêutica permitam uma rápida evolução na gestão desta patologia [75, 84].

Conclusão global

A experiência do estágio curricular revelou-se extremamente enriquecedora e peça fundamental num percurso académico que se aproxima agora do fim.

Permitiu-me não só concretizar os conhecimentos e competências adquiridas ao longo dos 5 anos letivos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, mas também desenvolver novas aptidões, quer a nível pessoal quer profissional.

Nem sempre foi um percurso fácil, com as dificuldades inerentes à transição do mundo académico para o mercado de trabalho, mas que serviram de alavanca para aprofundar conhecimentos e fortalecer habilidades e aprendizagens.

O facto do meu estágio se ter desenrolado quer em farmácia comunitária, quer em farmácia hospitalar, revelou-se extremamente importante na compreensão prática e aprofundada do papel do farmacêutico nestas duas vertentes.

Em farmácia comunitária, pude observar e participar ativamente no atendimento ao utente, na dispensa de medicamentos e acompanhamento farmacoterapêutico, o que me permitiu perceber o papel preponderante do farmacêutico na promoção de saúde junto da comunidade e vivenciar a importância da relação estabelecida entre o farmacêutico e o utente. O farmacêutico comunitário, é, frequentemente, o profissional a quem primeiramente a população recorre, na procura de informações e orientações de saúde, sendo uma peça essencial no uso racional do medicamento e na adesão à terapêutica, para além do seu papel determinante no encaminhamento dos utentes para os cuidados de saúde primários/ secundários.

Neste contexto, pude também perceber a importância da constante aquisição e atualização de conhecimentos, que se revela fundamental para um aconselhamento ao utente.

A nível hospitalar, o estágio permitiu um entendimento aprofundado do fluxo de medicamentos dentro de uma unidade de saúde e da posição do farmacêutico hospitalar neste processo, sendo possível avaliar o seu papel crucial, na segurança e eficácia do tratamento dos doentes.

A integração destas duas experiências, destacou a importância da atuação ética e responsável, do compromisso com a saúde pública e da comunicação eficaz, que devem ser observadas no exercício da profissão farmacêutica.

Finalizado assim este ciclo, sigo com a vontade de querer sempre mais: mais conhecimento, mais capacidades, mais possibilidades de evolução, ciente de que este caminho se faz com vontade, perseverança e humildade, características essenciais para exercer a profissão de farmacêutico com excelência e comprometimento com a saúde da comunidade.

Termino com um sentimento de enorme de satisfação, pela possibilidade de poder fazer a diferença na vida dos utentes e da comunidade.

Bibliografia

1. Ordem dos Farmacêuticos, *Norma geral sobre o farmacêutico e pessoal de apoio*. 2015, Ordem dos Farmacêuticos. p. 5.
2. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, *Tratamento antibiótico de infeções respiratórias em Pediatria*. 2024.
3. INFARMED, *RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Cipamox 500 mg/5 ml pó para suspensão oral*. Aprovado em 30-11-2023.
4. Roberts, J.A., et al., *Therapeutic drug monitoring of antimicrobials*. Br J Clin Pharmacol, 2012. **73**(1): p. 27-36.
5. Ordem dos Farmacêuticos, *Manual de Boas Práticas Farmacovigilância*. 2009.
6. Luque Linero, P., M.D.C. Fernández Moreno, and L. Castilla-Guerra, *Importance of blood pressure monitoring in the acute phase of stroke. An update*. Hipertens Riesgo Vasc, 2024.
7. Instituto Nacional de Estatística, *CAUSAS DE MORTE 2022*, in *DESTAQUE*. 2024.
8. Sociedade Portuguesa de Medicina Interna. *O AVC é a principal causa de morte e incapacidade em Portugal*. 2021 Consultado em 23/03/2024]; Available from: <https://www.spmi.pt/o-avc-e-a-principal-cao-de-morte-e-incapacidade-em-portugal/>.
9. Janot, K., et al., *[Stroke prevention]*. Presse Med, 2019. **48**(6): p. 655-663.
10. SNS24. *Hipertensão arterial*. 2023 25/09/2023 Consultado em 26/04/2024]; Available from: [https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-do-coracao/hipertensao-arterial/#sec-0%20\[Acedido%20a%20de%20Abril%20de%202024](https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-do-coracao/hipertensao-arterial/#sec-0%20[Acedido%20a%20de%20Abril%20de%202024).
11. Direção Geral da Saúde (DGS), *Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus*. 2011.
12. Gross, J.L., S.R.G. Ferreira, and J.E.d. Oliveira, *Glicemia Pós-Prandial*. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, 2003. **47** nº 6
13. SNS24. *Doenças do Sangue - Anemia*. 2024 15/01/2024 Consultado em 21/03/2024]; Available from: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-do-sangue/anemia/#o-que-e-a-anemia>.
14. Organização Mundial de Saúde. *Anemia*. 2023 Consultado em 24/04/2024]; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/anaemia#>.
15. Camillo, C.C., et al., *Anemia ferropriva e estado nutricional de crianças de creches de Guaxupé*, in *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2008, Associação Médica Brasileira.
16. Gerber, G.F. *Anemia por deficiência de ferro*. Manual MSD - Versão para Profissionais de Saúde 2023 06/2023 Consultado em 25/04/2024]; Available from: https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/hematologia-e-oncologia/anemias-causadas-por-eritropoese-deficiente/anemia-por-defici%C3%Aancia-de-ferro#Tratamento_v969223_pt.
17. INFARMED, *RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Ferro-Gradumet 329,7 mg Comprimidos de libertação prolongada*. Aprovado em 11-03-2022, Teofarma, S.r.l.
18. Ministério da Saúde - Hospital de Guimarães. *UNIDADE LOCAL DE SAÚDE ALTO AVE*. 01/01/2024 Consultado em 11/06/2024]; Available from: <https://www.hospitaldeguimaraes.min-saude.pt/2024/01/01/unidade-local-de-saude-alto-ave/>.
19. Ministério da Saúde - Hospital de Guimarães. *QUALIDADE - Certificação/Acreditação*. QUALIDADE Consultado em 11/06/2024]; Available from: <https://www.hospitaldeguimaraes.min-saude.pt/category/institucional/a-qualidade/>.
20. Ministério da Saúde - Hospital de Guimarães. *Serviços Farmacêuticos*. Consultado em 11/06/2024]; Available from: <https://www.hospitaldeguimaraes.min-saude.pt/category/servicos/servicos-farmaceuticos/>.

21. Lichtenstein, G.R., et al., *ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults*. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG, 2018. **113**(4): p. 481-517.
22. Li, Z.Y., et al., *Single-cell analysis of Crohn's disease: Unveiling heterogeneity and evaluating ustekinumab outcomes*. J Gene Med, 2024. **26**(7): p. e3715.
23. INFARMED, *RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO - STELARA (USTECINUMAB)*. 2020.
24. INFARMED, *RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - STELARA 130 mg concentrado para solução para perfusão*. Aprovado em 16-01-2009, Janssen-Cilag International NV.
25. INFARMED, *Regulamentação da dispensa de medicamentos hospitalares em proximidade*. 2024.
26. NETFARMA, *Dispensa em proximidade: Ema Paulino fala em "bom ponto de partida" mas é preciso "calcular sustentabilidade dos envolvidos"*. 2024.
27. INFARMED. *Notificação de reações adversas/efeitos indesejáveis de medicamentos*. Consultado em 08/07/2024]; Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/portalam>.
28. Agência Europeia do Medicamento (EMA). *Enquadramento legal: Farmacovigilância*. Consultado em 08/07/2024]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/pharmacovigilance-overview/legal-framework-pharmacovigilance>.
29. Ordem dos Farmacêuticos. *O que são Reações Adversas aos Medicamentos?* 2023 Consultado em 03/07/2024]; Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/o-que-sao-reacoes-adversas-aos-medicamentos/>.
30. Agência Europeia do Medicamento (EMA). *Farmacovigilância: Visão geral*. 6 de junho de 2024 Consultado em 08/07/2024]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/pharmacovigilance-overview#monitoring-suspected-adverse-reactions-section>.
31. INFARMED, *RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Alecensa 150 mg cápsulas*. Aprovado em 16-02-2017, Roche Registration GmbH.
32. Falcao, D.P., C.N. Vieira, and R.F.B. de Amorim, *Breaking paradigms: a new definition for halitosis in the context of pseudo-halitosis and halitophobia*. Journal of breath research, 2012. **6**(1): p. 017105.
33. Nagraj, S.K., et al., *Interventions for the management of taste disturbances*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014(11).
34. Dziadziuszko, R., et al., *Clinical experience and management of adverse events in patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer receiving alectinib*. ESMO Open, 2022. **7**(6): p. 100612.
35. Sacdalan, D.B. and J.A. Lucero, *Revisiting a lower starting dose of alectinib in ALK-Positive non-small cell lung cancer*. Cancer Treat Res Commun, 2021. **27**: p. 100319.
36. Ministério da Saúde - Hospital de Guimarães. *Centro de Referência em Doenças Lisossomais de Sobrecarga*. Consultado em 26/06/2024]; Available from: <https://www.hospitaldeguimaraes.min-saude.pt/category/servicos/doencas-lisossomais-sobrecarga/>.
37. Schoser, B., *Pompe disease: what are we missing?* Ann Transl Med, 2019. **7**(13): p. 292.
38. Thurberg, B.L., et al., *Characterization of pre- and post-treatment pathology after enzyme replacement therapy for Pompe disease*. Lab Invest, 2006. **86**(12): p. 1208-20.
39. INFARMED, *RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Myozyme 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão*. Aprovado em 29-03-2006, Sanofi B.V.
40. Foundation, R. *Learn about RSV - What is RSV?* [cited 2024 Consultado em 12/03/2024]; Available from: <https://resvinet.org/patient-network/about-rsv/>.
41. Messina, A., et al., *New strategies for the prevention of respiratory syncytial virus (RSV)*. Early Human Development, 2022. **174**: p. 105666.

42. Pfizer Inc. *Informações de prescrição da ABRYVO (Vacina contra o vírus sincicial respiratório)*. março de 2024 Consultado em 12/03/2024]; Available from: https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=19589#ID_872107b3-1417-4242-bfa4-254b4b561d36.
43. CDC. *Respiratory Syncytial Virus Infection (RSV) - About RSV*. 05/06/2024 [cited 2024 Consultado em 11/03/2024]; Available from: <https://www.cdc.gov/rsv/about/index.html>.
44. Junge, S., et al., *Respiratory Syncytial Virus*, in *International Encyclopedia of Public Health*, H.K. Heggenhougen, Editor. 2008, Academic Press: Oxford. p. 561-571.
45. Walsh, E.E. and C.B. Hall, *Respiratory Syncytial Virus (RSV)*. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 2015: p. 1948-1960.e3.
46. Canada, P.H.A.o. *Respiratory syncytial virus: Infectious substances pathogen safety data sheet*. 13/09/2023 [cited 2024 Consultado em 11/03/2024]; Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/laboratory-biosafety-biosecurity/pathogen-safety-data-sheets-risk-assessment/respiratory-syncytial-virus.html>.
47. Jung, H.E., T.H. Kim, and H.K. Lee *Contribution of Dendritic Cells in Protective Immunity against Respiratory Syncytial Virus Infection*. Viruses, 2020. **12**, DOI: 10.3390/v12010102.
48. SIB Swiss Institute of Bioinformatics. 2024 Acedido em 08/03/2024]; Available from: <https://viralzone.expasy.org/5957>.
49. Chidgey, S.M. and K.J. Broadley, *Respiratory syncytial virus infections: characteristics and treatment*. J Pharm Pharmacol, 2005. **57**(11): p. 1371-81.
50. Simoes, E.A., *Respiratory syncytial virus infection*. Lancet, 1999. **354**(9181): p. 847-52.
51. Jha, A., et al., *Wellcome Trust-Funded Monographs and Book Chapters Respiratory Syncytial Virus*, in *SARS, MERS and other Viral Lung Infections*, D.S. Hui, G.A. Rossi, and S.L. Johnston, Editors. 2016, European Respiratory Society© ers 2016.: Sheffield (UK).
52. Schmidt, M.E. and S.M. Varga, *Cytokines and CD8 T cell immunity during respiratory syncytial virus infection*. Cytokine, 2020. **133**: p. 154481.
53. Jain, H., J.W. Schweitzer, and N.A. Justice, *Respiratory Syncytial Virus Infection in Children*, in *StatPearls*. 2024, StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
54. *Recombinant respiratory syncytial virus (RSV) vaccines for older adults, and pregnant women to prevent disease in their infant*. Aust Prescr, 2024. **47**(3): p. 100-101.
55. Lichscheidt, E.D., et al., *Vaccines against respiratory syncytial virus*. Ugeskr Laeger, 2024. **186**(11).
56. Wroblewski, D., et al., *Vaccines for Respiratory Syncytial Virus Prevention in Older Adults*. Annals of Pharmacotherapy, 2024: p. 10600280241241049.
57. Topalidou, X., A.M. Kalergis, and G. Papazisis, *Respiratory Syncytial Virus Vaccines: A Review of the Candidates and the Approved Vaccines*. Pathogens, 2023. **12**(10).
58. Soni, A., S.K. Kabra, and R. Lodha, *Respiratory Syncytial Virus Infection: An Update*. Indian J Pediatr, 2023. **90**(12): p. 1245-1253.
59. INFARMED, *RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Abrysvo pó e solvente para solução injetável - vacina contra o vírus sincicial respiratório (bivalente, recombinante)*. Aprovado em 23-08-2024, Pfizer Europe MA EEIG.
60. Agência Europeia do Medicamento (EMA). *Abrysvo - Overview*. Consultado em 18/03/2024]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abrysvo#overview>.
61. Agência Europeia do Medicamento (EMA). *Abrysvo - Authorisation details*. Consultado em 18/03/2024]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abrysvo#authorisation-details>.
62. CDC. *Healthcare Providers: RSV Vaccination for Pregnant People*. 29 de setembro de 2023 [cited 2024 Consultado em 18/03/2024]; Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/rsv/hcp/pregnant-people.html#print>.

63. Pfizer. *About ABRYSV0 - Dosing, Storage, Reconstitution*. 2024 Consultado em 18/03/2024]; Available from: <https://abrysvomaternal.pfizerpro.com/about-abrysv0/reconstitution>.
64. CDC. *Respiratory Syncytial Virus (RSV) Immunizations*. 3 de julho de 2024 [cited 2024 Consultado em 22/08/2024]; Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/rsv/index.html>.
65. Alfano, F., et al., *Respiratory Syncytial Virus Infection in Older Adults: An Update*. *Drugs & Aging*, 2024. **41**(6): p. 487-505.
66. Mara Tribuna, "Se atingisse os homens, já haveria uma cura": há 40 anos que não é aprovado um tratamento para a endometriose, in *Expresso*. 2024: Portugal.
67. Organização Mundial de Saúde. *Endometriosis*. 2023 Consultado em 24/04/2024]; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>.
68. Tan, Z., et al., *Diminished Ovarian Reserve in Endometriosis: Insights from In Vitro, In Vivo, and Human Studies-A Systematic Review*. *Int J Mol Sci*, 2023. **24**(21).
69. Horne, A.W. and S.A. Missmer, *Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis*. *Bmj*, 2022. **379**: p. e070750.
70. Avery, J.C., et al., *Noninvasive diagnostic imaging for endometriosis part 1: a systematic review of recent developments in ultrasound, combination imaging, and artificial intelligence*. *Fertil Steril*, 2024. **121**(2): p. 164-188.
71. Oliveira, I.T., P.V. Pinto, and J.F. Bernardes, *Non-invasive diagnosis of endometriosis in adolescents and young female adults: a systematic review*. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2024.
72. Allaire, C., M.A. Bedaiwy, and P.J. Yong, *Diagnostic et gestion thérapeutique de l'endométriose*. *Cmaj*, 2023. **195**(24): p. E853-e862.
73. Saunders, P.T.K. and A.W. Horne, *Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects*. *Cell*, 2021. **184**(11): p. 2807-2824.
74. Vanhie, A., et al., *Circulating microRNAs as Non-Invasive Biomarkers in Endometriosis Diagnosis-A Systematic Review*. *Biomedicines*, 2024. **12**(4).
75. CNN Portugal, *Investigação da endometriose está, finalmente, "em rápida evolução" e pode estar para breve um novo medicamento*, in *CNN Portugal*. 2024: Portugal.
76. Becker, C.M., et al., *ESHRE guideline: endometriosis*. *Hum Reprod Open*, 2022. **2022**(2): p. hoac009.
77. NCBI. *PubChem Compound Summary for CID 517326, Sodium dichloroacetate*. 2024 [cited 2024; Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sodium-dichloroacetate>.
78. DrugBank. *Dichloroacetic acid*. 2024 13/12/2022 12/04/2024]; Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB08809>.
79. DCA Guide. *Sodium dichloroacetate*. 2024 12/04/2024]; Available from: <https://www.dcaguide.org/>.
80. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum: Dicloroacetato sódico*. 2015 Consultado em 16/04/2024]; Available from: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/dicloroacetato-sodico>.
81. Wang, Y. and G.J. Patti, *The Warburg effect: a signature of mitochondrial overload*. *Trends in Cell Biology*, 2023. **33**(12): p. 1014-1020.
82. Young, V.J., et al., *Transforming growth factor-β induced Warburg-like metabolic reprogramming may underpin the development of peritoneal endometriosis*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. **99**(9): p. 3450-9.
83. Stacpoole, P.W., et al., *Controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of congenital lactic acidosis in children*. *Pediatrics*, 2006. **117**(5): p. 1519-31.
84. Leow, H.W., et al., *Dichloroacetate as a possible treatment for endometriosis-associated pain: a single-arm open-label exploratory clinical trial (EPIc)*. *Pilot Feasibility Stud*, 2021. **7**(1): p. 67.

85. Horne, A.W., et al., *Repurposing dichloroacetate for the treatment of women with endometriosis*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019. **116**(51): p. 25389-25391.
86. Maeve Cullinan, *New drug offers promising breakthrough for endometriosis patients*, in *The Telegraph*. 2024.
87. Stickler, D.E., et al., *Peripheral neuropathy in genetic mitochondrial diseases*. Pediatr Neurol, 2006. **34**(2): p. 127-31.

Anexos

Anexo 1: Diapositivos de apoio à sessão de esclarecimento subordinada ao tema “Acidente Vascular Cerebral”.



Associação de Reformados de Guimarães

Acidente Vascular Cerebral |AVC|

Abril de 2024

Conteúdos

1 O que é um AVC

2 Fatores de Risco

3 Sinais e Sintomas

4 Consequências

5 Prevenção

6 Questões



O que é que já ouviram falar ou vos disseram sobre um **AVC**?

O que é um AVC?



Interrupção do fluxo sanguíneo para o cérebro, resultando em danos nas células cerebrais.

Existem **dois** tipos principais de AVC: **isquémico** e **hemorrágico**.

Factos sobre AVCs



O AVC é um **"ataque cerebral"**.



Embora o AVC seja **mais comum depois dos 55 anos**, também pode ocorrer em qualquer idade e em qualquer altura.



Principal causa de incapacidade em adultos:

- Alguns pessoas que sofrem um AVC recuperam totalmente.
- Mais de 1/2 dos que sobrevivem ficam com algum tipo de incapacidade.



A cada hora, 3 portugueses sofrem um AVC.



Dois milhões de células cerebrais morrem por minuto durante um AVC.

Tipos de Acidente Vascular Cerebral



AVC Isquémico

Bloqueio de uma artéria no cérebro causada por um coágulo de sangue.



AVC hemorrágico

Derrame de sangue no cérebro causado pela ruptura de um vaso sanguíneo.

Fatores de Risco

NAO MODIFICÁVEIS	MODIFICÁVEIS
Idade avançada Idade > 55 anos ↓ Fator de risco significativo	História Familiar Género
	Comorbilidades Hipertensão arterial Diabetes Hipercolesterolemia Doença cardíaca Arritmia
	Estilo de vida Tabagismo Sedentarismo Dieta pouco saudável Excesso de peso Stress Abuso de álcool

Sinais e Sintomas

De um modo geral, é simples reconhecer um AVC recorrendo à regra dos **5 F's**:



Face



Forte dor de cabeça



Força



Falta súbita de visão



Fala

O tempo é cérebro!

Ligue 112 Quanto mais precoce o tratamento maior é a possibilidade de sucesso.

54

● Consequências de um AVC

Os efeitos de um AVC dependem de vários fatores:



● Prevenção

1. Coma melhor
2. Seja mais ativo
3. Deixe de fumar
4. Durma bem

● Prevenção

5. Controle o peso
6. Controle o colesterol
7. Controle a glicemia
8. Controle a pressão arterial

● Dicas para ser mais saudável e reduzir o risco de AVC



Tomar a medicação
conforme indicado.



Reduzir o stress,
que pode contribuir para
comportamentos como comer em
excesso, falta de atividade física,
alimentação pouco saudável e
tabagismo.



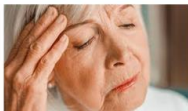
**Fazer exames
médicos regulares**,
incluindo a avaliação do
risco de AVC.

QUESTÕES



Conhece alguém que tenha
sobrevivido a um AVC?

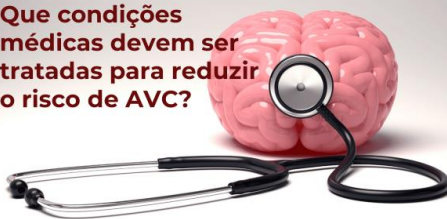
Como é que se pode
reconhecer um AVC
quando este acontece?



Porque é que o tempo é tão
importante na resposta e
tratamento de um AVC?



**Que condições
médicas devem ser
tratadas para reduzir
o risco de AVC?**



**Que tipo de pequenas mudanças
pode implementar para reduzir o
seu risco de ter um AVC?**



**Obrigada pela
atenção!**

Anexo 2: Panfleto distribuído aos utentes no âmbito da apresentação subordinada ao tema “Acidente Vascular Cerebral”.

Factos sobre AVCs



O AVC é um "ataque cerebral".



Embora o AVC seja mais comum depois dos 55 anos, também pode ocorrer em qualquer idade e em qualquer altura.



A cada hora, 3 portugueses sofrem um AVC.



Dois milhões de células cerebrais morrem por minuto durante um AVC.



Principal causa de incapacidade em adultos:

- Algumas pessoas que sofrem um AVC recuperam totalmente.
- Mais de 1/2 dos que sobrevivem ficarão com algum tipo de incapacidade.

SEJA + SAUDÁVEL, REDUZA O RISCO DE AVC!



Tome a medicação conforme indicado.



Reduza o stress, que pode contribuir para comportamentos como comer em excesso, falta de atividade física, alimentação pouco saudável e tabagismo.



Faça exames médicos regulares, incluindo a avaliação do risco de AVC.



Acidente Vascular Cerebral [AVC]

Associação de Reformados de Guimarães

Abril de 2024

(Parte interior)

O que é um AVC?

Interrupção do fluxo sanguíneo para o cérebro, resultando em danos nas células cerebrais.

Existem dois tipos principais de AVC: isquémico e hemorrágico.



AVC isquémico: Bloqueio de uma artéria no cérebro causada por um coágulo de sangue.



AVC hemorrágico: Derrame de sangue no cérebro causado pela ruptura de um vaso sanguíneo.

FATORES DE RISCO

NÃO MODIFICÁVEIS

Idade avançada

Idade > 55 anos

Fator de risco significativo

História Familiar

Género

Feminino > risco

MODIFICÁVEIS

Comorbilidades

Hipertensão arterial
Diabetes
Hipercolesterolemia
Doença cardíaca
Arritmia

Estilo de vida

Tabagismo
Sedentarismo
Dieta pouco saudável
Excesso de peso
Stress
Abuso de álcool

SINAIS E SINTOMAS



Face

Face descaída, assimetria do rosto.



Forte dor de cabeça



Força

Diminuição da força num braço.



Falta súbita de visão



Fala

Fala arrastada ou discurso sem sentido.



Ligue 112

CONSEQUÊNCIAS DE UM AVC

Os efeitos de um AVC dependem de vários fatores:



Região do cérebro que é afetada



Dimensão da área afetada pelo AVC



Funções que a área afetada controla

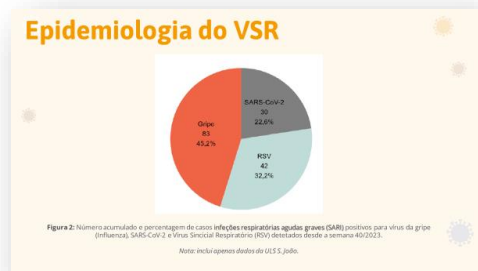
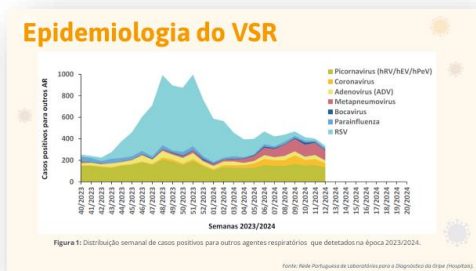
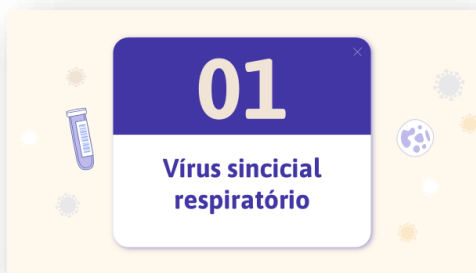
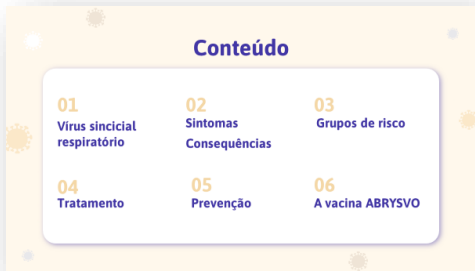
PREVENÇÃO

1. Coma melhor
2. Seja mais ativo
3. Deixe de fumar
4. Durma bem
5. Controle o peso
6. Controle o colesterol
7. Controle a glicémia
8. Controle a pressão arterial

Tempo é cérebro!

Quanto mais precoce o tratamento maior é a possibilidade de sucesso.

Anexo 3: Diapositivos apresentados na atividade formativa interna subordinada ao tema “Vacina contra o Vírus Sincicial Respiratório – ABRYSVO”.



02

Sintomas Consequências

Sintomas

- ✓ Secreções nasais e oculares
- ✓ Tosse
- ✓ Pieira
- ✓ Febre
- ✓ Dificuldade em respirar
- ✓ Respiração sibilante

↓

Diminuição de sintomas após a 3ª infecção pelo vírus

Os sintomas e gravidade podem variar com vários fatores como a idade ou o estado saúde.

Consequências da Infecção

- ✓ Bronquite
- ✓ Traqueobronquite
- ✓ Pneumonia
- ✓ Conjuntivite
- ✓ Ote média aguda

30-30% das crianças desenvolvem infecção do trato respiratório inferior

03

Grupos de risco

GRUPOS DE RISCO

Crianças

Pacientes com doenças cardiopulmonares

Idosos

Pacientes imunocomprometidos

04

Tratamento

Tratamento da infecção pelo VSR

↓

Limitado a terapias de suporte (alívio de sintomas)

Medidas farmacológicas:

Controlo da febre e dor (antipiréticos/ analgésicos)

Medidas não farmacológicas:

Beber bastantes líquidos (evitar desidratação/ ajudar a fluidificar as secreções)

Bébes e crianças que necessitam de hospitalização podem necessitar de uma combinação de:

- ✓ Hidratação endovenosa
- ✓ Oxigénio suplementar
- ✓ Suporte respiratório não invasivo
- ✓ Cuidados intensivos
- ✓ Ventilação mecânica invasiva

05

Prevenção

Medidas de prevenção diária

- Higiene das mãos
- Evitar respiratória
- Redução de contactos
- Evitar exposição a fumo

Medidas de imunização

Ativa

↓

Vacina contra o VSR

Passiva

↓

Anticorpos contra o VSR

06

A vacina ABRYSVO

Vacina contra o vírus sincicial respiratório (bivalente, recombinante)

ABRYSVO

*Aprovada pela OMS, a 23 de agosto de 2023.

ABRYSVO é uma vacina para proteção contra doenças do trato respiratório inferior (LRTD), como bronquite ou pneumonia, causadas pelo vírus sincicial respiratório (RSV) em **adultos com 60 anos de idade ou mais**.

Também é indicada para uso em **mães durante a gravidez** para proteger os bebés contra LRTD **desde o nascimento até os 6 meses de idade**.

67%

Redução do risco de contrair LRTD causada por RSV em adultos com idade ≥ 60 anos

51%

Redução do risco de contrair LRTD causada por RSV em bebés nascidos de mães vacinadas

Não existem grandes preocupações de segurança e a maioria dos efeitos secundários associados ao ABRYSVO foram **ligeiros ou moderados**.

Dose recomendada:
Uma única injeção no músculo da parte superior do braço. Gestantes devem receber a dose entre 32 e 36 semanas de gestação.

Reações Adversas Sistémicas

Reações registadas no período de 7 dias após vacinação.

Reações Adversas locais

Maioria das reações locais foram leves ou moderadas.

Duração média de 1-2 dias.

A vacina da Pfizer é fornecida num kit com 3 componentes:

- ✓ Frasco de componente de antígeno (litolizado gel branco estável)
- ✓ Seringa pré-cheia contendo solvente (líquido transparente e incolor)
- ✓ Adaptador do frasco

Dose:
aproximadamente 0,5 mL.
Líquido reconstituído

A vacina é formulada para conter 120 µg de proteínas F de pH-fusão estabilizadas para RSV por 0,5 mL.

Prazo de validade:
2 anos
(a partir da data de produção)

Armazenamento e manuseamento

ANTES DA RECONSTITUIÇÃO:
Armazenar a vacina e o solvente (na embalagem original) refrigerados a temperaturas entre 2°C e 8°C.
Não congelar a vacina ou diluente.

APÓS RECONSTITUIÇÃO:
Administrar imediatamente a vacina → deve ser preparada somente na altura da aplicação.
Caso não administre a vacina imediatamente após preparação, armazenar à temperatura ambiente (15°C a 30°C). **NÃO refrigerar.**
Depois de reconstituir a vacina, deve ser utilizada no prazo **máximo de 4 horas**; caso contrário, deve ser descartada.

Administração

Preparação:
<https://media.pfizerpro.com/?media=6331190242112> (duração 2:37 min)

Via de administração:
Administrar por via intramuscular.
O local preferencial de administração é a região deltoide da parte superior do braço, com uma agulha de 1 a 1,5 polegadas.
Não administrar a vacina por via intravenosa, intradérmica ou subcutânea.

Número de Doses:
A vacina RSVpref (Abrysvo, Pfizer) está atualmente aprovada e recomendada para administração em dose única.

Administração com outras vacinas:
Gestantes podem receber as vacinas contra VSR, DTPa (difteria, tétano e tosse convulsa), COVID-19 e influenza na mesma consulta clínica (sob prescrição médica).
Pode ser efetuada administração simultânea (no mesmo dia) ou em qualquer intervalo entre as vacinas.

Contraindicações e precauções

Anafilaxia

Abrysvo **não deve** ser administrado a pessoas com **histórico de reação alérgica grave**, como anafilaxia, a qualquer componente da vacina (descritos na bula do fabricante).

↓

Deve estar disponível tratamento médico adequado para o caso de ocorrer reação anafilática.

Doença aguda ligeira

Adultos com uma **doença aguda ligeira**, como uma constipação, **podem** receber a vacinação **contra o VSR**.

Doença aguda moderada ou grave

Doença aguda moderada ou grave, com ou sem febre, é uma **precaução** à vacinação.
↓
Geralmente a vacinação deve ser adiada até que o paciente recupere.

Contraindicações e precauções

Ansiedade

Podem ocorrer reações relacionadas com ansiedade, incluindo reação vasovagal (síncope), hiperventilação ou reações relacionadas com stress, em associação à vacinação, como resposta psicofísica à injeção com agulha.

Tomar precauções para evitar lesões causadas por desmaio.

Trombocitopenia e distúrbios da coagulação

Abryvo deve ser **administrado com precaução** em indivíduos com trombocitopenia ou qualquer perturbação da coagulação, uma vez que pode ocorrer hemorragia ou equimoses após a administração intramuscular nestes indivíduos.

Indivíduos imunocomprometidos

A eficácia e a segurança da vacina não foram avaliadas em indivíduos imunocomprometidos, incluindo aqueles a receber tratamento imunossupressor.

A eficácia de Abryvo poderá ser **mais reduzida** em indivíduos imunodeprimidos.

Alguma questão?

Obrigada!



Referências

- Topalidou X, Kalerigi AM, Papachris G. Respiratory Syncytial Virus Vaccines: A Review of the Candidates and the Approved Vaccines. Pathogens. 2023 Oct 15;12(10):1259. doi: 10.3390/pathogens12101259. PMID: 37887775. PMCID: PMC10606978.
- Debesa M, Jones JM, Mearney-Dehman D, Rasmussen SA, White U.S. Obstetricians Need to Know About Respiratory Syncytial Virus. Obstet Gynecol. 2024 Mar 1;133(3):e4-e10. doi: 10.1097/AOG.0000000000005492. Epub 2023 Dec 7. PMID: 38061943.
- Gerber MA, Burke NM, Brooker MR. Respiratory Syncytial Virus Vaccination in Older Adults: Considerations for Use and Shared Clinical Decision Making. J Gerontol Nurs. 2024 Mar;58(3):7-12. doi: 10.3928/00989134-20240207-02. Epub 2024 Mar 1. PMID: 38417022.
- Boletim de Vigilância Epidemiológica da Gripe e outros Vírus Respiratórios. Época 2023/2024, Semana 12 | 18 a 24 mar. ISSN: 2183-7392. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge I.P. (acessado em gripa.insa.gov.pt).
- ABRYVO (vacina contra a gripe sincicial respiratória) Disponível em: <https://abryvo.pdf.affordera.com/>
- EMA. Abryvo. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abryvo>>.
- CDC. RSV (Respiratory Syncytial Virus) Vaccination | CDC. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/imz/downloads/index.html>
- RCM Abryvo (aprovado em 23-08-2023 INFARMED). Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abryvo-epar-product-information_pt.pdf



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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