



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Érica Patrícia Félix Fonseca

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Érica Patrícia Félix Fonseca



Farmácia Helena Freitas
janeiro a maio e julho de 2025



Hospital Trofa Saúde Gaia
maio de 2025 a junho de 2025

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

Orientador: Professor Doutor Carlos Afonso
Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Joana Antunes
Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Bárbara Florim

Agosto de 2025

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 19 de agosto de 2025

Érica Patrícia Félix Fonseca

Resumo

O estágio curricular, realizado no período de 20 de janeiro a 28 de julho de 2025 para a conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, permitiu-me ter uma visão mais completa da prática farmacêutica e culminou na elaboração do presente relatório. Este encontra-se dividido em duas partes principais: a primeira dedicada à descrição das atividades desenvolvidas nas componentes de farmácia comunitária e hospitalar, e a segunda ao aprofundamento de temas científicos relacionados com a prática farmacêutica.

Na componente de farmácia comunitária, realizada na Farmácia Helena Freitas, em Felgueiras, está descrito o seu funcionamento, além das atividades que fui realizando no decorrer do estágio. Além disso, foram ainda destacadas três atividades desenvolvidas como: preparação dos doentes para a realização de colonoscopias, uma formação interna sobre os agonistas do recetor GLP-1 no tratamento da diabetes mellitus tipo 2 e, finalmente, uma análise de alternativas vacinais às vacinas com Vírus Vivo do Fibroma de Shope para a prevenção da mixomatose em coelhos.

No que diz respeito à farmácia hospitalar, descrevi o funcionamento dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Trofa Saúde Gaia, bem como as atividades que fazem parte do dia a dia do farmacêutico hospitalar, destacando as funções por mim exercidas. Foi dado relevo a três atividades associados à prática clínica: o uso da escetamina na depressão resistente ao tratamento farmacológico, o uso da toxina botulínica intravesical na incontinência urinária e a combinação do paclitaxel com o trastuzumab no tratamento do cancro da mama HER2-positivo.

Na segunda parte do relatório, foram desenvolvidos dois temas com base na experiência vivenciada durante o estágio em farmácia comunitária. O primeiro é uma análise comparativa no que toca à composição, eficácia e segurança das vacinas disponíveis para a prevenção do *herpes zoster*. O segundo, refere-se à terapêutica da atrofia vaginal pós-menopáusia, explorando as terapêuticas que permitem melhorar o estilo de vida da mulher menopáusia. A elaboração destas pesquisas científicas permitiram consolidar conhecimentos teóricos relevantes em áreas que tiveram impacto na prática farmacêutica.

Agradecimentos

A jornada até aqui não foi feita sozinha.

À **Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto**, a minha eterna gratidão por me ter acolhido e guiado na construção deste sonho.

Ao **Professor Doutor Carlos Afonso**, o meu orientador de estágio, agradeço pela orientação, pela partilha de conhecimento e pela disponibilidade que tanto contribuíram para o este percurso.

Às minhas orientadoras, **Dra. Joana Antunes** e **Dra. Bárbara Florim**, obrigada por cada ensinamento, por cada palavra de incentivo e pela dedicação incansável. Foi um privilégio aprender convosco.

Aos **Serviços Farmacêuticos do Trofa Saúde Gaia**, na pessoa da **Dra. Bárbara**, **Dra. Catarina** e da **Tânia**, agradeço não só pelos conhecimentos transmitidos, mas também pelos momentos leves e genuínos que tornaram o trabalho mais feliz.

À **Farmácia Helena Freitas**, representada pela **Dra. Helena Freitas** e pelo **Dr. José Rocha**, obrigada por abrirem as portas da vossa farmácia para realizar o meu estágio. Um reconhecimento especial à **Dra. Joana**, **Dra. Helena Mendes**, **Dr. João**, **Dra. Joana Freitas** e **Sr. Pedro** — obrigada por me fazerem sentir parte da equipa e por cada lição que levarei para a vida. Se um dia for uma boa profissional, será porque tive mestres como vocês.

Aos **meus amigos do Porto**, aos *Migos*, que viveram esta experiência comigo, que fizeram do Porto uma verdadeira casa, que estiveram presentes nas lágrimas mais sentidas e nos sorrisos mais sinceros, levo-vos para sempre comigo.

Aos **amigos de Felgueiras**, que estiveram juntos comigo em tudo, motivando-me sempre e a celebrar cada conquista, obrigada por serem uma constante na minha vida.

O meu maior agradecimento é aos **meus pais**. Vocês são a base de tudo, o alicerce que sustenta este sonho. À **minha irmã**, que, independentemente de tudo, nunca me largou a mão.

Ao **Hugo**, o meu porto seguro, que nunca me deixou cair e sempre me motivou para ser mais e melhor. Se consegui foi graças a ti. Motivou-me todos os dias.

À minha **família** — **avó, tios, padrinhos e primos** — obrigada pelo amor constante e pelo orgulho que sempre me transmitiram. Este momento é também vosso.

E, por fim, um agradecimento carregado de saudade: ao **meu avô**, o maior entusiasta desta caminhada, que não está fisicamente presente, mas que, tenho a certeza, me acompanhou em cada passo, muito orgulhoso, e me deu a motivação extra para conseguir chegar aqui.

Este trabalho é a prova de que não caminhamos sozinhos.

E hoje, mais do que nunca, posso dizer: **nós conseguimos!**

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo.....	iv
Agradecimentos	v
Índice geral	vi
Índice de Figuras	viii
Índice de Tabelas.....	viii
Índice de Anexos	viii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	ix
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária	1
1-Contextualização do estágio curricular.....	1
2-Cronograma de atividades	3
3- Atividades Desenvolvidas.....	5
Atividade 1: Preparação para uma colonoscopia.....	5
Atividade 2: Agonistas do recetor GLP-1 no tratamento da diabetes mellitus tipo 2	7
Atividade 3: Alternativas vacinais à Mixohipra FSA® para a prevenção da mixomatos em coelhos.....	9
SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar.....	11
1-Contextualização do estágio curricular.....	11
2-Cronograma de atividades	13
3- Atividades Desenvolvidas.....	15
Atividade 1: Escetamina como terapia adjuvante na depressão resistente ao tratamento farmacológico (DRT).....	15
Atividade 2: A utilização de toxina botulínica intravesical no tratamento da incontinência urinária.....	17
Atividade 3: Estudo farmacológico da combinação de paclitaxel e trastuzumab no cancro da mama HER2-positivo.....	19
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento	21
Tema 1 – Prevenção do <i>herpes zoster</i>: análise comparativa da eficácia e segurança das vacinas disponíveis e as suas indicações	21
Introdução	21
Herpes Zoster (HZ)	22
• Etiologia	22
→ Transmissão e infeção primária.....	22

→ Estabelecimento da latência	22
• Patogenicidade	23
Prevenção através da vacinação	24
→ Zostavax®	24
→ Shingrix®	25
→ Comparação entre as vacinas Zostavax® e Shingrix®	26
Conclusão	27
Tema 2 – Abordagem farmacológica da atrofia vaginal pós-menopáusia	28
Introdução:	28
Fisiologia do ciclo reprodutivo feminino e transição menopáusia	29
→ Fase Reprodutiva (Pré-menopausa)	29
→ Perimenopausa	30
→ Menopausa/Pós-menopausa	30
Alterações fisiológicas na mulher menopáusia	31
Atrofia vaginal na pós-menopausa: fundamentos fisiológicos	32
Tratamentos disponíveis para a atrofia vaginal	33
• Terapia hormonal local com estrogénios (THL)	34
• Terapêutica hormonal sistémica (THS)	34
• Outros fármacos	35
• Terapêuticas não-hormonais	36
Novas abordagens: suplementação	36
Conclusão	37
Conclusão global	38
Bibliografia	39
Anexos	49

Índice de Figuras

Figura 1 - Ciclo de vida e replicação do VVZ. Adaptada de (8)	22
Figura 2 - Neurónios sensoriais com infeção latente pelo VVZ. Presença da expressão dos genes VLT e ORF63 (sinal vermelho). Adaptada de (54)	23
Figura 3 - Alterações hormonais durante o período reprodutivo, a perimenopausa e a pós-menopausa. Adaptada de (73)	31
Figura 4 - Corte histológico do epitélio vaginal. Adaptada de (76)	33

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio na Farmácia Helena Freitas.....	3
Tabela 2 – Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio nos Serviços Farmacêuticos do Hospital Trofa Saúde Gaia.....	13

Índice de Anexos

Anexo 1 - Composição qualitativa dos laxantes utilizados na preparação para colonoscopia.....	49
Anexo 2 - Indicações e aconselhamento dos utentes na preparação para a colonoscopia.....	50
Anexo 3 - Agonistas do Recetor GLP-1 no tratamento da DM2 (apresentação à equipa da Farmácia Helena Freitas).....	51
Anexo 4 - Combinação Paclitaxel + Trastuzumab no tratamento do cancro da mama HER2-positivo (apresentação na forma de painel).....	55

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

ADCC – Citotoxicidade Celular Dependente de Anticorpos
AMH – Hormona Antimülleriana
AMPA – α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionato
ARAs II – Antagonistas do receptor da angiotensina II
AV – Atrofia Vaginal
BDNF – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
BoNT-A – Toxina botulínica tipo A
DDU – Dose Diária Unitária
DHEA – Desidroepiandrosterona
DLC – Dieta Líquida Clara
DM2 – Diabetes Mellitus Tipo 2
DPP-4 – Dipeptidil peptidase-4
DPR – Dieta Pobre em Resíduos
DRT – Depressão Grave Resistente a outros Tratamentos
E2 – 17 β -estradiol
EREs – Elementos de Resposta ao Estrogénio
ESGE - *European Society of Gastrointestinal Endoscopy*
FIFO – First-In First-Out
FSH – Hormona Folículo Estimulante
GIP – Polipeptídeo Insulinotrópico Dependente de Glicose
GLP-1 – Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon
GnRH – Hormona Libertadora de Gonadotrofinas
GLP-1 – Peptídeo-1 Semelhante ao Glucagon
HER2 – Recetor 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano
HPG – Hospital Trofa Saúde Gaia
HTS – Hospitais Trofa Saúde
HZ – *Herpes Zoster*
IECAs – Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
LASA – *Look-Alike/Sound-Alike*
LH – Hormona Luteinizante
MLP – 3-O-desacil-4'-monofosforil lipídio A
MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

mTORC1 – *Mammalian Target Of Rapamycin Complex 1*
MYXV – *Myxoma virus*
NGF – Fator de Crescimento Nervoso
NK – *Natural Killer*
NMDA – N-metil-D-aspartato
NPH – Neuralgia Pós-Herpética
PEG – Polietilenoglicol
RE α – Recetor de Estrogénio alfa
RE β – Recetor de Estrogénio beta
RHD – Doença Hemorrágica Viral dos Coelhos
SERMs – Moduladores Seletivos dos Recetores de Estrogénio
SGM – Síndrome Geniturinária da Menopausa
THL – Terapêutica Hormonal Local
THS – Terapêutica Hormonal Sistémica
TrkB – *Tropomyosin receptor kinase B*
VVZ – Vírus *Varicela Zoster*

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular em farmácia comunitária decorreu na Farmácia Helena Freitas, localizada na Rua Camilo Carvalho da Fonseca, 184, na freguesia de Sernande do concelho de Felgueiras, entre os dias 20 de janeiro a 9 de maio e 7 a 28 de julho de 2025. A farmácia está situada numa zona residencial, localizada numa estrada nacional com bastante circulação rodoviária, que serve de ligação entre diferentes áreas industriais da região. Esta localização estratégica, aliada à proximidade da Unidade de Saúde Familiar da Longra, contribui para uma grande diversidade no perfil dos utentes que frequentam a farmácia. No entanto, importa destacar que a maioria dos utentes continua a ser composta por pessoas idosas, muitas delas com patologias crónicas e polimedicadas, o que confere à atividade farmacêutica um papel essencial no acompanhamento da terapêutica e na promoção da saúde.

O horário de funcionamento da Farmácia Helena Freitas é das 9h00 às 20h30 de segunda a sexta-feira, das 9h00 às 19h30 ao sábado e das 9h00 às 12h30 aos feriados, encontrando-se encerrada aos domingos. De modo a garantir contacto com a diversidade de utentes e com todas as dinâmicas da farmácia ao longo do dia, realizei horários rotativos durante o estágio, o que me permitiu acompanhar tanto os períodos de maior afluência como os momentos de atendimento mais individualizado.

A farmácia apresenta uma disposição funcional e adaptada às necessidades do utente. Ao entrar, o público é recebido numa área de atendimento com três balcões, onde se realizam as dispensas e o aconselhamento farmacêutico. Existe uma pequena zona de espera com duas cadeiras, proporcionando maior conforto aos utentes durante os períodos de maior afluência. Nesta zona, estão também expostos alguns produtos divididos por categorias como dietéticos, produtos de puericultura e ainda uma balança de uso livre.

Atrás dos balcões, encontram-se produtos de venda livre, organizados por áreas específicas: medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), cuja seleção varia conforme a estação do ano (como antigripais no inverno ou repelentes no verão), produtos de uso veterinário, higiene oral e dermocosméticos. Esta disposição permite fácil acesso dos colaboradores aos produtos e uma apresentação clara para o utente.

Na parte posterior da farmácia, existe um primeiro armazém, onde os medicamentos estão organizados em gavetas e prateleiras por forma farmacêutica e ordem alfabética. Este espaço é

também utilizado para a receção e conferência de encomendas, podendo os medicamentos ser facilmente armazenados de imediato. Adjacente a este, encontra-se um segundo armazém destinado ao armazenamento de produtos com maior volume de *stock* e onde está localizado o frigorífico para conservação de medicamentos termossensíveis, que se encontra a uma temperatura controlada entre os 2 e 8 °C. São seguidas as normas de controlo de temperatura e humidade, sendo monitorizadas recorrendo a termo-higrómetros colocados na zona principal da farmácia, nos armazéns e no interior do frigorífico. Todos os registos são feitos de forma sistemática e arquivados conforme os requisitos legais e de boas práticas farmacêuticas (1).

Existe ainda uma área específica destinada à preparação de manipulados simples, como soluções ou cremes de formulação básica, e outras preparações extemporâneas. Para fórmulas mais complexas, a farmácia recorre a uma parceria com a Farmácia Serpa Pinto, garantindo a entrega do manipulado ao utente com qualidade e segurança.

A farmácia dispõe ainda de dois gabinetes funcionais. O primeiro é o gabinete do diretor técnico, onde são tratadas questões administrativas e de gestão. Ainda nesta zona, encontram-se armazenados os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes num local seguro e reservado, tal como legislado. O segundo gabinete destina-se à prestação de cuidados farmacêuticos personalizados, sendo utilizado para a medição de parâmetros bioquímicos (glicemia, colesterol, triglicédeos), avaliação da pressão arterial, administração de vacinas e injetáveis, aconselhamento individualizado e ainda consultas de nutrição com periodicidade quinzenal.

A gestão e operacionalização de todas as atividades da farmácia é realizada através do sistema informático Sifarma®, em articulação com o Sifarma 2000®, desenvolvidos e comercializados pela *Glintt*, que apresenta diversas funcionalidades tais como: atendimento, logística, gestão, *backoffice* e cartão saúde. Durante o estágio, tive oportunidade de explorar as funcionalidades do sistema, o que facilitou a aprendizagem prática e o contacto com a realidade digital da profissão.

A equipa da farmácia é composta por um diretor técnico, o Dr. José Rocha, quatro farmacêuticos (Dr. João Mesquita, Dra. Joana Antunes, Dra. Helena Mendes e Dra. Joana Freitas) e um técnico de farmácia (Sr. Vítor Pedro Ribeiro). Fui orientada diretamente pela Dra. Joana Antunes, que acompanhou a minha integração e evolução ao longo do estágio. Esta experiência permitiu-me desenvolver competências técnicas e interpessoais, compreender a importância da organização interna da farmácia e fortalecer o meu compromisso com a prática farmacêutica comunitária.

2-Cronograma de atividades

Na tabela 1 encontram-se detalhadas as principais atividades desenvolvidas ao longo do meu período de estágio em farmácia comunitária.

Tabela 1 – Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio na Farmácia Helena Freitas.

Atividades	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Maio	Julho
Receção e conferência de encomendas						
Reposição de <i>stock</i>						
Regularização de devoluções						
Controlo de prazos de validade						
Gestão da faturação e do receituário						
Gestão VALORMED						
Determinação de parâmetros bioquímicos						
Atendimento com supervisão						
Atendimento autónomo						
Formação sobre utilização de suplementação (Natiris®)						
Formação sobre doença venosa crónica (Barra!®)						
Formação sobre testes de gravidez realizados através de amostra de sangue (ToLife®)						

Desde o primeiro dia de estágio fui integrada na equipa da farmácia, sendo acompanhada por vários profissionais que se mostraram sempre disponíveis para esclarecer dúvidas, orientar tarefas e garantir a minha boa adaptação à realidade do trabalho farmacêutico. Esta integração precoce permitiu-me adquirir rapidamente confiança e competências práticas essenciais ao bom desempenho profissional.

Iniciei o estágio com a receção e conferência de encomendas, um processo fundamental no funcionamento diário da farmácia. A receção das encomendas, realizadas através do software Sifarma 2000®, começava pela verificação de medicamentos com necessidades especiais de conservação (por exemplo, os que exigem refrigeração), seguida da conferência do número de embalagens, preços de custo e datas de validade. Era também importante verificar se os produtos incluíam reservas para utentes e, em caso afirmativo, separá-los devidamente. Este contacto direto com as faturas permitiu-me realizar uma análise dos preços dos produtos, distinguindo os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), cujo preço de venda ao público (PVP) é estabelecido por legislação nacional, dos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e

dos produtos de venda livre (PVL), cujo PVP é calculado internamente com base no preço de venda à farmácia (PVF) (2).

Após a conferência, realizava a organização e o armazenamento dos produtos, uma tarefa essencial para compreender a disposição interna da farmácia e que se revelou muito útil quando iniciei o atendimento ao público. Nesta tarefa, aprendi a aplicar corretamente o princípio FIFO (*first-in, first-out*), garantindo que os produtos com prazo de validade mais curto fossem sempre colocados à frente para evitar desperdícios.

Outro aspeto relevante que me foi desde logo explicado foi a gestão de devoluções aos fornecedores. Compreender este processo ajudou-me a reconhecer a importância da gestão de *stocks* e da comunicação eficaz com os armazenistas para manter a farmácia funcional e eficiente.

Com a chegada do final do mês de janeiro, tive o primeiro contacto com o controlo de prazos de validade. Era uma tarefa feita mensalmente com o apoio de uma listagem gerada pelo Sifarma®, que identificava os produtos com validade a expirar daí a 3 meses. Esses produtos eram retirados da área de venda, podendo, se possível, ser devolvidos ao fornecedor. Este processo não só garante a segurança dos utentes, mas também evita perdas económicas para a farmácia. Produtos no fim de prazo de validade, cuja devolução não era possível, eram listados para quebra e posteriormente rejeitados no VALORMED.

Foi ainda nesta fase que acompanhei a gestão da faturação e a conferência do receituário, que ocorre também no final de cada mês. A conferência das receitas manuais exige uma verificação rigorosa de dados como assinatura do médico, entidade participante, vinheta, posologia e datas. As receitas são posteriormente separadas por lotes de 30 unidades e organizadas conforme a entidade participante, sendo enviadas para o Centro de Conferência de Faturas (no caso do SNS) ou para a Associação Nacional de Farmácias (quando envolvem subsistemas de saúde). É através deste processo que a farmácia garante a participação financeira correspondente aos medicamentos que foram dispensados (3).

A farmácia Helena Freitas apresenta nas suas instalações um contentor VALORMED. No mês de fevereiro participei pela primeira vez na gestão da VALORMED, onde são corretamente separados e armazenados resíduos de medicamentos e as respetivas embalagens. Esta tarefa, para além de contribuir para a segurança ambiental e pública, está sujeita a regulamentação específica que garante o destino final adequado de medicamentos fora de uso (4).

Enquanto decorria o estágio, tive oportunidade de realizar a medição de vários parâmetros bioquímicos, como medições da glicemia, do colesterol total e da pressão arterial. Estes serviços, prestados no gabinete farmacêutico, são muito valorizados pelos utentes, sobretudo por aqueles que sofrem de doenças crónicas como a hipertensão ou a diabetes. Realizar estas medições exigia não só conhecimento científico, mas também capacidade de comunicação, para explicar os

resultados e aconselhar os utentes, desde reforçar a adesão à terapêutica, mudanças no estilo de vida ou, se necessário, encaminhar o utente para avaliação médica.

Com o passar das semanas, iniciei o atendimento ao público com supervisão, onde aprendi a utilizar o módulo de atendimento do Sifarma®, e a efetuar corretamente a dispensa de MSRM e MNSRM. Com o tempo, passei a realizar atendimentos autónomos, sempre com a possibilidade de recorrer ao apoio da equipa em situações mais complexas. Durante estes atendimentos, aprendi a interpretar receitas, verificar interações medicamentosas e prestar aconselhamento farmacêutico adequado ao perfil clínico do utente, promovendo a adesão à terapêutica. A farmácia como apresenta uma população maioritariamente idosa e polimedicada exigia uma atenção redobrada na comunicação com os utentes para que as terapêuticas fossem realizadas corretamente. Nesta fase fui também sensibilizada para o cuidado na dispensa de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, que exigem um controlo rigoroso. Estes encontram-se armazenados em local seguro, e o registo das suas saídas é feito eletronicamente, sendo posteriormente reportado às autoridades competentes. Tive oportunidade de aprender, para depois executar, os critérios de verificação documental exigidos na dispensa, como a apresentação do documento de identificação e o registo completo dos dados do prescritor e do adquirente, conforme exige a legislação nacional (5).

Finalmente, ao longo de todo o período de estágio, tive ainda a oportunidade de frequentar diversas ações de formação promovidas por representantes das marcas Natiris®, Barral® e ToLife®. Estas formações, realizadas em formato presencial, permitiram-me aprofundar conhecimentos sobre suplementos alimentares, produtos de dermocosmética e bem-estar, contribuindo para um aconselhamento mais personalizado e fundamentado no atendimento.

3- Atividades Desenvolvidas

Atividade 1: Preparação para uma colonoscopia

Contextualização: Com o objetivo de esclarecer as várias dúvidas que chegam à farmácia diariamente no que toca à preparação para a realização de uma colonoscopia, motivou a elaboração de um folheto informativo para os utentes. Deste modo, a realização deste material impresso pode beneficiar significativamente os utentes ao fornecer instruções claras e concisas que desmistificam o processo.

Desenvolvimento: A colonoscopia tem vindo a assumir um papel cada vez mais importante na gastroenterologia, destacando-se não apenas como exame de diagnóstico, mas também como procedimento que permite realizar intervenções terapêuticas, como a remoção de pólipos ou a colheita de biópsias para futuro tratamento farmacológico, caso seja necessário. Esta técnica

oferece uma análise fundamental para a deteção precoce de alterações patológicas no cólon e reto, sendo crucial no combate à patologia neoplásica do cólon e reto, que apresenta elevada incidência e mortalidade em Portugal (6)(7)(8).

Do ponto de vista da execução prática da colonoscopia, este exame consiste na introdução de um endoscópio - um tubo flexível equipado com uma câmara - através do ânus, permitindo a visualização de todo ou quase todo o intestino grosso. Este procedimento é essencial para diagnosticar e tratar diversas patologias, possibilitando a realização de biópsias e a remoção de pólipos quando necessário, tendo uma duração que varia entre os 15 a 60 minutos, dependendo da necessidade de intervenções adicionais. A colonoscopia pode ser realizada com ou sem sedação, sendo que, nos casos em que há sedação, o paciente deve permanecer em recobro por até 2 horas.

De modo a garantir a eficácia do exame, é fundamental uma preparação prévia que inclua restrições alimentares e a administração de laxantes para a limpeza completa do intestino (6). De facto, a qualidade da colonoscopia está diretamente relacionada com a preparação intestinal, já que esta afeta a precisão do diagnóstico. Uma preparação intestinal eficaz é fundamental para a visualização completa da mucosa do cólon e para a identificação das lesões. Quando a preparação não é adequada, o exame pode prolongar-se e há um risco maior de não se detetar patologias, o que pode levar à repetição do procedimento (7)(8).

Com efeito, é essencial combinar diferentes aspetos da preparação intestinal, incluindo dieta, tempo e tipo de laxante utilizado. Tradicionalmente, recomendava-se uma dieta líquida clara (DLC), mas evidências recentes apoiam a utilização de uma dieta pobre em resíduos (DPR) no dia anterior à colonoscopia. Esta dieta permite maior variedade alimentar, incluindo alimentos pobres em fibra como pão branco, queijo, carnes magras, ovos e frutas e legumes cozidos e descascados (por exemplo, maçã e cenoura), evitando alimentos integrais, vegetais crus e frutas com casca ou sementes (7)(9).

Com base em meta-análises recentes, a ESGE recomenda a DPR no dia anterior ao exame, devido à sua semelhança na qualidade da limpeza intestinal, comparativamente à DLC, e à sua melhor tolerabilidade, no entanto o ideal será uma combinação entre ambas.

Para além da alimentação, a eficácia da preparação intestinal depende também do tipo de laxante utilizado e do momento da sua administração. Diversos estudos referem que as soluções à base de polietilenoglicol (PEG), em formulações de alto ou baixo volume, são amplamente utilizadas devido à sua segurança e eficácia. Alternativamente, podem ser utilizadas soluções não baseadas em PEG, como o sulfato de sódio oral ou a combinação de picossulfato de sódio com citrato de magnésio (Tabela 1). A escolha do regime deve ser individualizada, tendo em conta o estado clínico do doente, a sua tolerância e eventuais comorbilidades. Os esquemas de baixo volume (à base de picossulfato de sódio) são mais bem tolerados que os de alto volume (à base de PEG), mas

apresentam risco de lesão renal aguda e devem ser evitados em pacientes idosos ou com comorbilidades renais, cardíacas, hepáticas, distúrbios eletrolíticos ou que utilizem medicamentos que afetam a perfusão renal, como diuréticos, IECAs e ARAs II. De ressaltar que, nos doentes com obstipação intestinal, é recomendada uma preparação mais intensiva, podendo ser necessária a adição de laxantes de contacto, como o bisacodilo, para garantir uma limpeza intestinal eficaz, visto que esta população apresenta maior risco de preparação inadequada (7)(9).

De um modo geral, as preparações utilizadas apresentam um mecanismo de ação comum. São compostas por agentes osmóticos (como o macrogol (PEG), o ácido ascórbico ou o ácido cítrico) que retém água no lúmen intestinal, resultante do aumento da pressão osmótica, favorecendo a retenção de água, promovendo um aumento do volume fecal e consequente evacuação (10).

O momento da administração do laxante também se revela um fator determinante. Os esquemas de *split-dose* (dose fracionada), em que metade da solução é ingerida na noite anterior e a restante na manhã do exame, mostraram-se mais eficazes na limpeza do cólon do que os regimes de dose única. Esta abordagem melhora a qualidade da preparação, aumenta a taxa de deteção de lesões como adenomas e proporciona melhor conforto ao paciente. É recomendado ainda que a colonoscopia seja realizada o mais rápido possível após a última dose do preparo, idealmente dentro de cinco horas, para garantir a eficácia da limpeza, que diminui com o aumento do intervalo. Por este motivo, nos exames realizados à tarde, a administração integral no próprio dia pode ser uma alternativa viável, com resultados comparáveis aos da dose fracionada (7)(9).

Conclusão: A realização desta pesquisa e a elaboração do panfleto informativo sobre a preparação para a colonoscopia revelaram-se extremamente positivas no contexto do estágio em farmácia comunitária, permitindo aprofundar o conhecimento sobre um tema de grande relevância clínica, contribuindo para uma melhor orientação dos utentes e para a promoção de práticas seguras e eficazes. Esta experiência reforçou a importância do papel do farmacêutico na educação para a saúde e na otimização dos cuidados prestados ao doente.

Atividade 2: Agonistas do recetor GLP-1 no tratamento da diabetes mellitus tipo 2

Contextualização: Com base na crescente procura por agonistas do GLP-1 para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 (DM2) durante o estágio, optei por realizar uma apresentação à equipa da farmácia, focando o seu mecanismo de ação e o motivo da sua popularidade crescente, tanto como opção terapêutica inicial para o tratamento da DM2 como em alterações terapêuticas, respondendo também ao interesse demonstrado pelos farmacêuticos sobre o tema.

Desenvolvimento: A diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma condição metabólica crónica com elevada prevalência mundial, muitas vezes associada à obesidade. Num primeiro estágio, o organismo compensa a resistência à insulina com um aumento da sua secreção, mas esta resposta

torna-se progressivamente insuficiente, levando ao aparecimento da hiperglicemia persistente (11). A obesidade, em especial a visceral, contribui significativamente para esta resistência insulínica, desempenhando um papel central na fisiopatologia da doença (12).

Os agonistas do recetor GLP-1 são análogos do peptídeo-1 semelhante ao glucagon, uma incretina endógena que desempenha um papel central na homeostase da glicose. Contudo, a forma endógena do GLP-1 apresenta uma semi-vida extremamente curta, cerca de 1 a 2 minutos, devido à rápida degradação pela enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), o que limita a sua ação fisiológica. Esta limitação levou ao desenvolvimento de agonistas do recetor GLP-1 com maior estabilidade e duração de ação. Ao ligarem-se aos recetores GLP-1, localizados principalmente nas células β do pâncreas, bem como em regiões do sistema nervoso central (SNC) e outros tecidos periféricos, estes fármacos promovem a secreção de insulina dependente da glicemia, inibem a libertação de glucagon e retardam o esvaziamento gástrico, contribuindo para a redução dos níveis glicémicos pós-prandiais e em jejum (13)(14)(15). Além do seu efeito sobre o metabolismo da glicose, a ativação do recetor GLP-1 no hipotálamo influencia a regulação do apetite e da saciedade, o que favorece a perda de peso observada em pacientes tratados com estes agentes (13)(15).

Para além dos efeitos metabólicos, os agonistas do GLP-1 demonstram propriedades neuroprotetoras importantes, tais como a melhoria das funções cognitivas e a redução do stress oxidativo neuronal, indicando potencial para aplicação no tratamento de doenças neurodegenerativas (15). No que diz respeito à saúde cardiovascular, estes fármacos apresentam benefícios significativos, como a melhoria da função endotelial, redução da pressão arterial e diminuição da inflamação vascular, contribuindo assim para a redução do risco de eventos cardiovasculares em doentes com DM2 (13)(14).

Originalmente desenvolvidos para o controlo da DM2, os agonistas do GLP-1 têm visto o seu uso expandir-se para o tratamento da obesidade, e estão a ser investigados em outras patologias como as doenças neurodegenerativas e cardiovasculares (13)(14). Quanto ao perfil farmacocinético, existem variações importantes entre os diferentes agonistas, com formulações de curta e longa duração que afetam a frequência de administração e a adesão ao tratamento. Entre os efeitos adversos mais comuns, destacam-se os sintomas gastrointestinais, como náuseas e vómitos, que tendem a diminuir ao longo do tempo (13).

No contexto terapêutico da DM2, várias classes farmacológicas têm sido utilizadas com o objetivo de controlar a glicemia e reduzir complicações associadas. A metformina mantém-se como primeira linha devido à sua eficácia, segurança e baixo custo. Os inibidores da DPP-4 oferecem um bom perfil de tolerabilidade, mas com eficácia glicémica mais modesta e sem impacto significativo no peso ou em eventos cardiovasculares. A insulina é eficaz na redução da HbA1c, mas está associada a risco de hipoglicemia e aumento de peso. Em contraste, os agonistas do recetor GLP-1

distinguem-se por oferecerem não só o controlo glicémico eficaz, mas também redução ponderal e benefícios cardiovasculares, demonstrados em diversos ensaios clínicos. Estes fatores justificam a crescente preferência por esta classe terapêutica, quer como alternativa precoce, quer como opção de intensificação em fases mais avançadas da doença (16)(17).

Mais recentemente, surgiram terapêuticas inovadoras com ação multihormonal, como a tirzepatido (já no mercado), um agonista duplo dos recetores GLP-1 e GIP, e a retatrutido (ainda em estudo), um agonista triplo que atua nos recetores GLP-1, GIP e glucagon. Estas novas moléculas têm demonstrado melhorias significativas na redução da HbA1c e do peso corporal, além de apresentarem potencial terapêutico em condições como a obesidade e a esteatohepatite não alcoólica. Estes avanços refletem um novo paradigma no tratamento da DM2, com foco não apenas no controlo glicémico, mas numa abordagem mais ampla das comorbilidades metabólicas associadas (18)(19).

Conclusão: A realização desta apresentação permitiu reforçar a importância do papel do farmacêutico no aconselhamento e seguimento de terapias emergentes, como os agonistas do recetor GLP-1, cuja crescente popularidade decorre dos seus múltiplos benefícios clínicos. Ao esclarecer o seu mecanismo de ação, indicações e posicionamento face a outras opções terapêuticas, contribuiu-se para uma prática mais informada e centrada no doente, especialmente numa área em constante evolução como o caso do tratamento da DM2.

Atividade 3: Alternativas vacinais à Mixohipra FSA® para a prevenção da mixomatose em coelhos

Contextualização: Durante o meu estágio curricular deparei-me com uma elevada procura por parte dos utentes da vacina Mixohipra FSA®, utilizada para a prevenção da mixomatose em coelhos. Esta encontra-se atualmente esgotada em Portugal, o que me motivou a tentar identificar alternativas vacinais e imunológicas que possam suprir esta carência.

Desenvolvimento: A mixomatose é uma doença viral grave que afeta coelhos, causada pelo *Myxoma virus* (MYXV), um poxvírus de DNA de dupla cadeia pertencente à família *Poxviridae* e género *Leporipoxvirus*. Este vírus apresenta uma estrutura complexa, com cápside oval, envolvido por um envelope lipídico, e possui um genoma de cerca de 160 kbp, codificando mais de 170 proteínas. A estrutura viral inclui várias proteínas imunomoduladoras que inibem a resposta imune do hospedeiro, permitindo uma replicação eficiente e disseminação sistémica no organismo do coelho infetado (20). O MYXV é transmitido principalmente por vetores hematófagos, como mosquitos e pulgas, podendo também propagar-se por contacto direto entre animais infetados e suscetíveis ou por via indireta através de fómites. O vírus replica-se inicialmente no local de entrada e dissemina-se rapidamente para os nódulos linfáticos regionais, tecidos cutâneos e mucosas, induzindo lesões edematosas e nodulares, conjuntivite purulenta e sinais sistémicos como febre,

apatia e anorexia. A taxa de mortalidade em animais não vacinados é extremamente elevada, frequentemente superior a 90%. A mixomatose é endémica em vários países europeus, incluindo Portugal, onde representa uma ameaça significativa para coelhos domésticos e populações selvagens, com implicações ecológicas e económicas relevantes (21)(22)(23).

Posto isto, a vacina Mixohipra FSA® é uma vacina viva atenuada, composta pelo vírus da mixomatose (estirpe Shope). O vírus foi atenuado por passagens sucessivas em culturas celulares, mantendo a sua capacidade de induzir imunidade sem provocar doença clínica. Após administração subcutânea, o vírus replica-se localmente de forma controlada, simulando uma infeção natural, estimulando o sistema imunitário do coelho a produzir anticorpos e a ativar a resposta imunitária celular, nomeadamente os linfócitos T, que reconhecem e eliminam células infetadas por MYXV. A resposta imunitária completa desenvolve-se cerca de 10 dias após a vacinação, conferindo proteção eficaz por um período mínimo de 12 meses. Está indicada para primovacinação em coelhos a partir dos 30 dias de idade e é administrada numa dose única anual por via subcutânea (24). Devido à sua rutura de *stock* generalizada em território nacional, torna-se urgente considerar alternativas disponíveis e autorizadas pelas entidades reguladoras.

De facto, uma das alternativas mais abrangentes é a vacina Nobivac Myxo-RHD PLUS®, produzida pela MSD Animal Health, uma formulação trivalente que confere proteção contra mixomatose, e também contra as duas estirpes da doença hemorrágica viral (RHDV1 e RHDV2). Esta vacina recombinante utiliza um vetor do vírus da mixomatose modificado geneticamente para expressar a proteína VP60 dos vírus RHD, estimulando uma resposta imunológica eficaz e duradoura. É indicada a partir das 5 semanas de idade e requer apenas uma administração anual. Está também aprovada para primovacinação e induz imunidade protetora três semanas após a inoculação (25)(26). Estudos demonstram que a Nobivac Myxo-RHD PLUS® oferece proteção robusta contra estirpes recombinantes do MYXV, sendo eficaz tanto em coelhos domésticos como selvagens (27).

Além disso, outra alternativa disponível é a Mixohipra H®, também produzida pela HIPRA. Esta vacina contém exclusivamente o vírus atenuado da mixomatose (estirpe VMI 30), conferindo proteção específica contra esta doença, mas não contra a doença hemorrágica. Embora seja eficaz na prevenção da doença, não está indicada para primovacinação, devendo ser utilizada apenas em animais previamente vacinados com vírus heterólogo. É indicada para coelhos a partir das quatro semanas de idade e deve ser administrada por via subcutânea, com reforço semestral (28). Embora não ofereça proteção contra RHD, pode ser utilizada em combinação com vacinas específicas para RHDV, como a Yurvac RHD®, também da HIPRA, que protege contra os dois genótipos do vírus da doença hemorrágica viral (RHDV1 e RHDV2). A Yurvac RHD® é uma vacina de subunidade, baseada em partículas tipo viral (VLPs), que mimetizam a estrutura do vírus sem conter material genético,

conferindo elevada segurança e imunogenicidade. Ambas as vacinas – Mixohipra H® e Yurvac RHD® – podem ser administradas em simultâneo, desde que em locais diferentes, garantindo assim uma cobertura vacinal abrangente (29).

Conclusão: Apesar da indisponibilidade temporária da vacina Mixohipra FSA®, existem alternativas eficazes e legalmente autorizadas em Portugal, capazes de assegurar a proteção dos coelhos contra a mixomatose e outras doenças virais relevantes. A Nobivac Myxo-RHD PLUS® destaca-se como a solução mais abrangente, enquanto a combinação de Mixohipra H® com Yurvac RHD® representa uma alternativa válida, no entanto está restrita a coelhos previamente vacinados com vírus heterólogo. O farmacêutico comunitário assume um papel essencial no aconselhamento sobre estas vacinas e na orientação dos utentes sobre os esquemas vacinais disponíveis, reforçando a importância da vacinação preventiva na saúde animal.

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar

1-Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular em Farmácia Hospitalar decorreu no Hospital Trofa Saúde Gaia (HPG), entre os dias 12 de maio e 4 de julho de 2025. Este estágio inseriu-se no âmbito da unidade curricular de Estágio do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e constituiu uma oportunidade fundamental para aplicar e aprofundar os conhecimentos adquiridos ao longo do curso em contexto real de prática clínica.

O HPG está localizado em Vila Nova de Gaia, numa zona de fácil acesso, próxima do Gaia Shopping e das principais vias de comunicação. A unidade integra o Grupo Trofa Saúde, uma rede nacional de hospitais e clínicas privadas com presença em vários pontos do país. O hospital é constituído por diferentes torres organizadas por cores, sendo que a farmácia hospitalar se encontra situada na torre azul, no piso 5, ao lado do serviço de oftalmologia. Durante o estágio, estive integrada na equipa dos Serviços Farmacêuticos, composta por duas farmacêuticas (Dra. Bárbara Florim e Dra. Catarina Silva) e uma auxiliar de farmácia (Tânia Novo). O horário de funcionamento do serviço é das 8h às 20h, de segunda a sexta-feira, e o meu horário de estágio decorreu das 9h00 às 17h00, sob a orientação da Dra. Bárbara Florim. Fora do horário de funcionamento dos Serviços Farmacêuticos, a medicação necessária pode ser levantada pelo enfermeiro do serviço, acompanhado de um elemento da equipa de vigilância do hospital. Todos os levantamentos devem ser devidamente registados na folha de registo própria para esse efeito. O ambiente profissional revelou-se muito enriquecedor, proporcionando contacto direto com diversas vertentes da prática farmacêutica hospitalar, desde a gestão de *stocks* à validação de prescrições.

Na fase inicial do estágio, foi-me apresentada a organização da farmácia, onde os medicamentos se encontram arrumados por forma farmacêutica (comprimidos, ampolas, soluções orais, colírios, pomadas, entre outros) e ordem alfabética. Existem zonas específicas para produtos inflamáveis, refrigerados, hemoderivados, material de bloco operatório, de diagnóstico e de medicina dentária, fluidoterapia e nutrição. Visto ser um hospital de grandes dimensões, os Serviços Farmacêuticos apresentam ainda um armazém secundário, onde estavam armazenados os soros que existiam em maior quantidade de *stock*. Existe ainda uma zona específica para os medicamentos psicotrópicos, localizados num cofre onde o acesso está restrito às farmacêuticas (5). Finalmente, na parte central da farmácia encontrava-se uma mesa ampla onde se preparava a Dose Diária Unitária (DDU) e, paralelamente, uma zona de expedição, organizada por serviços, onde os pedidos preparados estavam devidamente separados e identificados, permitindo que cada enfermeiro, ao dirigir-se ao local, encontrasse facilmente os medicamentos destinados à sua unidade.

De seguida, fui introduzida ao sistema informático *I'M THOM*, desenvolvido para o Grupo Trofa Saúde, utilizado pelos Serviços Farmacêuticos para validar prescrições, satisfazer pedidos dos serviços, controlar *stocks* e gerir a distribuição de medicamentos.

Posto isto, uma das principais tarefas diárias foi a preparação da DDU, com base nos mapas gerados automaticamente pelo sistema. Após a preparação da medicação individualizada, as gavetas eram organizadas e enviadas para os diversos serviços do hospital, como os cuidados intensivos, neonatologia, cuidados continuados, internamento agudo e internamento cirúrgico.

Paralelamente, participei no fracionamento de comprimidos, tarefa que exige rigor, assépsia e registos adequados dos dados do medicamento (nome, dosagem, lote, validade) e etiquetagem correta, garantindo rastreabilidade e cumprimento das normas. Outra atividade fundamental foi a validação das prescrições, realizada diariamente no *I'M THOM*, onde o farmacêutico analisa a terapêutica prescrita, identificando possíveis erros ou incompatibilidades e, se necessário, contacta o médico prescriptor para correção.

Todo o circuito logístico da farmácia hospitalar depende da farmácia central do grupo, localizada no Hospital Trofa Saúde Central (Bonfim). É esta unidade que centraliza a aquisição junto dos fornecedores e distribui os medicamentos e materiais às restantes unidades hospitalares do grupo. É necessário que cada diretor técnico de cada unidade faça uma boa gestão de *stocks* para verificar quais os produtos que estão em falta, de modo a não haver ruturas de *stock* no hospital. A farmácia do HPG recebe diariamente encomendas provenientes desta farmácia central. Em caso de rutura pontual, pode também ser feito um pedido a outras unidades do grupo ou, em situações excecionais, a farmácias comunitárias parceiras.

Este estágio revelou-se uma experiência extremamente enriquecedora a nível pessoal e profissional. Permitiu-me desenvolver competências práticas, reforçar o sentido de responsabilidade, compreender a importância do farmacêutico hospitalar na segurança do doente e perceber a complexidade da logística associada ao circuito do medicamento num ambiente hospitalar.

2-Cronograma de atividades

Na tabela 2 encontram-se detalhadas as principais atividades desenvolvidas ao longo do meu período de estágio em farmácia hospitalar.

Tabela 2 – Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio nos Serviços Farmacêuticos do Hospital Trofa Saúde Gaia.

Atividades	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7	Semana 8
Preparação DDU								
Separação de pedidos								
Inventário parcial								
Validação de prescrições (observação)								
Validação de prescrições de forma autónoma								
Fracionamento, reembalamento e etiquetagem de medicamentos								
Dispensa de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes								
Preparação de citotóxicos (observação)								
Visita médica (observação)								

No início do meu estágio curricular em farmácia hospitalar, no HPG, fui integrada na equipa dos serviços farmacêuticos, o que facilitou a minha adaptação e o acompanhamento das atividades desde os primeiros dias. O estágio realizado permitiu-me contactar com diversas áreas da prática farmacêutica hospitalar, inserida num ambiente dinâmico, exigente e altamente profissional.

De facto, uma das principais atividades em que participei foi a preparação da DDU, que consiste na organização individual da medicação prescrita para cada doente internado, com base nos mapas gerados automaticamente no *I'M THOM*. Antes de iniciar esta tarefa, é realizada a validação das prescrições, processo essencial que assegura a adequação terapêutica, a correta dosagem, o intervalo posológico e a compatibilidade entre fármacos. Esta validação pode envolver

o contacto com a equipa médica, sempre que são identificadas dúvidas ou incoerências. Durante o estágio, tive inicialmente a oportunidade de observar esta atividade e, posteriormente, executei-a de forma autónoma, com o apoio constante da equipa farmacêutica, o que me permitiu desenvolver o raciocínio clínico, a análise crítica e o espírito de responsabilidade. Após a preparação, as gavetas são identificadas e enviadas para os respetivos serviços: Cuidados Intensivos, Neonatologia, Cuidados Continuados, Internamentos Agudos e Cirúrgicos. Durante a preparação da DDU, é essencial verificar os medicamentos com *stock* reduzido, para que possam ser solicitados atempadamente à farmácia central ou a outras unidades do grupo, evitando ruturas.

Além disso, um dos aspetos fundamentais da organização logística interna diz respeito à reposição dos *stocks* ideais de cada serviço, que ocorre em dias fixos da semana. A enfermeira responsável de cada unidade efetua o pedido de reposição através do sistema *I'M THOM*, sendo este posteriormente validado pela enfermeira chefe. Esta organização evita a sobrecarga do serviço num único dia e permite preparar os pedidos com mais eficiência. Esta tarefa requer organização e atenção, especialmente no manuseamento de medicamentos *LASA* (*look-alike/sound-alike*), os quais se encontram devidamente sinalizados e armazenados separadamente para evitar erros de confusão visual ou fonética. É importante referir que os pedidos de medicamentos psicotrópicos, que estão armazenados num cofre e sujeitos a registos rigorosos, de acordo com a legislação em vigor, são dispensados apenas após validação e documentação adequada (Anexo X) (30), garantindo controlo total do seu circuito. Do mesmo modo, os pedidos de hemoderivados devem ser sempre acompanhados de uma requisição para o efeito, garantindo o controlo e rastreabilidade desses produtos especiais.

No final do mês de maio e, no âmbito do controlo de existências, participei na realização do inventário parcial, com base numa lista enviada pelo departamento de gestão e qualidade. Esta lista, orienta a contagem física de produtos selecionados. É então preenchida e reenviada para o departamento, que procede à comparação entre o *stock* real e o *stock* informático, percebendo se há quebras, efetuando assim os ajustes necessários.

Numa reta mais final do estágio, participei ainda no fracionamento, reembalamento e etiquetagem de medicamentos, nomeadamente comprimidos. Esta tarefa exige um procedimento rigoroso, com preenchimento de registos (nome do medicamento, dosagem, lote, validade pós-fracionamento, data e operador) e aplicação da etiqueta correta, assegurando rastreabilidade e segurança na utilização.

Na última semana de estágio, acompanhei ainda uma visita médica, em regime de observação, onde pude compreender a articulação entre os diversos profissionais de saúde, reforçando a importância do farmacêutico hospitalar na avaliação terapêutica e na promoção da segurança do utente.

Por fim, tive a oportunidade de visitar a farmácia central do grupo, localizada no Hospital Trofa Saúde Central (Bonfim), onde observei o funcionamento e logística da Farmácia Central, que está registada como uma distribuidora, e assisti à preparação de medicamentos citotóxicos em ambiente controlado. Esta visita permitiu-me compreender melhor o papel centralizado desta unidade na distribuição e gestão dos medicamentos para todas as unidades do grupo.

3- Atividades Desenvolvidas

Atividade 1: Escetamina como terapia adjuvante na depressão resistente ao tratamento farmacológico (DRT)

Contextualização: Recentemente, foi aprovado pelo Infarmed o uso da escetamina como opção no tratamento da depressão grave resistente a outros tratamentos (DRT). Considerando o seu potencial terapêutico e o facto de ainda não constar no formulário dos Hospitais Trofa Saúde (HTS), torna-se relevante discutir a sua possível inclusão como alternativa inovadora no tratamento desses casos.

Desenvolvimento: A escetamina ($C_{13}H_{16}ClNO$) é o enantiómero dextrógiro da cetamina racémica, um antagonista não competitivo dos recetores N-metil-D-aspartato (NMDA), bastante conhecido e utilizado como anestésico geral. Comparativamente ao seu isómero levógiro, a escetamina apresenta uma afinidade três a quatro vezes superior pelos recetores NMDA, o que se traduz numa maior potência farmacodinâmica a doses subanestésicas (31). Este *chiral-switch* permitiu o reaproveitamento clínico de uma molécula já conhecida, otimizando o seu perfil terapêutico e minimizando efeitos adversos, nomeadamente os fenómenos dissociativos e psicotomiméticos frequentemente associados à forma racémica (32).

Do ponto de vista do seu mecanismo de ação, a escetamina atua predominantemente como um antagonista não competitivo do recetor NMDA, um recetor ionotrópico do glutamato acoplado a canais de cálcio, cuja ativação está envolvida em várias funções neuronais importantes, como processos de transmissão excitatória, plasticidade sináptica e memória. Esta, ao ligar-se ao local denominado fenciclidina (PCP), do canal iónico do recetor NMDA, bloqueia a entrada de cálcio, inibindo a cascata de sinalização excitatória, o que está na base dos seus efeitos anestésicos e dissociativos (33).

De facto, o seu duplo efeito, anestésico e antidepressivo, diferencia-se essencialmente na dosagem e na forma de administração. O efeito anestésico ocorre em doses mais elevadas, geralmente administradas por via intravenosa. No entanto, em doses baixas e, no caso específico para o tratamento da DRT, por via intranasal, apresenta um efeito antidepressivo. Ao contrário dos antidepressivos tradicionais, a escetamina diferencia-se não apenas pelo alvo molecular, mas também pelo tempo de início de ação, que é bastante curto. O seu efeito antidepressivo é de longa

duração é muito relevante no tratamento da DRT. Este efeito não se deve exclusivamente ao bloqueio do NMDA, mas à ativação indireta dos recetores α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionato (AMPA), um outro subtipo de recetores glutamatérgicos. O bloqueio dos recetores NMDA traduz-se na redução da libertação de GABA, levando à desinibição dos neurónios glutamatérgicos, e ativação dos recetores AMPA. Esta ativação desencadeia uma cascata molecular mediada por BDNF e mTOR, essencial para a indução de neuroplasticidade sináptica e os efeitos antidepressivos rápidos da escetamina (32)(34).

Assim, a ativação dos recetores AMPA permite a entrada de iões Na^+ e Ca^{2+} para o neurónio pós-sináptico, desencadeando a despolarização da membrana e a ativação de vias de sinalização dependentes de cálcio. Estes processos levam à produção do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), uma proteína essencial para a comunicação entre neurónios, bem como para a diferenciação, crescimento e sobrevivência dos mesmos. Depois de produzido é libertado na fenda sináptica, onde se liga ao seu recetor, o TrkB (*tropomyosin receptor kinase B*). Esta ligação ativa várias vias de sinalização dentro do neurónio que são fundamentais para fortalecer e remodelar as ligações entre os neurónios. Entre estas vias, destaca-se a ativação do complexo mTORC1 (*mammalian target of rapamycin complex 1*), que regula a produção de novas proteínas necessárias para a formação destas ligações. Como resultado, há um rápido aumento da plasticidade sináptica e da conectividade neuronal em regiões cerebrais críticas para o humor, o que contribui para os efeitos antidepressivos rápidos e sustentados da escetamina, especialmente em casos de depressão resistente ao tratamento convencional (32)(33)(34).

É de salientar, que a administração intranasal de escetamina, surgiu como uma alternativa inovadora e eficaz no tratamento da DTR. Esta via permite uma absorção rápida e evita o metabolismo de primeira passagem hepática, proporcionando uma ação mais rápida em comparação com os antidepressivos tradicionais, como referido anteriormente (32)(33)(34).

Apesar dos seus benefícios, a escetamina é utilizada exclusivamente em ambiente hospitalar por motivos de segurança. Entre os principais fatores estão possíveis reações adversas, como dissociação, aumento da pressão arterial e risco de abuso da substância, que requerem monitorização médica rigorosa durante e após a administração (32)(33). Mais ainda, o seu uso está reservado a casos bem definidos, nomeadamente em doentes com depressão resistente a pelo menos dois antidepressivos e sob avaliação psiquiátrica especializada, sendo essencial o seguimento clínico estruturado (34)(35).

Conclusão: Assim, a inclusão da escetamina no formulário terapêutico dos HTS merece ser ponderada. Embora não se justifique a sua presença em todas as unidades hospitalares, a disponibilização deste fármaco nos hospitais onde existem cuidados psiquiátricos especializados seria uma mais-valia clínica. De facto, já numa reta final do estágio acabou mesmo por surgir um

pedido extra-formulário para a utilização deste fármaco na Unidade de Psiquiatria do Hospital. Posto isto, o seu acréscimo ao formulário permitiria oferecer uma opção terapêutica inovadora aos doentes que não respondem aos tratamentos convencionais, com a devida monitorização e seguindo os critérios estabelecidos.

Atividade 2: A utilização de toxina botulínica intravesical no tratamento da incontinência urinária

Contextualização: Durante o meu estágio em farmácia hospitalar, ao realizar a validação de uma prescrição médica, deparei-me com a indicação de toxina botulínica tipo A (BoNT-A) para uma cirurgia à bexiga. Esta prescrição despertou a minha atenção por desconhecer a possibilidade de utilização desta toxina, habitualmente associada a fins estéticos, no âmbito do tratamento urológico. Decidi então aprofundar este tema, uma vez que a incontinência urinária é uma condição clínica com elevada prevalência, impacto significativo na qualidade de vida dos utentes e importância crescente na prática clínica hospitalar.

Desenvolvimento: A incontinência urinária, especialmente a incontinência urinária de urgência, é uma condição que afeta de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes, sendo caracterizada por uma necessidade súbita e intensa de urinar, frequentemente acompanhada de perdas involuntárias de urina. Esta patologia tem uma prevalência considerável, tanto em homens como em mulheres, e pode ter diversas causas, desde alterações neurológicas a disfunções musculares da bexiga. Quando os tratamentos convencionais, como os medicamentos anticolinérgicos ou as medidas comportamentais, não apresentam eficácia, torna-se necessário recorrer a alternativas terapêuticas mais específicas (36)(37).

Posto isto, a BoNT-A, usada no tratamento da incontinência urinária de urgência, exerce o seu efeito terapêutico na bexiga principalmente através da inibição da neurotransmissão colinérgica no músculo detrusor. Esta ação ocorre numa sequência de etapas bem estabelecida a nível neuromuscular.

Inicialmente, após a administração da toxina por via intravesical, geralmente através de injeções cistoscópicas no músculo detrusor, a BoNT-A é internalizada pelas terminações nervosas pré-sinápticas colinérgicas. Este processo é mediado por endocitose, após a ligação da toxina a recetores específicos na superfície neuronal, como os recetores gangliosídeos e da sinaptotagmina. Uma vez dentro da célula, a cadeia leve da toxina atua como uma protease que cliva uma proteína essencial para a libertação de neurotransmissores, a SNAP-25. Esta proteína faz parte do complexo SNARE, necessário para a fusão das vesículas sinápticas com a membrana plasmática e consequente exocitose da acetilcolina para a fenda sináptica. Ao clivar a SNAP-25, a toxina bloqueia a libertação de acetilcolina, impedindo a ativação dos recetores muscarínicos do músculo detrusor, o que, na prática, leva à inibição da contração involuntária da bexiga (38)(39). Este bloqueio é reversível e

temporário, pois o nervo eventualmente regenera a maquinaria proteica da neurotransmissão e readquire funcionalidade, razão pela qual os efeitos clínicos duram geralmente entre 6 e 9 meses (38)(39).

Além da ação motora sobre o músculo detrusor, estudos mais recentes demonstram que a BoNT-A tem também um importante efeito sensorial. A toxina interfere com a liberação de neurotransmissores e neuromoduladores sensoriais, como o ATP, a substância P e o fator de crescimento nervoso (NGF), que estão envolvidos na sinalização aferente da bexiga. Estes mediadores são responsáveis por gerar sinais de urgência e dor relacionados com o enchimento vesical. Ao reduzir a sua liberação, a toxina contribui para a redução da sensação de urgência e da frequência miccional, mesmo nos casos em que o volume vesical não é aumentado de forma significativa. A ação sensorial da toxina ocorre principalmente ao nível dos recetores purinérgicos (P2X3) e dos recetores TRPV1, ambos expressos na mucosa vesical. A BoNT-A reduz a expressão e a sensibilidade destes recetores, o que diminui os estímulos aferentes enviados ao sistema nervoso central durante o enchimento da bexiga. (38)(40)

Dessa forma, o efeito combinado, motor e sensorial, da BoNT-A justifica a sua eficácia em pacientes com bexiga hiperativa, quer em contextos idiopáticos, quer neurogênicos. O resultado clínico é uma bexiga mais "calma", com menos contrações involuntárias e menor percepção de urgência, o que se traduz numa diminuição dos episódios de incontinência e numa melhoria global da qualidade de vida do paciente. Como referido, a duração do efeito é temporária, o que significa que o procedimento pode ser repetido sempre que os sintomas reaparecerem. Esta característica torna o tratamento com BoNT-A uma solução viável a médio prazo (38)(39)(40).

Contudo, como qualquer intervenção terapêutica, também apresenta riscos e limitações. Os principais efeitos adversos incluem a retenção urinária — que em alguns casos pode exigir cateterismo temporário — e o aumento do risco de infeções urinárias. Estudos recentes sublinham a necessidade de uma avaliação criteriosa do perfil do paciente, uma vez que fatores como a idade, o volume pós-miccional e a presença de comorbilidades podem influenciar os resultados e a tolerância ao tratamento (39).

Conclusão: A utilização de toxina botulínica intravesical representa um avanço relevante no tratamento da incontinência urinária, oferecendo uma opção eficaz para pacientes que não obtêm resposta com os tratamentos convencionais. A sua aplicação combina conhecimento farmacológico, técnica clínica especializada e acompanhamento rigoroso, refletindo a importância da articulação entre os diferentes profissionais de saúde. Esta experiência permitiu-me compreender de que forma um medicamento tão associado ao uso estético pode ter um impacto tão positivo na urologia, além de reconhecer o valor da inovação terapêutica na melhoria da qualidade de vida dos doentes.

Atividade 3: Estudo farmacológico da combinação de paclitaxel e trastuzumab no cancro da mama HER2-positivo

Introdução: No meu período de estágio, foi iniciado um novo ciclo de quimioterapia para uma doente diagnosticada com cancro da mama HER2-positivo. O esquema terapêutico instituído consistia na administração de paclitaxel em combinação com trastuzumab, refletindo a atual abordagem terapêutica para este subtipo molecular. Esta situação clínica proporcionou a oportunidade de saber mais sobre o racional farmacológico e científico por detrás da associação destes dois fármacos.

Desenvolvimento: O cancro da mama HER2-positivo constitui um subtipo molecular caracterizado pela amplificação ou sobre expressão do gene ERBB2, que codifica o recetor transmembranar HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2), um membro da família dos recetores tirosina quinase. Esta sobre expressão ocorre em cerca de 15 a 20% dos casos de carcinoma mamário e está associada a um fenótipo biologicamente mais agressivo, com maior taxa de proliferação, recorrência precoce e menor sobrevida, quando comparado com os subtipos luminais (41)(42). O reconhecimento deste perfil levou ao desenvolvimento de terapias alvo-dirigidas que transformaram o prognóstico desta população.

Primeiramente, o paclitaxel é um agente citotóxico pertencente à classe dos taxanos, que atua bloqueando o funcionamento normal dos microtúbulos, estruturas fundamentais para a divisão celular. Mais concretamente, o paclitaxel promove a polimerização e estabilização da tubulina, impedindo a despolimerização necessária para a progressão normal do ciclo celular, ou seja, leva à paragem em G2/M e consequentemente à sua morte por apoptose. Esta ação seletiva sobre células em rápida divisão torna-o eficaz em vários tumores sólidos. Além disso, este fármaco pode aumentar a imunogenicidade tumoral, isto é, facilita o reconhecimento das células cancerígenas e o recrutamento de células efetoras do sistema imunitário, facilitando a sua eliminação (42).

Posteriormente, o trastuzumab surge como uma resposta dirigida contra a sobre-expressão do HER2. Trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado (IgG1) que se liga especificamente ao domínio IV do recetor HER2 e impede que este se una a outros recetores da mesma família (como o HER3), o que bloqueia os sinais que normalmente promovem o crescimento e a multiplicação descontrolada das células tumorais, nomeadamente através da inibição de vias de sinalização intracelular como a PI3K/Akt e MAPK. Para além disso, a parte final do anticorpo (chamada porção Fc) serve como ponto de reconhecimento para células do sistema imunitário, como as células *Natural Killer* (NK), que são então ativadas para destruir as células tumorais através de um mecanismo conhecido como citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC) (43)(44).

De facto, a combinação terapêutica do paclitaxel com o trastuzumab baseia-se no facto de atuarem de forma complementar, o que permite um efeito mais eficaz no combate ao tumor. O paclitaxel interfere com a divisão celular, causando danos nas células tumorais e tornando-as mais vulneráveis. Ao mesmo tempo, esses danos fazem com que a célula se torne mais visível ao sistema imunitário. É aqui que entra o trastuzumab, ao ligar-se ao recetor HER2 na superfície da célula tumoral, este anticorpo atrai células do sistema imunitário como as NK, que reconhecem e destroem a célula através do mecanismo ADCC. Ou seja, o paclitaxel fragiliza a célula e o trastuzumab ajuda o sistema imunitário a eliminá-la com mais eficácia. Para além disso, o bloqueio do recetor HER2 pelo trastuzumab impede que a célula cancerígena ative mecanismos de defesa e resistência ao tratamento com paclitaxel. Esta dupla ação, citotóxica e imunológica, traduz-se numa maior eficácia clínica, com melhores taxas de resposta, maior controlo da progressão da doença e aumento da sobrevivência em doentes com cancro da mama HER2-positivo, como demonstrado por vários estudos clínicos (42)(43)(45).

Finalmente, no caso clínico observado durante o estágio, a escolha deste regime terapêutico revelou-se, na minha perspetiva, clinicamente apropriada. A paciente apresentava um tumor HER2-positivo e o uso da combinação paclitaxel + trastuzumab permitiu beneficiar de um regime eficaz, sem a toxicidade cardíaca associada às antraciclinas. A evidência disponível suporta esta estratégia em casos de menor risco ou em doentes com contraindicação para antraciclinas (46)(47). Esta experiência contribuiu para uma maior compreensão da importância das decisões terapêuticas baseadas em biomarcadores e reforçou o papel fundamental do farmacêutico hospitalar no planeamento e monitorização destas terapias.

Conclusão: A realização desta atividade proporcionou uma aplicação prática dos conhecimentos adquiridos ao longo do estágio, permitindo compreender a complexidade das decisões terapêuticas no contexto do carcinoma da mama HER2-positivo. A utilização da combinação paclitaxel + trastuzumab, num caso real, evidenciou a importância das terapias dirigidas como estratégia eficaz e segura em doentes selecionados, sobretudo quando se pretende evitar esquemas mais agressivos. Esta experiência destacou ainda o papel ativo do farmacêutico hospitalar na individualização do tratamento, reforçando a necessidade de uma abordagem centrada no doente e baseada em evidência científica. Como forma de consolidar este conhecimento e contribuir para a partilha científica, desenvolvi um poster sobre este tema (Anexo 1), integrando a vertente clínica e farmacológica numa perspetiva multidisciplinar.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Prevenção do *herpes zoster*: análise comparativa da eficácia e segurança das vacinas disponíveis e as suas indicações

Introdução

Durante o meu estágio em farmácia comunitária, deparei-me com uma realidade clínica cada vez mais frequente: a procura por vacinas para a prevenção do *herpes zoster* (HZ). Diversos utentes compareceram ao balcão com prescrições médicas, solicitando informações e orientação sobre a vacinação contra essa patologia. Esta procura revelou-se não apenas um reflexo da crescente preocupação com a saúde na meia-idade, mas também um indicativo do impacto clínico e social que esta patologia continua a exercer, especialmente com o envelhecimento da população. Perante esta realidade prática, surgiu o meu interesse em aprofundar o conhecimento científico sobre o HZ, nomeadamente no que respeita à sua prevenção através da vacinação.

O *herpes zoster*, vulgarmente conhecida como “zona”, é uma doença infecciosa causada pela reativação do vírus *varicela zoster* (VVZ), que permanece latente no organismo após um episódio prévio de varicela. Esta reativação tende a ocorrer em fases de declínio da imunidade celular, especialmente em pessoas com mais de 50 anos, o que explica a sua prevalência crescente em populações envelhecidas (48). A doença manifesta-se através de uma erupção cutânea dolorosa, acompanhada de dor intensa e inflamação dos nervos afetados. A complicação mais frequente e debilitante é a neuralgia pós-herpética (NPH), uma condição de dor crónica que pode persistir durante meses ou anos após a resolução das lesões cutâneas (49).

Do ponto de vista da saúde pública, estima-se que até um terço da população possa vir a desenvolver HZ ao longo da vida, sendo a incidência e gravidade maiores com o avanço da idade (50). Neste contexto, torna-se fundamental compreender os mecanismos imunológicos relacionados à reativação do VVZ e à resposta protetora conferida pelas vacinas. Atualmente, estão disponíveis duas vacinas com mecanismos distintos: a Zostavax®, baseada no vírus vivo atenuado, e a Shingrix®, uma vacina recombinante adjuvada. Ambas apresentam eficácias comprovadas, mas com diferenças relevantes quanto ao seu uso, segurança, público-alvo e resposta imunológica. Este trabalho tem como objetivo analisar de forma aprofundada os aspetos virológicos e imunológicos do HZ, as suas manifestações clínicas, e sobretudo comparar cientificamente os mecanismos, eficácia, indicações e limitações das vacinas atualmente aprovadas.

Herpes Zoster (HZ)

● Etiologia

O VVZ pertence à subfamília *Alphaherpesvirinae*, da família *Herpesviridae*, e é responsável por duas entidades clínicas distintas: a varicela (infecção primária) e o HZ (reativação). É um vírus que se encontra envolvido por uma camada lipídica, o envelope, com genoma composto por DNA linear de dupla hélice (~125000 pares de bases), capaz de codificar mais de 70 proteínas, incluindo múltiplas glicoproteínas de envelope, entre elas, a gE e a gB, que facilitam a entrada do vírus nas células e interferem na resposta imunitária do hospedeiro (48)(51)(52).

→ Transmissão e infecção primária

A infecção primária pelo VVZ é adquirida principalmente por via aérea, através da inalação de gotículas respiratórias provenientes de doentes com varicela ou HZ, ou por contacto direto com secreções vesiculares (48)(51). A transmissão é altamente eficiente e ocorre frequentemente em ambientes fechados, como escolas ou lares. Após a entrada pelas vias respiratórias superiores, o vírus replica-se inicialmente no epitélio do trato respiratório e nos gânglios linfáticos, levando à chamada virémia primária (50)(51).

Esta virémia dissemina o vírus para órgãos internos, como o fígado e o baço, onde ocorre nova replicação. Segue-se uma virémia secundária, que leva o vírus à pele e às mucosas, culminando no aparecimento de erupções cutâneas vesiculares características da varicela. O período de incubação da infecção primária varia entre 10 e 21 dias, sendo já passível de ser transmitido 1 a 4 dias antes do aparecimento das lesões cutâneas e até que todas tenham secado (48)(51).

Durante essa fase, o vírus também invade as terminações nervosas sensoriais e é transportado por via retrógrada até aos gânglios da raiz dorsal ou aos gânglios cranianos, onde estabelece latência. Esta capacidade de neuroinvasão precoce é uma característica essencial da patogénese do VVZ (48)(52)(53).

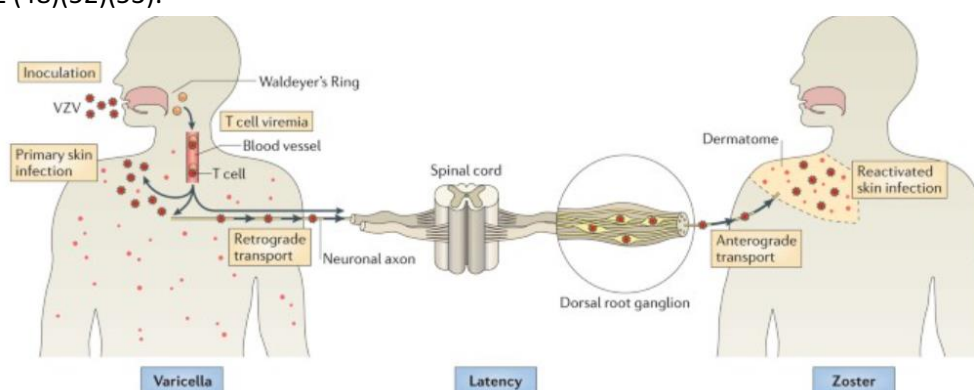


Figura 1: Ciclo de vida e replicação do VVZ. Adaptada de (8).

→ Estabelecimento da latência

Nos neurónios sensoriais, o genoma viral persiste em forma episomal no núcleo celular, sem produzir viriões completos. A expressão genética nesta fase é extremamente restrita: são

produzidos apenas alguns genes, como o ORF63 e o gene associado à latência (VLT), que estão envolvidos na manutenção do estado latente e na capacidade de este escapar à resposta imunológica (51)(52)(53).

A latência é também regulada por mecanismos epigenéticos, como a acetilação das histonas que favorece ou bloqueia a expressão de genes virais, mantendo silenciados os genes associados à replicação lítica (ex: ORF61, ORF62). Esta situação pode durar décadas, sendo controlada pelo sistema imunitário do hospedeiro, especialmente pela imunidade mediada por células T específicas contra o VVZ (52).

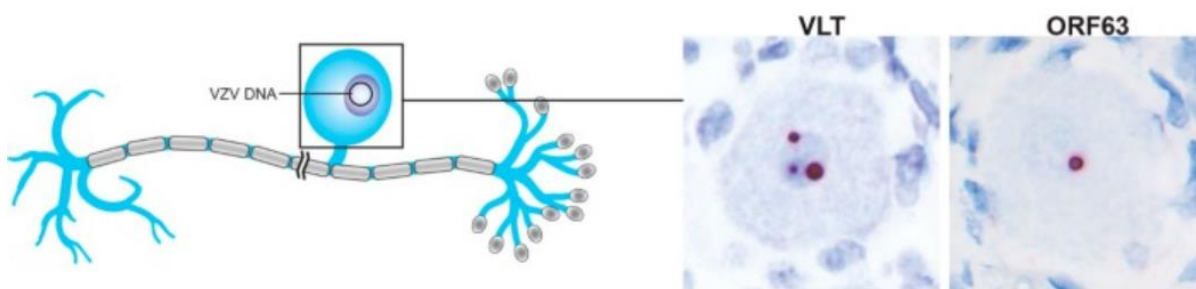


Figura 2: Neurónios sensoriais com infecção latente pelo VVZ. Presença da expressão dos genes VLT e ORF63 (sinal vermelho). Adaptada de (54).

• Patogenicidade

A patogénese da HZ tem início com a reativação do VVZ a partir do estado de latência nos gânglios sensitivos. Essa latência é mantida por mecanismos moleculares complexos, incluindo a supressão da expressão de genes virais reguladores da replicação ativa e a vigilância contínua de linfócitos T de memória específicos ao VVZ. Com o envelhecimento ou imunossupressão, ocorre o declínio dessa vigilância imunológica, permitindo que o vírus escape do controlo imunitário, reative a transcrição de genes virais e reinicie a replicação viral no neurónio infetado (51)(53).

Uma vez reativado, o VVZ replica-se nos corpos celulares neuronais e migra através dos axónios até à epiderme, seguindo a distribuição desde o nervo afetado até ao dermatomo correspondente. A replicação viral no nervo provoca inflamação intensa responsável pela dor neuropática característica da doença. A inflamação estende-se aos tecidos cutâneos, originando a erupção vesicular típica, que aparece em agrupamentos ao longo de um dermatomo, quase sempre unilateral (51)(53).

Importa destacar que, para além das lesões cutâneas, o VVZ pode causar comprometimento de nervos cranianos (como o nervo trigémeo), manifestando-se com otite, paralisia facial ou comprometimento oftálmico (zoster oftálmico) e, em casos raros, pode afetar o SNC levando a encefalite, mielite ou acidente vascular cerebral. Em pacientes imunocomprometidos, a

disseminação viral pode ser extensa e sistêmica, com risco de complicações graves. Já em imunocompetentes, a principal complicação é a NPH caracterizada por dor persistente por mais de 4 a 9 semanas após a cicatrização das lesões cutâneas. Trata-se de uma dor neuropática frequentemente intensa, associada a alodínia e hiperalgesia, resultante de lesões nos nervos periféricos e alterações no SNC. Estudos de neuroimagem revelam mudanças na substância cinzenta e na conectividade funcional de redes cerebrais, sugerindo um desequilíbrio na percepção e regulação da dor (51).

Em resumo, a patogênese da HZ envolve uma complexa interação entre o vírus e o sistema imunológico do hospedeiro, que determina tanto a reativação quanto as manifestações clínicas e complicações associadas. O envelhecimento e a imunossupressão são fatores-chave que facilitam a reativação, perpetuando a replicação viral e desencadeando a inflamação nervosa e cutânea típica da doença.

Prevenção através da vacinação

A vacinação contra o HZ é uma estratégia comprovadamente eficaz para prevenir tanto a doença quanto a NPH, a complicação mais debilitante. Em Portugal, encontram-se duas vacinas disponíveis: a Zostavax® e a Shingrix®.

Embora ainda não figure no Programa Nacional de Vacinação nem existam diretrizes específicas nacionais, a Sociedade Portuguesa de Medicina Interna (SPMI) e a Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar (APMGF) recomendaram formalmente o uso da vacinação em adultos com mais de 50 anos, bem como em adultos entre 18 e 49 anos com comorbilidades ou imunossupressão (55).

A vacinação tem como objetivo principal reforçar a imunidade celular específica contra o vírus, compensando a diminuição da capacidade de vigilância do sistema imunitário com o envelhecimento (imunossenescência) ou com condições clínicas adversas (51)(55).

→ Zostavax®

A vacina Zostavax® foi a primeira vacina aprovada para a prevenção do HZ e da NPH, representando um marco na imunização contra o VVZ em adultos. Trata-se de uma vacina de vírus vivo atenuado, derivada da mesma estirpe Oka/Merck utilizada na vacina infantil contra a varicela, mas formulada com uma carga viral significativamente mais elevada, de modo a estimular a imunidade celular específica em indivíduos com imunossenescência (56)(57).

O princípio imunológico da Zostavax® assenta na exposição do organismo a partículas virais atenuadas, capazes de replicação limitada, mas suficientes para induzir uma resposta imunitária eficaz. Esta replicação controlada mimetiza uma infeção natural subclínica, o que estimula

principalmente a resposta dos linfócitos T CD4+ e CD8+ específicos para o VVZ, além da produção de anticorpos neutralizantes. No entanto, sabe-se que a proteção contra a reativação do VVZ é predominantemente mediada pela imunidade celular, e esta capacidade de resposta imune é progressivamente reduzida com a idade (57). Assim, apesar de eficaz, a Zostavax® apresenta uma eficácia decrescente em faixas etárias mais elevadas, refletindo as limitações em indivíduos imunossenescientes.

Em termos clínicos, os ensaios controlados mostraram que a Zostavax® reduz a incidência do HZ em cerca de 51,3% e a incidência de NPH em 66,5% em adultos com 60 anos ou mais (58). No entanto, a eficácia cai para aproximadamente 37,6% em indivíduos com mais de 70 anos, e continua a declinar com o passar dos anos após a vacinação, indicando uma resposta imunológica menos duradoura do que a desejável (58).

A Zostavax® é administrada por via subcutânea numa dose única e está indicada para adultos com 50 anos ou mais, desde que imunocompetentes. Como se trata de uma vacina com vírus vivo, está contraindicada em indivíduos com imunossupressão moderada a grave, incluindo pessoas com infecção por VIH, em tratamento com quimioterapia, ou sob terapêutica imunossupressora intensiva, como corticoides em altas doses ou biológicos (56)(58).

Os efeitos adversos mais comuns da Zostavax® incluem dor, eritema e edema no local da injeção, febre ligeira e cefaleia. Reações adversas graves são raras, mas casos isolados de HZ disseminada por estirpe vacinal foram relatados em imunodeprimidos inadvertidamente vacinados (56).

Apesar das suas limitações, a introdução da Zostavax® representou uma primeira abordagem eficaz e segura à prevenção da zona, com impacto mensurável na redução da sua incidência e da complicação mais temida, a neuralgia pós-herpética. No entanto, a evolução para vacinas recombinantes como a Shingrix®, mais eficazes e seguras para populações vulneráveis, levou à progressiva substituição da Zostavax® em diversos programas de vacinação.

→ **Shingrix®**

A vacina Shingrix® representa um avanço significativo na prevenção do HZ, distinguindo-se por ser uma vacina recombinante não viva, adjuvada, desenvolvida especificamente para superar as limitações da imunogenicidade observadas na vacina de vírus vivo atenuado, particularmente em indivíduos mais velhos ou imunocomprometidos. Esta vacina é composta por glicoproteína E (gE) do VVZ combinada com um sistema adjuvante potente denominado AS01_B (59)(60).

A glicoproteína E é o principal antígeno de superfície do VVZ, essencial para a replicação viral e a propagação célula a célula. A sua escolha como alvo vacinal baseia-se na sua forte capacidade de induzir uma resposta imune celular específica ao VVZ, considerada essencial para prevenir a

reativação viral latente nos gânglios sensitivos (60)(61). No entanto, a proteína isolada teria uma capacidade imunogénica limitada sem um adjuvante eficaz. Por isso, a vacina é formulada com o AS01_B, um adjuvante lipossomal que contém dois imunopotenciadores: a MLP (3-O-desacil-4'-monofosforil lípidio A) e a QS-21. Estes componentes atuam sinergicamente para estimular a resposta imune inata e adaptativa, promovendo a ativação de células dendríticas, o recrutamento de monócitos e a produção de citocinas pró-inflamatórias, como o IFN- γ (61)(62).

O resultado desse estímulo é uma robusta resposta de linfócitos T CD4+ específicos para a glicoproteína E, além de uma produção sustentada de anticorpos neutralizantes. Essa resposta imunológica é significativamente mais intensa do que a gerada pela vacina de vírus vivo atenuado (Zostavax®), o que se reflete na sua elevada eficácia clínica. Ensaio clínico multicêntrico, como o ZOE-50 e o ZOE-70, demonstraram que a Shingrix® confere uma proteção de cerca de 97,2% contra a HZ em indivíduos com 50 anos ou mais, e 91,3% em indivíduos com mais de 70 anos, mantendo uma eficácia superior a 85% após quatro anos da vacinação (60)(62).

Shingrix® é administrada por via intramuscular em duas doses, com um intervalo de 2 meses entre as administrações. A vacina está indicada para adultos com 50 anos ou mais e também para indivíduos com 18 anos ou mais com risco acrescido de HZ, como imunodeprimidos, transplantados ou portadores de doenças crónicas (59).

Os efeitos adversos mais frequentes da Shingrix® incluem dor no local da injeção, mialgias, febre e fadiga, geralmente de curta duração. Estas reações adversas são reflexo da potente resposta inflamatória induzida pelo adjuvante, sendo consideradas um sinal de eficácia imunológica (59)(61).

→ **Comparação entre as vacinas Zostavax® e Shingrix®**

A comparação entre as vacinas Shingrix® e Zostavax® permite evidenciar a evolução das estratégias de imunização contra a HZ e destaca os avanços científicos na abordagem preventiva da reativação do VVZ. Embora ambas as vacinas tenham como objetivo reduzir a incidência da HZ e da NPH, diferem substancialmente na sua composição, mecanismo imunológico, eficácia e perfil de segurança.

Como já referido, a Zostavax® é uma vacina de vírus vivo atenuado baseada na estirpe Oka/Merck do VVZ. Administra-se numa única dose subcutânea, com carga viral aumentada em relação à vacina da varicela infantil. A sua eficácia é moderada: cerca de 51% na prevenção da HZ em adultos ≥ 60 anos, reduzindo-se significativamente com a idade, especialmente em maiores de 70 anos, nos quais a eficácia desce para cerca de 37% (58). Além disso, a proteção conferida pela Zostavax® declina notoriamente após 4 a 6 anos da administração, ponderando-se a utilização de uma dose de reforço com Shingrix®. A resposta imunitária gerada pela Zostavax® depende da

replicação limitada do vírus atenuado, o que implica uma dependência direta da competência imunológica do hospedeiro. Por isso, esta vacina está contraindicada em imunodeprimidos, incluindo pessoas em quimioterapia, com infecção VIH avançada ou sob tratamento imunossupressor sistémico (58)(63).

Por outro lado, a Shingrix® representa uma nova geração de vacinas com base recombinante, não contendo vírus vivo. É composta por uma glicoproteína E recombinante do VVZ, adjuvada com o potente sistema AS01_B. A administração é intramuscular e requer duas doses, com intervalo de dois meses entre elas. O mecanismo de ação depende da forte estimulação da imunidade celular específica através de apresentação antigénica eficaz mediada pelo adjuvante, promovendo ativação de linfócitos T CD4+ e uma resposta humoral duradoura (61)(63). Estudos clínicos demonstraram que a Shingrix® apresenta uma eficácia de 97,2% em indivíduos com mais de 50 anos, mantendo-se superior a 85% mesmo após quatro anos. Além disso, o seu perfil de eficácia mantém-se elevado mesmo em faixas etárias mais avançadas, o que a torna significativamente mais vantajosa do ponto de vista da proteção prolongada e da equidade vacinal (61).

Posto isto, uma das diferenças mais relevantes entre as duas vacinas está relacionada com a segurança e aplicabilidade em populações vulneráveis. A Zostavax®, por conter vírus vivo atenuado, não é segura para imunocomprometidos, em contraste, a Shingrix®, por não conter vírus vivo, pode ser administrada em indivíduos com imunodepressão moderada ou grave, o que inclui doentes oncológicos, transplantados, portadores de VIH e utilizadores crónicos de imunossupressores. Esta indicação é particularmente importante dado que, esses grupos apresentam risco aumentado de reativação do VVZ e complicações mais significativas (63).

Em termos de efeitos adversos, a Zostavax® apresenta um perfil de segurança globalmente favorável, com eventos ligeiros e transitórios como dor no local de injeção, febre e mal-estar. Já a Shingrix® está associada a uma taxa mais elevada de reações locais e sistémicas transitórias (dor, mialgia, febre), que embora desconfortáveis, refletem a forte estimulação imunológica induzida pelo adjuvante. Contudo, estas reações são autolimitadas e não comprometem a segurança da vacina (56)(59)(63).

Do ponto de vista prático, a Zostavax® continua disponível em alguns contextos, mas foi descontinuada em vários países devido à superioridade da Shingrix®. A escolha da vacina deve considerar o estado imunológico do indivíduo, a idade, a tolerância às reações adversas, a disponibilidade local e as políticas nacionais de vacinação.

Conclusão

O HZ representa uma importante preocupação de saúde pública, sobretudo em populações envelhecidas ou imunocomprometidas, devido à elevada incidência e à gravidade das complicações

associadas. A doença, resultante da reativação do VVZ, está fortemente associada à imunossenescência e a condições que comprometem a imunidade celular. Neste contexto, a vacinação surge como a intervenção mais eficaz para prevenir não apenas a infeção, mas também as suas manifestações mais debilitantes.

A análise comparativa das vacinas atualmente disponíveis revela avanços significativos na imunoprevenção do HZ. A vacina Zostavax®, embora pioneira e eficaz em certos grupos, apresenta limitações substanciais, principalmente no que diz respeito à sua eficácia decrescente com a idade e à sua contra-indicação em pessoas imunodeprimidas. Em contraste, a Shingrix®, por ser uma vacina recombinante não viva com adjuvante imunológico, demonstra superioridade inequívoca em termos de eficácia, duração da proteção e abrangência populacional, podendo ser administrada com segurança mesmo em doentes com imunossupressão.

Do ponto de vista clínico e farmacêutico, o conhecimento aprofundado sobre os mecanismos de ação, indicações e limitações de cada vacina é essencial para uma prática fundamentada na evidência. Além disso, a sensibilização da população sobre a importância da vacinação, especialmente após os 50 anos de idade, deve ser reforçada como estratégia de prevenção e redução da carga social e económica da doença.

Em suma, o progresso biotecnológico representado pela Shingrix® redefine o paradigma da prevenção da HZ, oferecendo uma proteção robusta e sustentada. A sua inclusão em programas nacionais de vacinação, bem como o acesso equitativo à vacina, constituem passos fundamentais para o controlo eficaz da doença nas próximas décadas.

Tema 2 – Abordagem farmacológica da atrofia vaginal pós-menopáusica

Introdução:

A menopausa é definida como o ponto da vida da mulher em que cessa permanentemente a menstruação, resultado da perda natural e irreversível da atividade folicular ovariana. Este processo é diagnosticado após 12 meses consecutivos de amenorreia, sem outra causa patológica ou fisiológica identificável (64). Não se trata de uma doença, mas sim de uma fase biológica que marca a transição do período reprodutivo para o não-reprodutivo. Esta transição pode estender-se por vários anos, incluindo a perimenopausa, caracterizada por alterações irregulares do ciclo menstrual e flutuações hormonais acentuadas, seguidas da pós-menopausa, em que os níveis de estrogénios permanecem persistentemente baixos (65).

Apesar de ser um fenómeno fisiológico, a menopausa está frequentemente associada a um conjunto de sintomas físicos, vasomotores, psicológicos e urogenitais, que podem impactar negativamente a qualidade de vida da mulher. As alterações hormonais afetam não só a fertilidade, mas também a densidade óssea, a saúde cardiovascular, a cognição, o humor e o estado da mucosa

genital (66)(67). Além disso, as necessidades e os riscos associados à saúde da mulher nesta fase têm vindo a merecer maior atenção da comunidade científica e médica, sobretudo tendo em conta o aumento da esperança média de vida. Atualmente, muitas mulheres passam mais de um terço da sua vida em pós-menopausa, o que reforça a importância do reconhecimento e tratamento adequado das alterações fisiológicas associadas, como a atrofia vaginal (64)(68).

A atrofia vaginal (AV), atualmente integrada na designação de síndrome geniturinária da menopausa (SGM), é uma consequência direta da diminuição estrogénica que ocorre após a menopausa, afetando negativamente a anatomia e fisiologia da mucosa vaginal. A privação hormonal leva à redução da espessura epitelial, diminuição da vascularização, menor produção de glicogénio e perda de elasticidade dos tecidos, criando um ambiente propício ao desequilíbrio da microbiota vaginal e à elevação do pH local. Estas alterações resultam clinicamente em sintomas como secura, prurido, dispareunia, ardor e infeções urinárias recorrentes, afetando significativamente a qualidade de vida das mulheres pós-menopáusicas (69)(70).

Embora a terapêutica hormonal local com estrogénios seja considerada a abordagem de primeira linha devido à sua eficácia na regeneração da mucosa vaginal e alívio sintomático, a adesão ao tratamento continua limitada por fatores como medo dos efeitos adversos e subvalorização dos sintomas por parte das próprias mulheres e profissionais de saúde (71). Neste contexto, o conhecimento das opções terapêuticas disponíveis e dos mecanismos moleculares envolvidos nos tratamentos é fundamental para a atuação farmacêutica baseada em evidência.

Fisiologia do ciclo reprodutivo feminino e transição menopáusica

→ Fase Reprodutiva (Pré-menopausa)

Durante a fase reprodutiva da mulher, o eixo hipotálamo-hipófise-ovário regula de forma cíclica a secreção hormonal. O hipotálamo liberta a hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH), que estimula a hipófise anterior a produzir FSH (hormona folículo-estimulante) e LH (hormona luteinizante). Estas atuam nos ovários, promovendo o crescimento folicular, a produção de estrogénios e a ovulação (72)(73).

Os estrogénios, sobretudo o 17 β -estradiol (E2), promovem a proliferação do endométrio e atuam por feedback negativo na hipófise, controlando a secreção de FSH e LH. Já a progesterona, secretada após a ovulação pelo corpo lúteo, prepara o útero para uma possível implantação (73).

Dois marcadores hormonais são particularmente relevantes nesta fase: a inibina B e a hormona antimülleriana (AMH). A inibina B é produzida pelas células da granulosa dos folículos em crescimento e exerce feedback negativo direto sobre a FSH. Os seus níveis são elevados na fase folicular precoce (72). A AMH, também secretada pelas células da granulosa, reflete a reserva

folicular total da mulher e permanece relativamente estável durante a idade fértil, servindo como um marcador precoce e sensível da reserva ovária (74).

→ **Perimenopausa**

A perimenopausa é caracterizada por uma transição progressiva da função ovária, marcada por ciclos menstruais irregulares e alterações significativas na produção hormonal. Nesta fase, ocorre uma redução do número e qualidade dos folículos antrais, resultando numa diminuição da secreção de AMH e inibina B (75). A queda da inibina B remove o seu efeito inibitório sobre a FSH, o que leva a um aumento compensatório desta hormona (74).

Apesar de os níveis de estrogénios ainda poderem oscilar, no entanto o padrão é de declínio global do E2, associado a aumento da FSH e, em menor grau, da LH (75). A AMH torna-se muitas vezes indetetável nesta fase, indicando de forma bastante precisa a aproximação da menopausa, ou seja, não deve ser usado como diagnóstico, mas, de certa forma, pode ser usado como prognóstico (74).

Clinicamente, podem surgir sintomas como irregularidades menstruais, afrontamentos, alterações de humor e perturbações do sono, embora nem todas as mulheres os experienciem com a mesma intensidade (75).

→ **Menopausa/Pós-menopausa**

A menopausa é definida como a ausência de menstruação durante 12 meses consecutivos. Nesta fase, a mulher entra em hipoestrogenismo sustentado, com níveis muito baixos de estradiol (E2), FSH persistentemente elevados e cessação completa da produção de AMH e inibina B (67)(74).

A ausência de estrogénios tem um impacto sistémico no organismo feminino. Além das alterações no ciclo menstrual, observa-se um declínio na massa óssea, alterações na composição corporal, maior risco cardiovascular e efeitos significativos a nível urogenital, como a atrofia vaginal e disfunções urinárias (67)(75).

O declínio hormonal contínuo afeta a sensibilidade dos tecidos dependentes de estrogénios, incluindo o cérebro, os vasos sanguíneos, a pele e a mucosa vaginal. Particularmente, a mucosa vaginal, que é altamente estrogénio-dependente, torna-se mais fina, menos vascularizada e menos elástica, predispondo ao desenvolvimento da síndrome geniturinária da menopausa (SGM), onde a atrofia vaginal se destaca como um dos sintomas mais prevalentes e debilitantes. Esta fase está, portanto, associada a sintomas físicos e psicológicos que variam em intensidade e duração, sendo a abordagem clínica e farmacológica essencial para preservar a qualidade de vida (74).

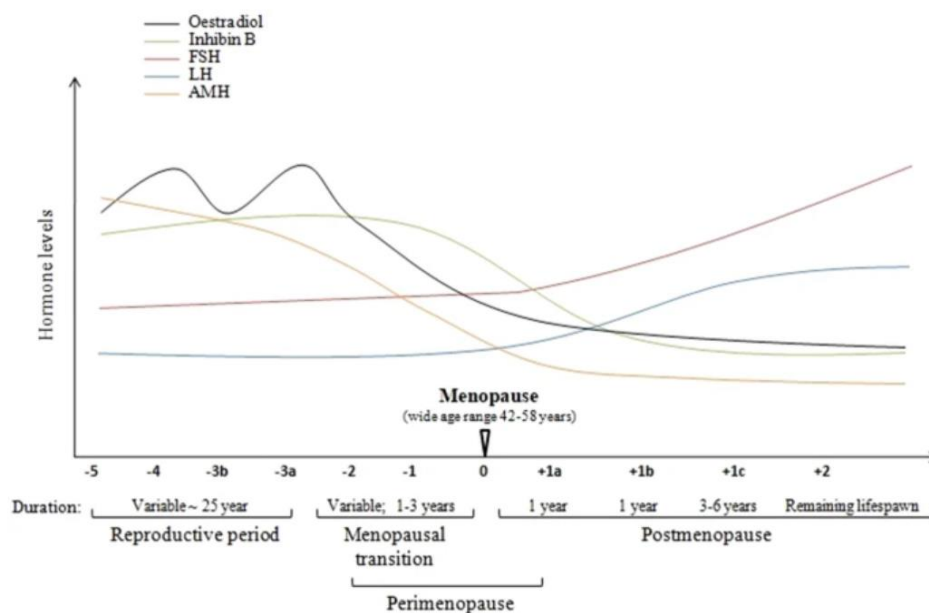


Figura 3: Alterações hormonais durante o período reprodutivo, a perimenopausa e a pós-menopausa.

Adaptada de (73)

Alterações fisiológicas na mulher menopáusica

A menopausa acarreta profundas alterações fisiológicas, sobretudo em tecidos que são altamente dependentes de estrogénios. Entre os sistemas mais afetados encontra-se o trato urogenital, em particular a mucosa vaginal, cuja integridade, elasticidade e lubrificação são reguladas pela ação estrogénica. Com o declínio do 17β -estradiol, observam-se alterações morfológicas e funcionais na vagina: afinamento do epitélio, redução da vascularização, perda de colagénio e de glicogénio, resultando em aumento do pH vaginal e na alteração da flora vaginal, fatores que favorecem a colonização por microrganismos patogénicos e a ocorrência de infeções urinárias (67)(76).

Clinicamente, estas alterações manifestam-se sob a forma de secura vaginal, ardor, prurido, dispareunia (dor durante as relações sexuais) e aumento da incidência de infeções do trato urinário inferior. Tais sintomas, quando persistem e afetam a qualidade de vida, enquadram-se na condição conhecida como SGM, uma terminologia mais abrangente e atualmente preferida ao termo “atrofia vaginal” (76). A SGM inclui alterações na vagina, vulva, uretra e bexiga, reconhecendo a interligação entre sintomas vaginais e urinários e permitindo uma abordagem clínica mais integrada (77)(78).

Enquanto o termo “atrofia vaginal” se refere especificamente às alterações tróficas na mucosa vaginal relacionadas com o hipoestrogenismo, a SGM abrange o conjunto de manifestações urogenitais e seu impacto funcional e sexual (77). Esta diferenciação é relevante tanto para o diagnóstico como para a definição das estratégias terapêuticas, uma vez que nem todos os sintomas respondem exclusivamente à terapia hormonal local. A compreensão desta síndrome e a

sensibilização das mulheres para os seus sintomas são fundamentais, dado que, apesar da elevada prevalência (mais de 50% das mulheres pós-menopáusicas), muitas mulheres não procuram ajuda médica ou farmacêutica devido à vergonha ou desconhecimento (78).

Além das alterações urogenitais, a menopausa provoca uma série de modificações fisiológicas sistémicas, em virtude da baixa concentração de estrogénio prolongada. Entre os sintomas mais prevalentes estão as ondas de calor, sudorese noturna, alterações do humor, perturbações do sono, fadiga e diminuição da libido. Estes sintomas vasomotores afetam até 90% das mulheres menopáusicas, com impacto significativo na qualidade de vida (75). A ausência de estrogénios também afeta o sistema nervoso central, interferindo na regulação da serotonina e dopamina, o que contribui para sintomas depressivos e de ansiedade em muitas mulheres (75)(76)(79).

Adicionalmente, há impacto no sistema cardiovascular, com aumento da rigidez arterial, alterações no perfil lipídico (com elevação do LDL e redução do HDL) e risco aumentado de doença coronária. O sistema esquelético também é afetado, com aceleração da perda de massa óssea e maior risco de osteoporose e fraturas (76).

Atrofia vaginal na pós-menopausa: fundamentos fisiológicos

A AV, um dos pilares da SGM, é consequência direta da privação estrogénica que ocorre com a cessação da função ovárica. Embora já abordado as alterações morfológicas da mucosa vaginal, torna-se essencial compreender os mecanismos fisiológicos e moleculares subjacentes à sua ocorrência, particularmente o papel do 17β -estradiol na manutenção da estrutura e função vaginal.

De facto, em condições fisiológicas normais, a mucosa vaginal apresenta um epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado, com grande espessura, muito vascularizado, elevado conteúdo de glicogénio e microbiota composta essencialmente por *Lactobacillus spp* (68)(80). A homeostase desse ambiente é regulada principalmente pelos estrogénios, cuja ação é mediada por dois tipos principais de recetores nucleares: $RE\alpha$ (recetor de estrogénio alfa) e $RE\beta$ (recetor de estrogénio beta). Estes recetores estão altamente expressos na mucosa vaginal, tecido conjuntivo subjacente, musculatura lisa, vasos sanguíneos, e até no epitélio urotelial da uretra e bexiga (74).

Assim, a ligação do 17β -estradiol a esses recetores desencadeia a formação de um complexo hormona-recetor que migra para o núcleo celular, onde se liga a regiões específicas do DNA chamadas elementos de resposta ao estrogénio (EREs). Este processo ativa a transcrição de genes associados à proliferação epitelial, síntese de colagénio, aumento da produção de glicogénio, manutenção da vascularização e regulação do pH vaginal por via da produção de ácido láctico. O

glicogénio é metabolizado pelos *Lactobacillus* em ácido láctico, essencial para manter um ambiente ácido (pH 3,5–4,5), o qual protege contra infeções por microrganismos patogénicos (68).

No entanto, com a menopausa e o consequente declínio estrogénico, este eixo fisiológico entra em disfunção. A inatividade dos recetores estrogénicos leva à inibição da transcrição dos genes referidos, o que resulta numa redução acentuada da espessura epitelial vaginal, perda da camada de células superficiais e intermediárias, diminuição da síntese de colagénio, degradação da matriz extracelular e diminuição da vascularização. O resultado é uma mucosa mais fina, frágil, menos lubrificada, com menor elasticidade e mais propensa a fissuras, inflamações e infeções (74).

Além disso, alterações na composição da microbiota vaginal, como a perda da dominância dos *Lactobacillus* e aumento do pH, favorecem o crescimento de bactérias oportunistas, reforçando o ciclo inflamatório local. A queda na vascularização e a degeneração do tecido conjuntivo também contribuem para a hipoelasticidade da parede vaginal, e para alterações na função sensorial, exacerbando sintomas como ardor e dor durante o contacto sexual (68).

Em síntese, a atrofia vaginal resulta de uma cascata fisiopatológica iniciada pelo hipoestrogenismo, com impacto direto na arquitetura e função da mucosa vaginal. Esta compreensão é fundamental para justificar a utilização de abordagens terapêuticas dirigidas aos recetores de estrogénio e aos processos celulares por eles mediados.

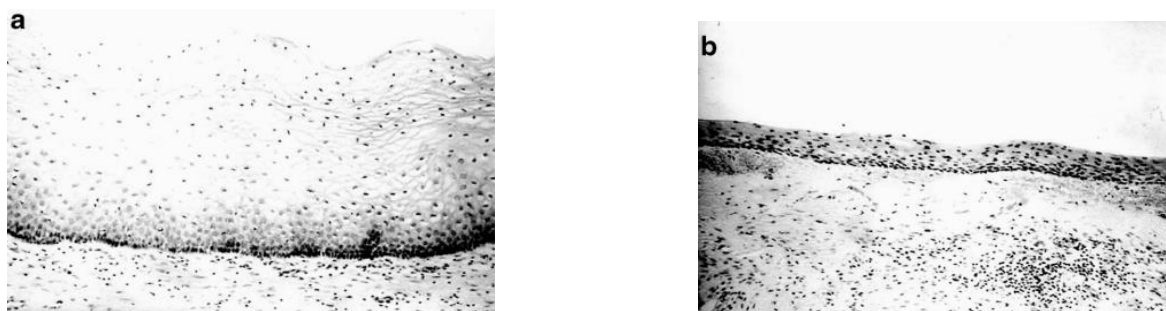


Figura 4: Corte histológico do epitélio vaginal. Adaptada de (76)

- a)** Pré-menopausa: o epitélio rico em estrogénios, multicamadas vascularizadas, e as células superficiais ricas em glicogénio. **b)** Pós-menopausa: atrofia por deficiência de estrogénio com afinamento acentuado do epitélio, menor vascularização e perda de glicogénio.

Tratamentos disponíveis para a atrofia vaginal

O tratamento da AV visa restaurar a integridade da mucosa vaginal, aliviar os sintomas e prevenir complicações associadas, como infeções urinárias e dispareunia.

Com o aprofundamento da compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à deficiência estrogénica, surgiram várias abordagens terapêuticas, adaptadas ao grau de sintomatologia, presença de contraindicações e preferências das pacientes.

- **Terapia hormonal local com estrogénios (THL)**

A THL com estrogénios representa a primeira linha de tratamento para a AV moderada a grave em mulheres pós-menopáusicas, especialmente na presença de sintomas urogenitais como secura vaginal, dispareunia, prurido e infeções urinárias recorrentes (78).

O mecanismo de ação baseia-se na reposição tópica de 17 β -estradiol ou estriol, os principais estrogénios utilizados neste contexto. Após a aplicação direta na mucosa vaginal, os estrogénios ligam-se aos recetores nucleares do estrogénio, RE α e Er β , que promovem a formação de um complexo que migra para o núcleo celular, ativando elementos de resposta ao estrogénio (EREs) no DNA. Como resultado, ocorre a transcrição de genes que codificam proteínas envolvidas na proliferação epitelial, espessamento da mucosa, síntese de colagénio, produção de glicogénio e aumento da vascularização. (74)(76)(79)

Sendo assim, estes processos restauram a integridade funcional da mucosa vaginal, normalizando o pH local e favorecendo a recolonização por *Lactobacillus spp.*, fundamentais para a manutenção de um ambiente ácido e protetor contra infeções, além de que o epitélio se torna mais espesso e elástico traduzindo-se numa melhoria significativa dos sintomas (74)(79).

A absorção sistémica dos estrogénios administrados por via local é mínima, especialmente quando se utilizam doses baixas e formulações com liberação controlada comprimidos vaginais (ex.: Vagifem®) ou cremes vaginais (ex.: Ovestin®) (80)(81). Esta característica torna a terapêutica mais segura do que a via sistémica, sem risco de estimulação endometrial quando utilizada corretamente (74).

No entanto, deve-se ter cautela em mulheres com antecedentes de doenças hormono-dependentes, sendo nestes casos recomendada a avaliação multidisciplinar. Além disso, a adesão ao tratamento depende do esquema posológico, da tolerância local e da educação da utente quanto à utilização correta da medicação (67).

- **Terapêutica hormonal sistémica (THS)**

A terapêutica hormonal sistémica (THS), seja por via oral ou transdérmica, é indicada principalmente para o controlo de sintomas vasomotores (ondas de calor, sudorese noturna) e prevenção da perda óssea em mulheres menopáusicas sintomáticas. Embora o seu uso para a AV isolada não seja a primeira escolha, pode beneficiar mulheres com sintomas urogenitais associados a manifestações sistémicas, quando a via local não é suficiente ou não é bem tolerada (79).

A THS consiste na administração de estrogénios isolados (em mulheres histerectomizadas) ou combinados com progestagénios (em mulheres com útero), com o objetivo de compensar a deficiência hormonal associada à cessação da função ovárica. Os estrogénios utilizados incluem o

estradiol micronizado (oral ou transdérmico) e os estrogénios conjugados equinos (via oral). Os progestagénios mais usados incluem a medroxiprogesterona, a noretisterona e a progesterona micronizada (67)(79).

A via oral implica absorção gastrointestinal e metabolismo hepático de primeira passagem, o que pode interferir no perfil lipídico, aumentar a produção de proteínas hepáticas e, em certos casos, elevar ligeiramente o risco de eventos tromboembólicos. Já a via transdérmica, através de adesivos ou géis, permite uma absorção direta para a circulação sistémica, evitando o metabolismo hepático e reduzindo o impacto no sistema de coagulação. Por isso, é frequentemente preferida em mulheres com maior risco cardiovascular ou metabólico (79).

No que diz respeito à saúde vaginal, os estrogénios sistémicos têm efeito indireto na mucosa vaginal, promovendo algum aumento do espessamento epitelial, vascularização e síntese de glicogénio, embora menos eficaz que a via local para tratar sintomas geniturinários (79)(82).

- **Outros fármacos**

Além da terapêutica hormonal convencional, diversos fármacos têm sido desenvolvidos com o objetivo de fornecer alternativas eficazes e seguras para o tratamento da AV, sobretudo em mulheres com contraindicação à terapia estrogénica ou com preferência por opções sistémicas não tradicionais. Entre estes, destacam-se os moduladores seletivos dos recetores de estrogénio (SERMs), a tibolona e os androgénios locais, como a prasterona (DHEA).

O ospemifeno (Senshio®)(83) é o único SERM aprovado especificamente para o tratamento da dispareunia moderada a grave associada à AV. Atua como agonista parcial dos recetores de estrogénio (RE α e RE β) no epitélio vaginal, promovendo a proliferação e diferenciação celular, aumento da vascularização e produção de glicogénio, efeitos semelhantes aos do estradiol, mas com um perfil tecidual seletivo (79). A sua principal vantagem reside na ausência de atividade estrogénica significativa a nível do endométrio e da mama, o que reduz o risco de estimulação indesejada nesses tecidos. É administrado por via oral (60 mg/dia) e é particularmente útil em mulheres que não desejam terapias locais (70).

A tibolona (Clitax®)(84), por sua vez, é um esteroide sintético com propriedades estrogénicas, progestagénicas e androgénicas. Após administração oral, é metabolizada em compostos que se ligam aos recetores hormonais de forma seletiva. No epitélio vaginal, exerce efeitos estrogénicos que promovem a regeneração da mucosa, enquanto no SNC contribui para o alívio de sintomas vasomotores e para a manutenção da libido (66). Apesar de não ser indicada exclusivamente para a SGM, pode ser uma opção eficaz em mulheres pós-menopáusicas com múltiplos sintomas (vaginais, psicológicos e sexuais), desde que não haja contraindicações à sua administração.

Outro fármaco de interesse crescente é a prasterona (Intrarosa®)(85), uma forma de DHEA (desidroepiandrosterona), óvulos administrados por via vaginal. Trata-se de um precursor esteroide que, ao ser aplicado localmente, é convertido in situ em estrogénios e androgénios ativos, sem elevação significativa dos níveis hormonais plasmáticos. A prasterona melhora o trofismo vaginal, aumenta o número de células epiteliais superficiais e reduz a dispareunia (79). A sua ação local e o perfil de segurança favorável tornam-na uma opção promissora, especialmente em mulheres com risco oncológico.

De facto, a seletividade tecidual, isto é, o facto de atuarem apenas em determinados órgãos ou tipos celulares, é uma propriedade fundamental para garantir eficácia local com segurança sistémica, reduzindo os efeitos adversos.

- **Terapêuticas não-hormonais**

As terapêuticas não hormonais representam uma alternativa essencial para o tratamento da atrofia vaginal, particularmente em mulheres que apresentam contraindicações absolutas ao uso de estrogénios, como é o caso de antecedentes de cancro da mama hormono-dependente, doenças tromboembólicas ou recusa pessoal. Embora não atuem diretamente sobre os recetores hormonais, estas intervenções podem aliviar eficazmente os sintomas locais e melhorar a qualidade de vida das pacientes.

Os lubrificantes vaginais são utilizados pontualmente, sobretudo antes do contacto sexual, e atuam por via mecânica, reduzindo a fricção e a dor associada à secura vaginal e dispareunia. Estão disponíveis em diferentes formulações, no entanto, apesar de proporcionem alívio sintomático imediato não apresentam efeito reparador da mucosa vaginal (82).

Por outro lado, os hidratantes vaginais têm um papel mais prolongado, devendo ser aplicados regularmente (2 a 3 vezes por semana) independentemente da atividade sexual. Estes produtos mantêm a humidade e elasticidade do epitélio, simulando o efeito lubrificante natural da mucosa. Alguns contêm ingredientes como ácido hialurónico ou policarbófilo, que ajudam a estabilizar o pH vaginal e restaurar parcialmente a microbiota, embora sem ação hormonal (82).

Embora não substituam a terapêutica hormonal local nos casos mais severos, as terapias não hormonais são particularmente relevantes no arsenal terapêutico da prática clínica atual.

Novas abordagens: suplementação

A procura por alternativas naturais e a crescente preocupação com os efeitos adversos da terapia hormonal têm impulsionado a investigação sobre suplementos nutricionais e extratos vegetais com potencial atividade estrogénica ou regeneradora da mucosa vaginal. No entanto, a evidência científica sobre estes compostos varia consideravelmente em robustez e qualidade.

Entre os suplementos mais estudados estão as isoflavonas da soja, que são fitoestrogénios com afinidade preferencial pelos recetores RE β . Apesar de possuírem uma atividade estrogénica fraca, alguns estudos indicam melhorias modestas em sintomas como a secura vaginal e a dispareunia, especialmente quando administradas por via oral de forma continuada. No entanto, os resultados são inconsistentes e dependem da biodisponibilidade, que é influenciada pela capacidade de metabolização da microbiota intestinal e pela genética individual (86).

Além disso, também a vitamina E (tocoferol) tem sido investigada pela sua ação antioxidante e potencial efeito regenerador sobre a mucosa. Algumas formulações em óvulos vaginais mostraram benefícios no trofismo local, embora com eficácia inferior à dos estrogénios (86). Outros extratos, como *Cimicifuga racemosa*, linhaça, entre outros, têm sido propostos, mas a evidência clínica permanece limitada e heterogénea.

Importa realçar que, mesmo nos casos em que se observam melhorias sintomáticas, os suplementos não restauram a fisiologia vaginal ao nível histológico, e não substituem os tratamentos farmacológicos convencionais em casos moderados a graves. No entanto, podem ser considerados como coadjuvantes em terapias combinadas, especialmente quando bem tolerados e utilizados sob supervisão profissional (86).

Conclusão

A menopausa representa uma transição fisiológica complexa na vida da mulher, caracterizada por um declínio acentuado da produção ovárica de estrogénios, com impacto direto em múltiplos sistemas orgânicos. Entre os efeitos mais significativos e prevalentes destaca-se a atrofia vaginal, atualmente integrada na síndrome geniturinária da menopausa, cuja origem reside na privação estrogénica e consequente disfunção dos recetores hormonais a nível do epitélio urogenital.

A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à atrofia vaginal, incluindo as alterações histológicas, moleculares e da microbiota, é essencial para fundamentar a escolha terapêutica adequada. A terapêutica hormonal local continua a ser a abordagem de referência, dada a sua eficácia e segurança comprovadas, mas o avanço da farmacologia permitiu o desenvolvimento de opções não hormonais e moléculas seletivas como os SERMs e a prasterona, que expandem as possibilidades de intervenção individualizada.

O papel do farmacêutico, é fulcral na orientação, sensibilização e acompanhamento das mulheres nesta fase da vida. Ao integrar o conhecimento da fisiologia, farmacologia e inovação terapêutica, torna-se possível melhorar a adesão, esclarecer mitos e contribuir significativamente para a preservação da qualidade de vida da mulher menopáusica.

Conclusão global

A realização do estágio curricular permitiu aplicar na prática todos os conhecimentos adquiridos ao longo dos 5 anos de curso, proporcionando contacto direto com a realidade profissional do farmacêutico, tanto em contexto comunitário como hospitalar.

Na componente de farmácia comunitária pude integrar-me nas rotinas diárias da equipa, contactar com utentes e participar ativamente nas diversas vertentes do serviço farmacêutico, desde a logística à dispensa de medicamentos e aconselhamento, fez-me perceber que, o farmacêutico, é um elo vital entre o paciente e o sistema de saúde. Este contacto próximo com a população, em especial com uma comunidade maioritariamente envelhecida e polimedicada, reforçou a importância da comunicação eficaz e da humanização no atendimento farmacêutico.

Já na componente hospitalar, tive oportunidade de conhecer em profundidade o circuito do medicamento num ambiente hospitalar, desde a receção e gestão de *stocks* à validação de prescrições, preparação da medicação individualizada e observação de processos clínicos. A colaboração com outros profissionais de saúde e o contacto com situações clínicas reais permitiram-me desenvolver um raciocínio clínico mais apurado e uma visão global da farmacoterapia em meio hospitalar. Este contacto direto com diferentes realidades permitiu-me compreender a importância do farmacêutico como agente ativo na melhoria da qualidade de vida dos pacientes e no funcionamento eficiente dos serviços de saúde.

Em suma, a elaboração deste relatório de estágio permitiu-me evoluir significativamente, não só a nível profissional, ao aprofundar os meus conhecimentos e competências técnicas, mas também a nível pessoal, ao desenvolver a minha capacidade de comunicação, organização, espírito crítico e responsabilidade.

Bibliografia

- (1) Ordem dos Farmacêuticos. (2015, 29 de abril). *Norma geral sobre o farmacêutico e pessoal de apoio* (OF.C-N002-00) [PDF]. Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/norma_geral_sobre_o_farmaceutico_e_pessoal_de_apoio_90507071765d64139b531b.pdf, acedido a 10 de fevereiro de 2025
- (2) República Portuguesa. (2011, 29 de novembro). *Decreto-Lei n.º 112/2011: Aprova o regime da formação do preço dos medicamentos sujeitos a receita médica e dos medicamentos não sujeitos a receita médica comparticipados* [PDF]. INFARMED I.P. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1071064/083%20G_DL_112_2011_4ALT_Rev.pdf/88d73c58-6fac-4dc7-92ae-9c0427faa44b?version=1.0, acedido a 10 de fevereiro de 2025
- (3) República Portuguesa. (2015, 27 de julho). *Portaria n.º 224/2015: Estabelece o regime jurídico das regras de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde, e define as obrigações de informação aos utentes* [PDF]. INFARMED I.P. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/043-A1A_Port_224_2015_1ALTVF.pdf, acedido a 10 de fevereiro de 2025
- (4) Figueiredo, L. (2018). *MANUAL DE PROCEDIMENTOS DA FARMÁCIA COMUNITÁRIA*. Disponível em: <https://valormed.pt/inst/wp-content/uploads/2023/05/PC1A.01.04-MANUAL-DE-PROCEDIMENTOS-DA-FARMACIA-COMUNITARIA1.pdf>, acedido a 10 de fevereiro de 2025
- (5) República Portuguesa. (1993, 22 de janeiro). *Decreto-Lei n.º 15/93: Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos* (versão consolidada). Infarmed, I.P. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/068-DL_15_93_VF.pdf, acedido a 10 de fevereiro de 2025
- (6) Direção-Geral da Saúde. (2017, 12 de setembro). *Norma de orientação clínica nº 004/2014 (atualizada a 12/09/2017): Colonoscopia Diagnóstica/Terapêutica no Adulto* [PDF]. MGFamiliar. Disponível em: https://www.mgfamiliar.net/wp-content/uploads/NOC_Colonoscopia-2.pdf, acedido a 15 de abril de 2025
- (7) Shahini, E., Sinagra, E., Vitello, A., Ranaldo, R., Contaldo, A., Facciorusso, A., & Maida, M. (2023). Factors affecting the quality of bowel preparation for colonoscopy in hard-to-prepare patients: Evidence from the literature. *World Journal of Gastroenterology*, 29(11), 1685–1707. Disponível em: <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i11.1685>, acedido a 15 de abril de 2025

- (8) Millien, V. O., & Mansour, N. M. (2020). Bowel Preparation for Colonoscopy in 2020: A Look at the Past, Present, and Future. *Current gastroenterology reports*, 22(6), 28. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11894-020-00764-4>, acessado a 15 de abril de 2025
- (9) Hassan, C., East, J., Radaelli, F., Spada, C., Benamouzig, R., Bisschops, R., *et al.* (2019). Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2019. *Endoscopy*, 51(08), 775–794. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/a-0959-0505>, acessado a 15 de abril de 2025
- (10) Ordem dos Farmacêuticos. *Obstipação e o uso de laxantes no adulto*. (2024). Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/obstipacao-e-o-uso-de-laxantes-no-adulto/>, acessado a 15 de abril de 2025
- (11) Goyal, R., Jialal, I., & Singhal, M. (2023). *Type 2 diabetes*. National Center for Biotechnology Information; StatPearls Publishing. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/>, acessado a 8 de julho de 2025
- (12) Shah, M., & Vella, A. (2014). What is type 2 diabetes? *Medicine*, 42(12), 687–691. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2014.09.013>, acessado a 8 de julho de 2025
- (13) Hinnen, D. (2017). Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists for Type 2 Diabetes. *Diabetes Spectrum*, 30(3), 202–210. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/ds16-0026>, acessado a 9 de julho de 2025
- (14) Sharma, D., Verma, S., Vaidya, S., Kalia, K., & Tiwari, V. (2018). Recent updates on GLP-1 agonists: Current advancements & challenges. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 108, 952–962. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.088>, acessado a 9 de julho de 2025
- (15) Long, B., Pelletier, J., Koyfman, A., & Bridwell, R. E. (2024). GLP-1 agonists: A review for emergency clinicians. *The American Journal of Emergency Medicine*, 78, 89–94. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2024.01.010>, acessado a 9 de julho de 2025
- (16) Inoue, H., Tamaki, Y., Kashiwara, Y., Muraki, S., Kakara, M., Hirota, T., & Ieiri, I. (2018). Efficacy of DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogues, and SGLT2 inhibitors as add-ons to metformin monotherapy in T2DM patients: a model-based meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 85(2), 393–402. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bcp.13807>, acessado a 9 de julho de 2025
- (17) Khan, F., Hussain, T., Chaudhry, T. Z., Payal, F., Shehryar, A., Rehman, A., Ramadhan, A., Hayat, M. T., Dabas, M. M., & Khan, M. (2024). Comparing the Efficacy and Long-Term Outcomes of Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors, Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors, Metformin, and Insulin in the Management of Type 2 Diabetes

- Mellitus. *Cureus*. Disponível em: <https://doi.org/10.7759/cureus.74400>, acessado a 8 de julho de 2025
- (18) Bhagavathula, A. S., Vidyasagar, K., & Tesfaye, W. (2021). Efficacy and Safety of Tirzepatide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Phase II/III Trials. *Pharmaceuticals*, 14(10), 991. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ph14100991>, acessado a 9 de julho de 2025
- (19) Abdul-Rahman, T., Roy, P., Ahmed, F. K., Mueller-Gomez, J. L., Sarkar, S., Garg, N., Femi-Lawal, V. O., Wireko, A. A., Thaalibi, H. I., Hashmi, M. U., Dzebu, A. S., Banimusa, S. B., & Sood, A. (2024). The power of three: Retatrutide's role in modern obesity and diabetes therapy. *European Journal of Pharmacology*, 985, 177095. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.177095>, acessado a 8 de julho de 2025
- (20) ScienceDirect. *Myxoma Virus* [Internet]. (2024). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/myxoma-virusEuropean>, acessado a 13 de julho de 2025
- (21) Nobivac Myxo-RHD Plus | European Medicines Agency (EMA). (2019). European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/nobivac-myxo-rhd-plus#overview>, acessado a 13 de julho de 2025
- (22) DGAV. *Estratégia de Controlo Prevenção* [Internet]. Disponível em: <https://www.dgav.pt/wp-content/uploads/2023/07/Mixomatose.pdf>, acessado a 13 de julho de 2025
- (23) World Organisation for Animal Health. *Myxomatosis* [Internet]. WOAH - World Organisation for Animal Health. Disponível em: <https://www.woah.org/en/disease/myxomatosis/>, acessado a 13 de julho de 2025
- (24) HIPRA. (2015). *MIXOHIPRA FSA: Suspensão após reconstituição do liofilizado para coelhos* (FSA-EU-PT-70190-02.0) [PDF]. HIPRA. Disponível em: https://static-web.hipra.com/migrate_files/product_files/MIXOHIPRA%20FSA-EU-PT-70190-02.0.pdf, acessado a 13 de julho de 2025
- (25) MSD Animal Health. (2023). *Nobivac Myxo-RHD PLUS: Resumo das características do medicamento veterinário* [PDF]. MSD Animal Health. Disponível em: <https://www.msd-animal-health.pt/offload-downloads/nobivac-myxo-rhd-plus/>, acessado a 14 de julho de 2025
- (26) European Medicines Agency (EMA). *Resumo das características do medicamento – Nobivac Myxo-RHD PLUS*. (2020). Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/overview/nobivac-myxo-rhd-plus-epar-medicine-overview_pt.pdf, acessado a 14 de julho de 2025

- (27) Santos, Carvalho, C. L., Lopes, C., Henrique Armés, Reemers, S. S., Peleteiro, M. C., Inés Calonge Sanz, Dalton, K. P., Parra, F., & Duarte, M. (2022). Evaluation of Commercial Myxomatosis Vaccines against Recombinant Myxoma Virus (ha-MYXV) in Iberian Hare and Wild Rabbit. *Vaccines*, 10(3), 356–356. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/vaccines10030356>, acessado a 14 de julho de 2025
- (28) HIPRA. *Ficha técnica – MIXOHIPRA H*. (2023). Disponível em: https://static-web.hipra.com/migrate_files/product_files/MIXOHIPRA%20H-EU-PT-73097-06.pdf, acessado a 14 de julho de 2025
- (29) HIPRA. *Yurvac RHD – Vacina contra RHDV1 e RHDV2*. (2023). Disponível em: <https://www.hipra.com/pt/saude-animal/produtos/yurvac-rhd>, acessado a 14 de julho de 2025
- (30) República Portuguesa. (1998, 8 de junho). Portaria n.º 981/98: Execução das medidas de controlo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas. Diário da República, 2.ª série, n.º 131. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070504/Portaria+n.%C2%BA+981-98%2C+de+8+de+Junho/98730b43-704e-49f1-a2ed-338962a58357>, acessado a 28 de maio de 2025
- (31) Elsayed, M., Shafi, A., & Das, P. (2024). *Efficacy and safety of intranasal esketamine in treatment-resistant depression: A systematic review*. *Frontiers in Psychiatry*, 15, 11505277. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.11505277>, acessado a 2 de junho de 2025
- (32) Daly, E. J., Trivedi, M. H., Janik, A., Li, H., Zhang, Y., Li, X., ... & Singh, J. B. (2020). *Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in patients with treatment-resistant depression: A randomized clinical trial*. *JAMA Psychiatry*, 77(3), 259–268. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.3739>, acessado em 2 de junho de 2025
- (33) Kryst, J., Kawalec, P., M\u0119dra, A., & Pilc, A. (2019). *Esketamine for treatment-resistant depression. A review and meta-analysis*. *CNS Drugs*, 33, 119–133. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0519-3>, acessado em 2 de junho de 2025
- (34) Liu, W., Li, H., & Zheng, W. (2023). *Esketamine and its therapeutic potential for treatment-resistant depression: Mechanisms and clinical efficacy*. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 25(6), 429. Disponível em: <https://doi.org/10.3892/etm.2023.11810>, acessado a 3 de junho de 2025

- (35) Yavi, M., & Loo, C. (2020). *Ketamine for depression: Does chirality matter?* *The Journal of Clinical Psychiatry*, 81(3), 20f13505. Disponível em: <https://www.psychiatrist.com/jcp/ketamine-for-depression-does-chirality-matter/>,
acedido a 3 de junho de 2025
- (36) Yi, J., Zhou, Y., & Zhang, L. (2024). Mechanism of Action of Botulinum Neurotoxins: Current Knowledge and Future Directions. *Toxins*, 16(8), 343. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/toxins16080343>,
acedido a 8 de junho de 2025
- (37) Castaneda, D. A., Ramos, K. A., & Gonzalez, C. M. (2025). Update on botulinum toxin use in overactive bladder: Mechanisms, efficacy, and safety. *Current Urology Reports*. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39960111/>,
acedido a 8 de junho de 2025
- (38) Jiang, Y., Zhao, L., & Wu, S. (2024). Botulinum toxin type A reduces sensory receptor expression in bladder afferents: A mechanistic insight into its role in OAB. *Neurourology and Urodynamics*. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36866354/>,
acedido a 8 de junho de 2025
- (39) Yu, W., & Wang, L. (2024). Botulinum Toxin A in Urology: Current Applications and Future Prospects. *Nature Reviews Urology*. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39195753/>,
acedido a 10 de junho de 2025
- (40) Jhang, J. F., & Kuo, H. C. (2022). Recent advances in intravesical botulinum toxin A injections for overactive bladder. *Toxins*, 14(1), 25. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8780360/>,
acedido a 10 de junho de 2025
- (41) Nahta, R., & Esteve, F. J. (2003). HER-2-Targeted Therapy: Lessons Learned and Future Directions. *Clinical Cancer Research*, 9(14), 5078–5084. Disponível em: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/9/14/5078/202286/HER-2-Targeted-TherapyLessons-Learned-and-Future>,
acedido a 30 de junho de 2025
- (42) Abu Samaan, T. M., Samec, M., Liskova, A., Kubatka, P., & Büsselberg, D. (2019). Paclitaxel's Mechanistic and Clinical Effects on Breast Cancer. *Biomolecules*, 9(12), 789. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biom9120789>,
acedido a 30 de junho de 2025
- (43) Maadi, H., Soheilifar, M. H., Choi, W. S., Moshtaghian, A., & Wang, Z. (2021). Trastuzumab Mechanism of Action; 20 Years of Research to Unravel a Dilemma. *Cancers*, 13(14), 3540. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cancers13143540>,
acedido a 30 de junho de 2025
- (44) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group (EBCTCG) (2021). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. *The Lancet. Oncology*, 22(8), 1139–1150. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00288-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00288-6),
acedido a 30 de junho de 2025

- (45) Tolaney, S. M., Guo, H., Pernas, S., Barry, W. T., Dillon, D. A., Ritterhouse, *et al.* (2019). Seven-Year Follow-Up Analysis of Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab Trial for Node-Negative, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 37(22), 1868–1875. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00066>, acessado a 30 de junho de 2025
- (46) Tolaney, S. M., Barry, W. T., Dang, C. T., Yardley, D. A., Moy, B., Marcom, P. K., *et al.* (2015). Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *The New England journal of medicine*, 372(2), 134–141. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406281>, acessado a 30 de junho de 2025
- (47) Romond, E. H., Perez, E. A., Bryant, J., Suman, V. J., Geyer, C. E., Jr, Davidson, N. E., *et al.* (2005). Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *The New England journal of medicine*, 353(16), 1673–1684. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052122>, acessado a 30 de junho de 2025
- (48) *Epidemiology, treatment and prevention of herpes zoster: A comprehensive review.* (2018). Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology. Disponível em: <https://ijdv.com/epidemiology-treatment-and-prevention-of-herpes-zoster-a-comprehensive-review/>, acessado a 28 de abril de 2025
- (49) Heineman, T. C., Cunningham, A., & Levin, M. (2019). Understanding the immunology of Shingrix, a recombinant glycoprotein E adjuvanted herpes zoster vaccine. *Current Opinion in Immunology*, 59, 42–48. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2019.02.009>, acessado a 28 de abril de 2025
- (50) Maltz, F., & Fidler, B. (2019). Shingrix: A New Herpes Zoster Vaccine. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*, 44(7), 406–433. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6590925/>, acessado a 28 de abril de 2025
- (51) Patil, A., Goldust, M., & Wollina, U. (2022). Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management. *Viruses*, 14(2), 192. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/v14020192>, acessado a 29 de abril de 2025
- (52) Arvin, A. M. (1996). Varicella-zoster virus. *Clinical Microbiology Reviews*, 9(3), 361–381. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/cmr.9.3.361>, acessado a 29 de abril de 2025
- (53) Depledge, D. P., Sadaoka, T., & Ouwendijk, W. J. D. (2018). Molecular Aspects of Varicella-Zoster Virus Latency. *Viruses*, 10(7), 349. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/v10070349>, acessado a 29 de abril de 2025

- (54) Zerboni, L., Sen, N., Oliver, S. L., & Arvin, A. M. (2014). Molecular mechanisms of varicella zoster virus pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology*, 12(3), 197–210. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrmicro3215>, acessado a 29 de abril de 2025
- (55) Duque, S., Marinho, A., Almeida, P., Pereira, R. M., & Buzaco, R. (2023). Recomendações para a Vacinação contra o Herpes Zoster: Documento de Consenso da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna e da Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar. *Medicina Interna*, 30(3), 180–191. Disponível em: <https://doi.org/10.24950/rspmi.1886>, acessado a 29 de abril de 2025
- (56) Comissão Europeia. (2016). *Zostavax – Resumo das Características do Medicamento (RCM)*. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160211133884/anx_133884_pt.pdf, acessado a 1 de maio de 2025
- (57) Sullivan, N. L., Eberhardt, C. S., Wieland, A., Vora, K. A., Pulendran, B., & Ahmed, R. (2019). Understanding the immunology of the Zostavax shingles vaccine. *Current Opinion in Immunology*, 59, 25–30. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2019.02.005>, acessado a 1 de maio de 2025
- (58) Keating, G. M. (2016). Shingles (Herpes Zoster) Vaccine (Zostavax®): A Review in the Prevention of Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia. *BioDrugs*, 30(3), 243–254. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40259-016-0180-7>, acessado a 1 de maio de 2025
- (59) Comissão Europeia. (2020). *Shingrix – Resumo das Características do Medicamento (RCM)*. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200324147614/anx_147614_pt.pdf, acessado a 1 de maio de 2025
- (60) Maltz, F., & Fidler, B. (2019). Shingrix: A New Herpes Zoster Vaccine. *P & T: a peer-reviewed journal for formulary management*, 44(7), 406–433. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6590925/>, acessado a 1 de maio de 2025
- (61) Singh, G., Song, S., Choi, E., Lee, P. B., & Nahm, F. S. (2020). Recombinant zoster vaccine (Shingrix®): a new option for the prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *The Korean journal of pain*, 33(3), 201–207. Disponível em: <https://doi.org/10.3344/kjp.2020.33.3.201>, acessado a 1 de maio de 2025
- (62) Heineman, T. C., Cunningham, A., & Levin, M. (2019b). Understanding the immunology of Shingrix, a recombinant glycoprotein E adjuvanted herpes zoster vaccine. *Current Opinion in Immunology*, 59, 42–48. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2019.02.009>, acessado a 1 de maio de 2025
- (63) *Effectiveness of Shingrix versus Zostavax in immunocompromised adults 50 years and older* (n.d.). *UND Scholarly Commons: Nursing Capstones*. University of North Dakota. Disponível

- em: <https://commons.und.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1305&context=nurs-capstones>, acessado a 1 de maio de 2025
- (64) World Health Organization. (2024). *Menopause*. World Health Organization. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/menopause>, acessado a 7 de julho de 2025
- (65) Hamoda, H. (2021). BRITISH MENOPAUSE SOCIETY Tool for clinicians Information for GPs and other health professionals What is the menopause? In *British menopause society*. Disponível em: <https://thebms.org.uk/wp-content/uploads/2023/08/17-BMS-TfC-What-is-the-menopause-AUGUST2023-A.pdf>, acessado a 7 de julho de 2025
- (66) Nelson, H. D. (2008). Menopause. *The Lancet*, 371(9614), 760–770. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)60346-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60346-3), acessado a 8 de julho de 2025
- (67) Santoro, N., Roeca, C., Peters, B. A., & Neal-Perry, G. (2020). The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106(1), 1–15. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa764>, acessado a 8 de julho de 2025
- (68) Lindahl, S. (2014). Reviewing the options for local estrogen treatment of vaginal atrophy. *International Journal of Women's Health*, 307. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/ijwh.s52555>, acessado a 8 de julho de 2025
- (69) Simon, J. A., Lin, V. H., Radovich, C., & Bachmann, G. A. (2009). One-year long-term safety extension study of a low-dose estradiol vaginal cream (0.003%). *Journal of Women's Health*, 18(3), 351–356. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/jwh.2008.1281>, acessado a 8 de julho de 2025
- (70) Lee, A., Kim, T. H., Lee, H. H., Kim, Y. S., Enkhbold, T., Lee, B., Park, Y. J., & Song, K. (2018). Therapeutic Approaches to Atrophic Vaginitis in Postmenopausal Women: A Systematic Review with a Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of menopausal medicine*, 24(1), 1–10. Disponível em: <https://doi.org/10.6118/jmm.2018.24.1.1>, acessado a 11 de julho de 2025
- (71) NHS. Treatment - Menopause [Internet]. NHS. 2019. Disponível em: <https://www.nhs.uk/conditions/menopause/treatment/>, acessado a 11 de julho de 2027
- (72) Reed, B. G., & Carr, B. R. (2018). *The normal menstrual cycle and the control of ovulation*. Nih.gov; MDText.com, Inc. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279054/>, acessado a 11 de julho de 2025

- (73) Turek, J., & Gaşior, Ł. (2023). Estrogen fluctuations during the menopausal transition are a risk factor for depressive disorders. *Pharmacological Reports*, 75. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s43440-022-00444-2>, acessado a 11 de julho de 2025
- (74) Davis, S. R., Pinkerton, J. V., Santoro, N., & Simoncini, T. (2023). Menopause—Biology, consequences, supportive care, and therapeutic options. *Cell*, 186(19). Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.08.016>, acessado a 11 de julho de 2025
- (75) Gatenby, C., & Simpson, P. (2023). Menopause: physiology, definitions, and symptoms. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 38(1), 101855–101855. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2023.101855>, acessado a 11 de julho de 2025
- (76) Sturdee, D. W., & Panay, N. (2010). Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*, 13(6), 509–522. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/13697137.2010.522875>, acessado a 11 de julho de 2025
- (77) Ali, A., Iftikhar, A., Tabassum, M., Imran, R., Muhammad Usama Shaid, Hashmi, M. R., Saad, M., Humayun, M., Imtiaz, S., & Baig, E. (2024). Efficacy and Safety of Intravaginal Estrogen in the Treatment of Atrophic Vaginitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Menopausal Medicine*, 30(2), 88–88. Disponível em: <https://doi.org/10.6118/jmm.23037>, acessado a 11 de julho de 2025
- (78) Bleibel, B., & Nguyen, H. (2020). Vaginal atrophy. StatPearls Publishing. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559297/>, acessado a 17 de julho de 2025
- (79) Peacock, K., Carlson, K., & Ketvertis, K. M. (2023). *Menopause*. Nih.gov; StatPearls Publishing. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507826/>, acessado a 17 de julho de 2025
- (80) Infarmed. (2023). *Vagifem - Resumo das Características do Medicamento (RCM)*. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>, acessado a 17 de julho de 2025
- (81) Infarmed. (2023). *Ovestin - Resumo das Características do Medicamento (RCM)*. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> acessado a 17 de julho de 2025
- (82) Sarmiento, A. C. A., Kamilos, M. F., Costa, A. P. F., Vieira-Baptista, P., Eleutério, J., Jr, & Gonçalves, A. K. (2021). Use of Moisturizers and Lubricants for Vulvovaginal Atrophy. *Frontiers in reproductive health*, 3, 781353. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/frph.2021.781353>, acessado a 17 de julho de 2025

- (83) Infarmed. (2015). *Senshio - Resumo das Características do Medicamento (RCM)*. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/senshio-epar-product-information_pt.pdf, acessado a 17 de julho de 2025
- (84) Infarmed. (2024). *Clitax - Resumo das Características do Medicamento (RCM)*. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>, acessado a 17 de julho de 2025
- (85) Infarmed. (2018). *Intrarosa - Resumo das Características do Medicamento (RCM)*. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/intrarosa-epar-product-information_pt.pdf, acessado a 17 de julho de 2025
- (86) Consenso Nacional sobre MENOPAUSA 2021 [Internet]. Disponível em: <https://spginecologia.pt/wp-content/uploads/2021/10/Consenso-Nacional-Menopausa-2021.pdf>, acessado a 21 de julho de 2025
- (87) Infarmed. (2024). *Klean-Prep - Resumo das Características do Medicamento (RCM)*.
- (88) Infarmed. (2024). *Endofalk - Resumo das Características do Medicamento (RCM)*.
- (89) Infarmed. (2010). *Moviprep - Resumo das Características do Medicamento (RCM)*. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>, acessado a 15 de abril de 2025
- (90) Infarmed. (2017). *Plenvu - Resumo das Características do Medicamento (RCM)*. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>, acessado a 15 de abril de 2025
- (91) Infarmed. (2021). *Clensia - Resumo das Características do Medicamento (RCM)*. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>, acessado a 15 de abril de 2025
- (92) Infarmed. (2023). *Citrafleet - Resumo das Características do Medicamento (RCM)*. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>, acessado a 15 de abril de 2025

Anexos

Anexo 1 - Composição qualitativa dos laxantes utilizados na preparação para colonoscopia

Tipo de Preparação	Produtos Comercializados	Volume Total	Composição Principal	Informação Relevante
PEG de Alto Volume	Klean-Prep®(87)	3 a 4 litros	Macrogol + eletrólitos	Alta eficácia, mas menor tolerabilidade devido ao volume.
	Endofalk®(88)			
PEG de Baixo Volume	Moviprep®(89)	1 a 2 litros + líquidos claros	Macrogol + ácido ascórbico	Melhor aceitação. Geralmente administrado em <i>split-dose</i> .
	Plenvu®(90)		Macrogol + citrato de sódio	
	Clensia®(91)			
Não baseadas em PEG	Citrafleet®(92)	300 mL + líquidos claros	Picossulfato de sódio + citrato de magnésio + ácido cítrico	Baixo volume, no entanto, apresenta risco de distúrbios eletrolíticos. Deve ser utilizado cautelosamente em pacientes com comorbidades.

Anexo 2 – Indicações e aconselhamento dos utentes na preparação para a colonoscopia

O QUE É A COLONOSCOPIA?

- A colonoscopia destaca-se pela sua relevância quer no **diagnóstico** quer na **terapêutica**. Esta técnica oferece uma análise fundamental para a deteção precoce de alterações patológicas no cólon e reto, como pólipos e tumores malignos, sendo **crucial no combate à patologia neoplásica do cólon e reto**, que apresenta elevada incidência e mortalidade em Portugal.
- Consiste na introdução de um **endoscópio** – um tubo flexível equipado com uma câmara – através do ânus, permitindo a **visualização de todo ou quase todo o intestino grosso**.
- Este procedimento é essencial para diagnosticar e tratar diversas patologias, possibilitando a **realização de biópsias e a remoção de pólipos** (polipectomia) quando necessário.
- Tem uma duração que varia entre os **15 a 60 minutos**, dependendo da necessidade de intervenções adicionais.
- O exame pode ser realizado **com ou sem sedação**, sendo que, nos casos em que há sedação, o paciente deve permanecer em recobro por até 2 horas.

RECOMENDAÇÕES GERAIS

A maioria dos medicamentos pode ser tomada até o dia do exame, com o menor volume de água possível, no entanto deve informar-se com o seu médico pois **algumas terapêuticas necessitam de ser suspensas ou substituídas**.

- Se tomar habitualmente **Ferro oral** deve ser interrompido, pelo menos, **5 dias antes do exame**.
- Se toma **anticoagulantes ou antiagregantes**, estes devem ser **ajustados conforme orientação médica**.

PREPARAÇÃO PARA COLONOSCOPIA

ALIMENTAÇÃO

5 DIAS ANTES DO EXAME

PODE COMER/BEBER

Dieta Pobre em Resíduos

- Pão branco
- Queijo
- Carnes magras (frango, peru, coelho)
- Ovos
- Fruta cozida, sem casca e sem sementes (maçã cozida, pêra cozida)
- Legumes cozidos e sem casca (cenoura, abóbora)

DEVE EVITAR COMER/BEBER

- Alimentos integrais** (pão integral, arroz integral, cereais com fibra)
- Vegetais crus** (alface, espinafre, couve, tomate)
- Frutas com casca ou sementes** (uva, kiwi, morangos, figos, framboesas)
- Frutos secos e sementes** (nozes, amêndoas, linhaça, chia)
- Leguminosas** (feijão, grão-de-bico, lentilhas)

NA VÉSPERA DO EXAME

- Deve reforçar a Dieta Pobre em Resíduos ao pequeno almoço e almoço, iniciando logo em seguida uma dieta de líquidos claros.
- ou
- Realizar uma Dieta líquida clara durante todo o dia.

Dieta Líquida Clara

- Água
- Chás claros, sempre coados (chá preto, chá de camomila, chá verde)
- Sumos claros, coados e sem polpa (por exemplo, sumo de maçã)
- Caldo claro coado (caldo de carne ou legumes, desde que transparente e sem pedaços)
- Gelatina translúcida (por exemplo, ananás ou limão)

EVITAR SUMOS E GELATINAS DE COR VERMELHA

PREPARAÇÃO INTESTINAL

UTILIZAÇÃO DO LAXANTE

Se é habitualmente **obstipado**, ou seja, “preso dos intestinos”, deve tomar 1 ou 2 comprimidos de **bisacodilo** (ex: Dulcolax®) nas **duas noites** que antecedem o exame.

Adquirir na sua farmácia a preparação recomendada pelo médico

QUANDO INICIAR A TOMA?

ESQUEMA EM DOSE DIVIDIDA (MAIS RECOMENDADO)

- 1.ª DOSE:** NA TARDE DO DIA ANTERIOR AO EXAME (EX: 17H–18H)
- 2.ª DOSE:** CERCA DE **4 A 6 HORAS ANTES** DO EXAME, NA MANHÃ DO PRÓPRIO DIA

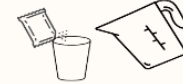
ESQUEMA EM DOSE ÚNICA

AMBAS AS DOSES TOMADAS NA TARDE/NOITE ANTERIOR (EX: 18H E 21H)

USADO APENAS SE A DOSE DA MANHÃ NÃO FOR POSSÍVEL (EX: EXAME MUITO CEDO).

COMO TOMAR?

- Dissolva o conteúdo de cada saqueta conforme indicado na embalagem (geralmente em cerca de 150 ml a 1 L de água, dependendo do produto).



- De seguida, **beba de 1 a 2 copos de água ou de um líquido claro autorizado** (entre 1 a 2L, conforme recomendado) na embalagem) após cada dose.

É RECOMENDADO PERMANECER EM CASA APÓS INICIAR A TOMA, VISTO A EVACUAÇÃO PODE COMEÇAR ENTRE 1 A 3 HORAS DEPOIS.

ASSIM...



NÃO ESQUECER

- A colonoscopia pode ser realizada com ou sem sedação, sendo que, nos casos em que **há sedação**, o paciente deve **permanecer em jejum durante pelo menos 4 horas** (sólidos e líquidos) e permanecer, no final do exame, em **recobro por até 2 horas**.
- Beber água ao longo de toda a preparação** é essencial para não ocorrer desidratação.
- Se **sentir náuseas**, experimente **beber mais devagar** ou com **pequenas pausas**.
- Alerte o seu médico caso tenha **problemas renais, cardíacos, hepáticos ou distúrbios eletrolíticos**.
- Coloque todas as suas dúvidas relativamente à **medicação que faz diariamente** para perceber os **ajustes que devem ser feitos**.

AUTORIA: ÉRICA FONSECA

EM CASO DE DÚVIDA CONTACTE-NOS



RUA CAMILO CARVALHO DA FONSECA, 184,
4610-451, SERNANDE

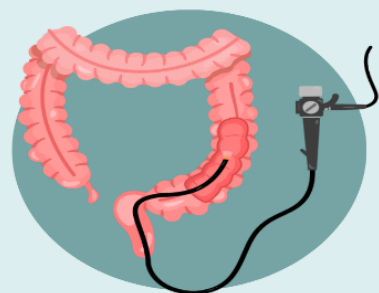
CONTACTO: 255 341 002
EMAIL: FARMHELENAREITAS@GMAIL.COM

FARMÁCIA
HELENA FREITAS



DIREÇÃO TÉCNICA DE:
Helena da Conceição Lopes de Freitas

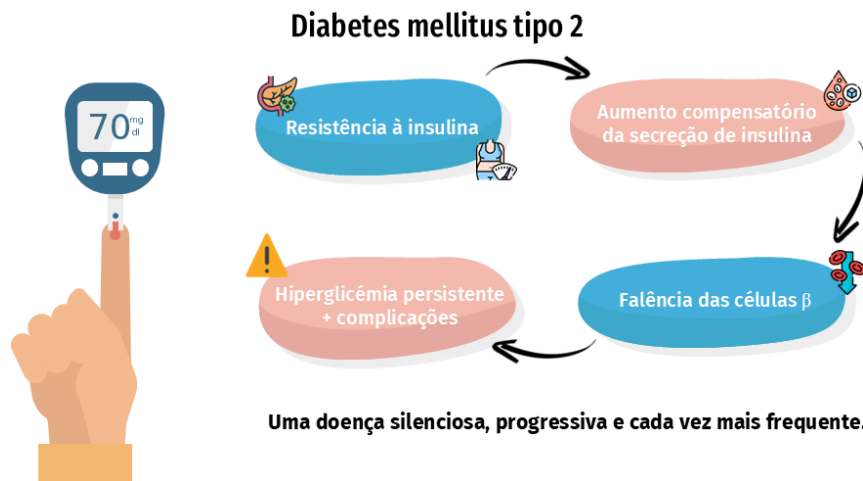
PREPARAÇÃO PARA COLONOSCOPIA





Agonistas do recetor GLP-1 no tratamento da DM2

Da evidência científica à prática na farmácia comunitária



O que são Agonistas do recetor GLP-1?

O que são?

- Análogos da hormona incretina GLP-1.
- Desenvolvidos para resistir à degradação rápida pela DPP-4.
- Prolongam e potenciam os efeitos naturais do GLP-1.

Como atuam?

- 1. Ligação ao recetor GLP-1**
Células β do pâncreas, cérebro e trato gastrointestinal
- 2. Estimulação da secreção de insulina**
Apenas quando a glicemia está elevada (efeito glucose-dependente)
- 3. Inibição da secreção de glucagon**
Reduz a libertação hepática de glicose
- 4. Atraso do esvaziamento gástrico**
Diminui a absorção rápida de glicose → menos picos pós-prandiais
- 5. Aumento da saciedade e redução do apetite**
Atua no hipotálamo → ajuda na perda de peso

Agonistas do GLP-1 disponíveis em Portugal

Substância	Marca(s)	Via	Frequência	Indicações
Dulaglutido	Trulicity®	Subcutânea	1x por semana	DM2
Semaglutido	Ozempic® Rybelsus®	Subcutânea Oral	1x por semana 1x dia	DM2
Liraglutido	*Victoza®	Subcutânea	1x por semana	DM2
Exenatido	*Bydureon®	Subcutânea	1x semana	DM2

*Atualmente descontinuado do mercado.
Serem rateado

Agonistas do GLP-1: Fatores que explicam as diferenças

1. Semi-vida: ⌚

- Os agonistas de curta duração têm uma semi-vida de apenas algumas horas, exigindo **administração frequente**, enquanto os de longa duração têm **modificações estruturais que prolongam a sua ação** (ligação à albumina, resistência à DPP-4 ou formulação de libertação lenta), permitindo administração semanal ou até mensal.

2. Afinidade e permanência no recetor GLP-1: 🧠

- Os fármacos de longa duração **mantêm uma ativação sustentada** do recetor, o que contribui para **efeito contínuo sobre o SNC** (regulação do apetite e saciedade) e maior impacto na perda de peso.

3. Tolerância ao esvaziamento gástrico: 🍽️

- Agonistas de curta duração mantêm **efeito mais constante** sobre o esvaziamento gástrico, já os agonistas de longa duração induzem **tolerância** com o tempo, pelo que o esvaziamento gástrico abranda inicialmente, mas depois adapta-se.

Agonistas GLP-1: O que o farmacêutico precisa de saber

Benefício cardiovascular (CV):

→ Semaglutido, dulaglutido e liraglutido demonstraram redução de eventos CV em ensaios clínicos.

→ Relevante em doentes com risco ou história de doença CV.

Frequência de administração e adesão:

→ Formulações semanais aumentam a comodidade e a adesão.

→ Formulações diárias requerem mais motivação e rotina.

Efeitos adversos gastrointestinais:

→ Náuseas, vômitos e diarreia são comuns, sobretudo no início.

→ A introdução gradual pode minimizar sintomas.

Perda de peso associada:

→ Todos os agonistas promovem redução de peso, com destaque para a semaglutido.

→ Pode ser um critério importante na escolha terapêutica.

Papel do farmacêutico:

→ Educar sobre técnica de administração e importância da adesão.

→ Identificar uso correto (DM2) e monitorizar efeitos adversos.

Disponibilidade Limitada dos Agonistas GLP-1

- **Fármacos como Ozempic® e Trulicity® encontram-se atualmente com fornecimento limitado** nas farmácias comunitárias.
- **A elevada procura, sobretudo off-label para perda de peso, tem contribuído para a escassez** a nível nacional e internacional.
- **O Infarmed e a EMA recomendam priorizar a utilização em doentes com DM2**, a sua indicação terapêutica principal.
“para o tratamento de adultos com diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada com IMC igual ou superior a 35 kg/m², como adjuvante à dieta e exercício, em adição a outros medicamentos para o tratamento da diabetes, para ser utilizado em 2ª e 3ª linhas terapêuticas, conforme já divulgado através das Orientações da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica.”
- **Farmacêuticos têm um papel essencial** na gestão de expectativas dos utentes e na comunicação com médicos e distribuidores.

Comparação com outras terapêuticas antidiabéticas

Classe	HbA1c ↓	Peso	Hipoglicemia	CV/Renal benefício
Metformina	✓✓	Neutro/ ↓	Baixo	Possível benefício
Insulina	✓✓✓	↑	Alto	Limitado/variável
DPP-4i	✓	Neutro	Baixo	Neutro
SGLT-2i	✓✓	↓	Baixo	Sim (CV/renal)
arGLP-1	✓✓✓	↓ ↓	Baixo	Sim (CV/alguns renais)

✓ = efeito baixo | ✓✓ = moderado | ✓✓✓ = elevado
 ↑ = aumento | ↓ = redução | Neutro = sem impacto relevante

Por que razão estão a ganhar destaque clínico

1. Eficácia metabólica superior

- Excelente controlo da glicemia (HbA1c)
- Redução sustentada de peso corporal

2. Benefícios cardiovasculares e renais

- Redução de eventos CV (ex: enfarte, AVC)
- Proteção da função renal

3. Ação sobre o apetite

- Redução da ingestão alimentar via hipotálamo

4. Baixo risco de hipoglicemia

- Ação dependente da glicemia — segura em monoterapia

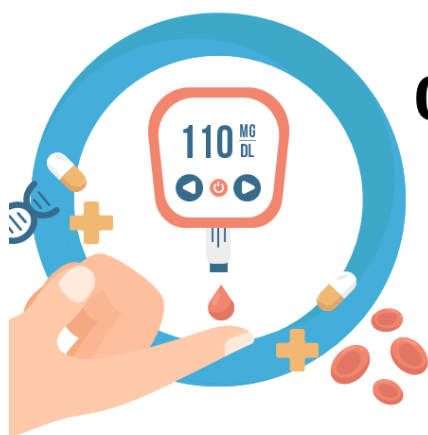
5. Redução da progressão da doença

- Atraso no início da insulinoaterapia
- Preservação funcional das células β

6. Opções convenientes e diversificadas

- Formulações semanais e até orais (semaglutido)
- Melhoria da adesão e aceitação pelos doentes





Obrigada pela vossa atenção!

Érica Fonseca

O Futuro: Terapias combinadas

1. Tirzepatido

- Agonista duplo: **GLP-1 + GIP**
- Resultados promissores na diminuição da HbA1c e perda de peso
- Aprovada para DM2 e investigada para obesidade
- Comercializada como **Mounjaro®**



2. Retatrutido (em investigação)

- Agonista triplo: **GLP-1 + GIP + Glucagon**
- Maior perda de peso (>20%) e melhorias metabólicas
- Atua também no metabolismo lipídico e gasto energético
- Potencial futuro para DM2, obesidade e esteatohepatite não alcoólica



Conclusão



- Os agonistas GLP-1 são terapias inovadoras com benefícios glicémicos e cardiovasculares.
- Estão a tornar-se uma opção de primeira linha e surgem combinações terapêuticas cada vez mais potentes.
- O futuro aponta para uso alargado, mas também exige cautela e acompanhamento responsável.

Educar o utente	Explicar mecanismo, reforçar adesão e titulação gradual
Identificar efeitos adversos	Náuseas, vômitos, perda de apetite — normalmente transitórios
Monitorizar uso correto	Técnica de injeção, conservação, posologia semanal
Avaliar indicação terapêutica	Confirmar se está indicado para DM2 ou apenas para perda de peso
Evitar uso inadequado	Alertar para uso off-label sem supervisão médica
Apoiar a adesão	Esclarecer dúvidas e manter o seguimento regular
Manter-se atualizado	Conhecer novas moléculas, interações e guidelines

Anexo 4 - Combinação Paclitaxel + Trastuzumab no tratamento do cancro da mama HER2-positivo (apresentação na forma de painel)



CONCLUSÃO

A combinação paclitaxel-trastuzumab é uma estratégia terapêutica altamente eficaz no carcinoma da mama HER2-positivo, aliando citotoxicidade e imunomodulação numa abordagem personalizada e dirigida.

1. Nahta R, Esteve FJ. HER-2-Targeted Therapy: Lessons Learned and Future Directions. Clinical Cancer Research [Internet]. 2003 Nov 12;9(14):5078-84. Disponível em: <https://aacrjournals.org/clinccancerres/article/9/14/5078/202286/HER-2-Targeted-Therapy-Lessons-Learned-and-Future>, acessado a 30 de junho de 2025
2. Abu Samaan T, M., Samec, M., Liskova, A., Kubatka, P., & Büchelberg, D. (2019). Paclitaxel's Mechanistic and Clinical Effects on Breast Cancer. Biomolecules, 9(12), 789. <https://doi.org/10.3390/biom9120789>, acessado a 30 de junho de 2025
3. Maadi, H., Sobellifar, M. H., Choi, W. S., Moshaghian, A., & Wang, Z. (2021). Trastuzumab Mechanism of Action: 20 Years of Research to Unravel a Dilemma. Cancers, 13(14), 3540. <https://doi.org/10.3390/cancers13143540>, acessado a 30 de junho de 2025
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group (EBCTCG) (2021). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. The Lancet. Oncology, 22(8), 1139-1150. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00288-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00288-6), acessado a 30 de junho de 2025
5. Tolane, S. M., Guo, H., Perna, et al. (2019). Seven-Year Follow-Up Analysis of Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab Trial for Node-Negative, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 37(22), 1868-1875. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00066>, acessado a 30 de junho de 2020



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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