

**U. PORTO**



FACULDADE DE FARMÁCIA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

# **RELATÓRIO DE ESTÁGIO**

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO  
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**Carlos Daniel Bento da Silva**

**M**

2024-2025

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

# **Relatório de Estágio Curricular**

**Carlos Daniel Bento da Silva**

**Farmácia Maia**

Janeiro 2025 a Julho 2025

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

Orientador: Professora Doutora Margarida Borges

Monitor Farmácia Comunitária: Dr. Luís Miguel Maia Pinto de Castro

Setembro 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, 23 de março de 2025

**Carlos Daniel Bento da Silva**

## Resumo

O presente relatório discrimina aquilo que foi o meu estágio curricular de seis meses para conclusão do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas. Este começa com uma breve contextualização do local de estágio, nomeadamente da Farmácia Maia, uma vez que o estágio foi dedicado na sua totalidade à vertente de farmácia comunitária.

Seguidamente é apresentado de forma detalhada um cronograma com as atividades realizadas na farmácia durante os seis meses de estágio.

Em adição a tudo isto, são depois desenvolvidas cinco atividades e dois temas científicos, os quais foram desencadeados por dúvidas de utentes, pela procura da sensibilização do doente, e pela busca de informação que permitisse realizar atendimentos mais robustos.

A primeira atividade aborda a possibilidade de combater as aftas com sprays nasais e a segunda atividade surge pela possibilidade de usar o tacrolímus tópico para tratar quadros de conjuntivite. A atividade número três tem como intuito dar a conhecer o Eroxon gel, uma novidade no tratamento da disfunção erétil, enquanto que a quarta atividade realça o crescimento das pestanas associado ao uso do latanoprost. Por fim, a quinta e última atividade é sobre o uso de azitromicina como anti-inflamatório.

Neste seguimento, relativamente aos dois temas desenvolvidos, o primeiro debruça-se sobre o possível uso inadequado de metilfenidato em crianças de tenra idade e as consequências que podem resultar neste sentido. O segundo tema, é desenvolvido à volta do Donanemab, um novo fármaco para tratar a doença de Alzheimer, um problema significativo na realidade idosa.

## **Agradecimentos**

Não poderia cruzar a meta deste percurso, sem deixar o meu obrigado:

À minha família, que mesmo longe foi um apoio sempre, e uma base imprescindível para esta realidade que é ser estudante deslocado. Um obrigado especial aos meus pais e à minha avó Mariana que não só permitiram que isto fosse possível como também permitiram que fosse como foi.

Aos meus amigos de longa data, os meus amigos jorgenses, que fizeram parte deste apoio sentido e que fizeram que cada regresso a casa fosse motivo de festa.

À minha namorada, por todo o amor e paciência que tem para me aturar e motivar tanto nos dias bons como nos menos bons. Sem ela, teria sido muito diferente.

À Faculdade de Ciências Agrárias e do Ambiente da Universidade dos Açores e à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, por todo o conhecimento, e mais ainda por todas as amizades e vivências que me permitiram fazer ao longo desta que foi a minha vida académica.

À Professora Doutora Margarida Borges e a toda a equipa da Farmácia Maia, por toda a atenção, disponibilidade e carinho durante estes últimos seis meses, em concreto na realização deste relatório e no respetivo estágio.

Por fim, devo a mim mesmo um grande obrigado, pois apesar da minha postura tranquila e relaxada, estes 5 anos de alegria, distrações, desafios, trabalho, desgaste e muito esforço, também tiveram momentos difíceis, e tempos infelizes, que me obrigaram a crescer e a construir um percurso do qual me sinto verdadeiramente orgulhoso.

## Índice geral

|                                                                               |             |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>Declaração de Integridade .....</b>                                        | <b>ii</b>   |
| <b>Resumo .....</b>                                                           | <b>iii</b>  |
| <b>Agradecimentos .....</b>                                                   | <b>iv</b>   |
| <b>Índice de Figuras .....</b>                                                | <b>vii</b>  |
| <b>Índice de Tabelas.....</b>                                                 | <b>vii</b>  |
| <b>Índice de Anexos .....</b>                                                 | <b>vii</b>  |
| <b>Lista de abreviatura, siglas e acrónimos .....</b>                         | <b>viii</b> |
| <b>Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular.....</b> | <b>1</b>    |
| <b>Secção A – Farmácia Comunitária .....</b>                                  | <b>1</b>    |
| Contextualização do estágio curricular.....                                   | 1           |
| Cronograma e a sua explicação .....                                           | 2           |
| <b>3 – Atividades Desenvolvidas.....</b>                                      | <b>4</b>    |
| Atividade 1: Uso de sprays nasais no tratamento de aftas .....                | 4           |
| Atividade 2: Tacrolímus tópico no tratamento da conjuntivite .....            | 5           |
| Atividade 3: Eroxon, uma alternativa no tratamento da disfunção erétil.....   | 7           |
| Atividade 4: Latanoprost no crescimento das pestanas .....                    | 8           |
| Atividade 5: Uso de azitromicina como anti-inflamatório.....                  | 10          |
| <b>Parte 2 – Temas de Desenvolvimento .....</b>                               | <b>13</b>   |
| Tema 1 – Uso de Metilfenidato em crianças .....                               | 13          |
| Tema 2 – Donanemab no tratamento da doença de Alzheimer .....                 | 24          |
| <b>Conclusão Global.....</b>                                                  | <b>35</b>   |
| <b>Bibliografia.....</b>                                                      | <b>36</b>   |
| <b>Anexos .....</b>                                                           | <b>49</b>   |

## **Índice de Figuras**

|                                                                                                                                                                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 - Análise de TDAH por técnicas de neuroimagem. Azul: aumento do volume da substância cinzenta, (GMV) e hiperativação; Amarelo: diminuição do GMV e conexão funcional; Verde: diminuição do GMV e hiperativação. .... | 14 |
| Figura 2 - Estrutura química do metilfenidato .....                                                                                                                                                                           | 16 |
| Figura 3 - Mecanismo de ação do metilfenidato.....                                                                                                                                                                            | 17 |
| Figura 4 – Atrofia cerebral e deposição de $\beta$ -amiloide na Doença de Alzheimer, obtido por Ressonância Magnética e Tomografia por Emissão de Positrões, respetivamente.....                                              | 25 |

## **Índice de Tabelas**

|                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 - Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio curricular na Farmácia Maia .....     | 2  |
| Tabela 2 – Sintomas considerados no diagnóstico de Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção ..... | 15 |
| Tabela 3 - Formações recebidas na Farmácia Maia durante o estágio curricular.....                          | 59 |

## **Índice de Anexos**

|                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Anexo 1 – Apresentação “Donanemab, uma novidade no tratamento da Doença de Alzheimer” ..... | 49 |
| Formações .....                                                                             | 59 |

## **Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.**

A $\beta$  – Peptídeo Beta-Amiloide

ACh – Acetilcolina

AChE – Acetilcolinesterase

APP – Proteína Precursora Amiloide

AUC – Área Sob a Curva

ARIA – Anomalias Relacionadas com a Imagem da Amiloide

ARIA-E – Anomalias Relacionadas com a Imagem da Amiloide – Edema

ARIA-H – Anomalias Relacionadas com a Imagem da Amiloide – Hemorragias

AVC – Acidente Vascular Cerebral

BHE – Barreira Hematoencefálica

CDK5 – Quinase Dependente de Ciclina 5

CES1A1 – Carboxilesterase 1A1

ChAT – Colina Acetiltransferase

CYP – Família de Enzimas do Citocromo P450

DA – Doença de Alzheimer

DAIP – Doença de Alzheimer de Início Precoce

DAG – Diacilglicerol

DAT – Transportador da Dopamina

DSM-5 – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição

fMRI – Ressonância Magnética Funcional

FDA – Food and Drug Administration

FcRn – Recetor Neonatal para o Fragmento Cristalizável

GM-CSF – Fator Estimulador de Colónias de Granulócitos e Monócitos

GMV – Volume da Substância Cinzenta

GMPc – Monofosfato Cíclico de Guanina

GSK3 $\beta$  – Glicogénio Sintase Quinase 3 beta

GTP – Trifosfato de Guanina

IgG1 – Imunoglobulina G1

iAChE – Inibidores da Acetilcolinesterase

IL-1 – Interleucina 1

IL-2 – Interleucina 2

IL-3 – Interleucina 3  
IL-4 – Interleucina 4  
IL-5 – Interleucina 5  
IL-6 – Interleucina 6  
iPDE5 – Inibidores da Fosfodiesterase tipo 5  
IP3 – Inositol 1,4,5-Trifosfato  
MUC5AC – Mucina 5AC  
NET – Transportador da Noradrenalina  
NFT – Emaranhados Neurofibrilares Intracelulares  
NO – Óxido Nítrico  
PDE5 – Fosfodiesterase tipo 5  
PET – Tomografia por Emissão de Positrões  
PGF2 $\alpha$  – Prostaglandina F2 alfa  
PHDA – Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção  
pGlu3-A $\beta$  ou A $\beta$ pE3 – Peptídeo Beta-Amiloide com Glutamato Cíclico na Posição 3  
PSEN1 – Presenilina 1  
PSEN2 – Presenilina 2  
QEEG – Eletroencefalograma Quantitativo  
Recetores NMDA – Recetores do N-Metil-D-Aspartato  
RM – Ressonância Magnética  
SNC – Sistema Nervoso Central  
SPECT – Tomografia Computorizada por Emissão de Fóton Único  
t<sub>1/2</sub> – Tempo de Semi-Vida  
TC – Tomografia Computorizada  
TGF- $\beta$  – Fator de Crescimento Transformador beta  
TNF- $\alpha$  – Fator de Necrose Tumoral alfa  
IFN- $\gamma$  – Interferão gama

## **Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular**

### **SECÇÃO A – Farmácia Comunitária**

#### **Contextualização do estágio curricular**

O presente estágio teve lugar na Farmácia Maia, localizada na Rua do Campo Alegre, n.º 192, Porto. Uma farmácia acolhedora de pequenas dimensões que dispõe de 4 balcões de atendimento e uma equipa de 5 elementos, 3 farmacêuticos e 2 técnicas de farmácia, que se encontram à disposição dos utentes todos os dias úteis das 8h30 às 17:30h e aos sábados das 9h às 13h. Os farmacêuticos responsáveis pelas atividades exercidas na farmácia foram a diretora técnica, Dra. Maria dos Anjos Adoração Maia, e o Dr. Luís Miguel Maia Castro.

Este estágio decorreu por 6 meses, de janeiro a julho de 2025, sendo que, além de mim, dentro desse período, a farmácia contou com a ajuda de mais dois estagiários. Com algumas exceções, o meu horário teve lugar nos dias úteis das 10:30h às 18:30h, contabilizando 35 horas semanais.

Tendo em conta a sua localização em zona movimentada e próxima a locais de referência como hotéis, restaurantes e faculdades, a Farmácia Maia responde quer às necessidades dos seus utentes habituais, nomeadamente os residentes próximos à farmácia, bem como a utentes variados, como trabalhadores, estudantes e turistas de diversas nacionalidades.

Nesta farmácia os utentes podem usufruir de variados serviços tais como, a medição de parâmetros bioquímicos como os níveis de colesterol, triglicerídeos e glicose no sangue; medição da pressão arterial; recolha de resíduos de medicamentos e medicamentos sem uso para o Valormed; recolha de radiografias; administração de vacinas e injetáveis; consultas de nutrição, uma vez por semana, realizadas por uma nutricionista externa que se desloca à farmácia; e troca de seringas pelo Programa de Troca de Seringas para a prevenção da transmissão de doenças associadas ao consumo de drogas injetáveis.

### Cronograma e sua explicação

Na tabela abaixo estão descritas, segundo uma cronologia mensal as atividades desenvolvidas ao longo dos 6 meses de estágio na Farmácia Maia.

Tabela 1 - Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio curricular na Farmácia Maia

| Atividade/Mês                                         | Janeiro | Fevereiro | Março | Abril | Maio | Junho | Julho |
|-------------------------------------------------------|---------|-----------|-------|-------|------|-------|-------|
| Receção e armazenamento de encomendas                 | x       | x         | x     | x     | x    | x     | x     |
| Gestão de reservas                                    | x       | x         | x     | x     | x    | x     | x     |
| Reposição de produtos                                 | x       | x         | x     | x     | x    | x     | x     |
| Registo de temperaturas                               |         | x         | x     | x     | x    | x     | x     |
| Prazos de validade e organização espacial             | x       | x         | x     | x     | x    | x     | x     |
| Troca de seringas                                     |         | x         | x     | x     | x    | x     | x     |
| Devoluções a fornecedores e recolha Valormed          |         | x         | x     | x     | x    | x     | x     |
| Observação de atendimentos                            | x       | x         | x     |       |      |       |       |
| Atendimento telefónico                                |         | x         | x     | x     | x    | x     | x     |
| Atendimento com supervisão                            |         | x         | x     |       |      |       |       |
| Atendimento Autónomo                                  |         |           | x     | x     | x    | x     | x     |
| Determinação de parâmetros fisiológicos e bioquímicos |         | x         | x     | x     | x    | x     | x     |
| Conferência de receituário                            |         | x         | x     | x     | x    | x     | x     |
| Gestão de stocks                                      |         | x         | x     | x     | x    | x     | x     |
| Realização de formações                               | x       | x         |       | x     | x    | x     | x     |

O meu primeiro mês de estágio foi dedicado ao trabalho de *backoffice*, nomeadamente receção e armazenamento de encomendas, seguindo sempre o método *First in First Out*, reposição de produtos e gestão de reservas. Além disso, desempenhei também tarefas como: gestão de stocks, gestão de validade, correção de localizações e organização de gavetas. Todas as atividades desenvolvidas, permitiram-me adquirir uma maior noção da organização e localização espacial, e até do stock dos medicamentos disponíveis na farmácia. Durante este primeiro mês pude também explorar e consequentemente aprender muitas funções do sistema informático disponível na farmácia: “4DigitalCare”. Por fim, durante este mês inicial tive também a oportunidade de assistir a diversos atendimentos, os quais me permitiram arrecadar alguma preparação prévia, para os atendimentos autónomos.

Já no segundo mês, sempre sob supervisão do meu monitor, pude realizar atendimentos ao público, onde tive a oportunidade de dispensar e aconselhar, por meio de receitas eletrónicas e manuais, tanto medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) como medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), medicamentos de uso veterinário, dispositivos médicos, produtos de higiene e cosmética, suplementação, troca de seringas e ainda a determinação dos parâmetros fisiológicos e bioquímicos.

Além disto, passei a realizar também, novas tarefas a nível de *backoffice* como: gestão de preços, registo de temperaturas, atendimento de telefonemas, regularizações, verificação de receituário, faturação e devoluções. As devoluções são uma área abrangente que recebeu especial atenção, uma vez que podem ocorrer por várias razões: recolhas de lote, fins de validade, danos nos produtos, erros de pedido e ainda pelo *valormed* (recolha de medicamentos fora de uso para sua correta eliminação e reciclagem), sendo que cada um destes casos apresenta uma forma de devolução diferente.

A partir do meu terceiro mês de estágio, continuei a desempenhar as mesmas funções, mas já com um grau de autonomia muito maior, realçando aqui os atendimentos autónomos, nos quais recorri à ajuda dos meus colegas sempre que necessário.

Por fim, falta mencionar que ao longo de todo o estágio, tive também oportunidade de arrecadar um vasto grau de conhecimento por meio de formações presenciais e *online*.

### **3 - Atividades Desenvolvidas**

#### **Atividade 1: Uso de Sprays Nasais no Tratamento de Aftas**

##### **Contextualização**

Esta atividade surge em consequência de um atendimento, no qual, enquanto estava a apresentar as alternativas disponíveis na farmácia para tratar uma afta, sou surpreendido com: “Não tem aquele spray do nariz que também é bom para as aftas?”

##### **Desenvolvimento**

Aftas ou úlceras aftosas são pequenas lesões abertas, normalmente redondas e de tamanhos variados, esbranquiçadas com contornos vermelhos que aparecem na mucosa oral, palato mole, língua, lábio e raramente na garganta.<sup>[1][2]</sup>

Embora não se conheça a causa exata, estas podem ser associadas a fatores como: sensibilidade a alimentos, deficiências nutricionais (défice em ferro e vitamina B12), stress, alterações hormonais, traumas físicos na mucosa, problemas no sistema imunológico e predisposição genética. Alguns fármacos como os anti-inflamatórios não esteroides, podem também estar na origem de estomatite aftosa.<sup>[3][4]</sup> Apesar de na maioria das situações, nem sempre é necessário recorrer a qualquer tratamento, existe sempre uma preocupação em acelerar a cicatrização das aftas, uma vez que acaba por ser uma condição desconfortável e dolorosa.

Para tratar esta condição pode-se recorrer a antissépticos, como a clorhexidina a 0,2% (gel ou colutório), anti-inflamatórios não-esteroides tópicos como a benzidamina (spray ou colutório), anestésicos locais, como a benzocaína e lidocaína, e ainda o ácido hialurónico como analgésico e cicatrizante (gel, spray ou colutório). Este tratamento pode e deve ser reforçado com uma higiene oral adequada, bochecho com soluções salinas, evitar alimentos quentes e picantes e aplicar gelo na zona afetada.<sup>[3]</sup>

A aplicação de corticoides nasais, como a mometasona furoato ou a budesonida, diretamente sobre a afta promove um efeito anti-inflamatório local, acelerando a cicatrização e evitando a progressão da lesão. Esse efeito deve-se à inibição da transcrição de genes que codificam para citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), estimulação da síntese de proteínas anti-inflamatórias, como a lipocortina-1, redução da migração de

leucócitos e diminuição da vasodilatação, que ocorre por meio da ligação aos recetores glicocorticoides intracelulares.<sup>[5]</sup>

### **Conclusão**

Em suma, reforça-se que as aftas são condições autolimitadas que não tendem a necessitar de tratamento. No entanto, em situações mais severas nas quais se torna necessário escolher um tratamento a seguir, o uso off-label dos corticoides nasais em spray apresenta-se como mais uma alternativa, que deve ser aplicada logo quando a afta surge, uma vez que estes tendem a perder a sua eficácia com aftas de maiores dimensões.

## **Atividade 2: Tacrolímus Tópico no Tratamento da Conjuntivite**

### **Contextualização**

Uma utente deslocou-se à farmácia com intenção de adquirir tacrolímus tópico, e no decorrer do atendimento esta referiu que o mesmo seria para aplicar nos olhos com o objetivo de tratar uma conjuntivite. Surpreso com esta afirmação, senti a obrigação de reunir informação sobre a mesma.

### **Desenvolvimento**

A conjuntivite é uma inflamação da conjuntiva bulbar (membrana que reveste a esclera) e/ou palpebral. Esta condição pode estender-se por norma entre uma semana a 15 dias, podendo variar com o agente causador: a conjuntivite viral, é altamente contagiosa, frequentemente provocada por um adenovírus e pode durar até três semanas,<sup>[6]</sup> a conjuntivite bacteriana, é caracterizada por secreção mucopurulenta e colagem das pálpebras,<sup>[7]</sup> a conjuntivite alérgica, ao contrário das anteriores não é contagiosa, e é resultado de uma reação de hipersensibilidade a alérgenos ambientais.<sup>[8]</sup> Por fim, a conjuntivite irritativa, tal como a conjuntivite alérgica, não é contagiosa e resulta da exposição a agentes externos, como a poluição atmosférica, cosméticos e lentes de contacto, que podem provocar uma lesão direta no epitélio conjuntival.

Hiperemia conjuntival, prurido, lacrimejamento e fotofobia são os principais sintomas, no entanto, em casos mais raros, quando de uma inflamação mais intensa pode-se também verificar edema ao redor da córnea (quemose), pálpebras tumefactas e dor ocular.<sup>[9][10]</sup>

O tacrolímus tópico é principalmente utilizado em adultos e crianças com mais de 2 anos de idade, para tratar dermatite atópica moderada a grave.<sup>[11]</sup> No entanto, também se recorre a este fármaco em situações de lupus, eczema, psoríase e vitiligo.<sup>[12]</sup> Por norma não é a primeira linha de tratamento, mas sim, utilizado quando se verificam intolerâncias às terapêuticas convencionais, ou quando estas não mostram a eficácia prevista.

Quando ligado à proteína de ligação, FKBP12, uma imunofilina citoplasmática específica, o tacrolímus promove a formação de um complexo responsável por inibir a calcineurina.<sup>[13][14]</sup> Com esta inibição impede a transdução de sinais dependentes dos níveis de cálcio, nas células T, e consequentemente a transcrição e síntese das interleucinas IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 e outras citocinas pró-inflamatórias, como GM-CSF, TNF-  $\alpha$  e IFN- $\gamma$ .<sup>[15]</sup>

A ceratoconjuntivite primaveril (CVP) é uma forma severa de conjuntivite alérgica, usualmente bilateral e muitas vezes sazonal, que se caracteriza pela inflamação crónica e recorrente da superfície ocular mais comumente em climas quentes e secos. <sup>[16][17][18]</sup>

Estudos recentes demonstraram que o tacrolímus tópico, em concentrações de 0,03% a 0,1%, é eficaz na redução significativa dos sintomas,<sup>[19]</sup> nomeadamente prurido, lacrimejamento, fotofobia, hiperemia conjuntival, ceratite (inflamação da córnea) e papilas gigantes em quadros de conjuntivite alérgica grave.<sup>[20][21][22]</sup>

O efeito adverso mais comum deste uso do tacrolímus é a sensação de ardência ocular, que tende a melhorar com o tempo e que não interfere de forma significativa com a adesão ao tratamento.<sup>[20][22][23]</sup>

## **Conclusão**

O uso off-label do tacrolímus tópico é por norma bem tolerado a nível ocular, e não está associado ao aumento da pressão intraocular e ao risco de catarata, que se verifica com o uso prolongado de corticosteroides. Desta forma, este fármaco é considerado uma opção segura e eficaz em alternativa ao tratamento tradicional com corticosteroides, especialmente quando estes não são bem tolerados, ou quando não são atingidos os resultados esperados.

### **Atividade 3: Eroxon uma Alternativa no Tratamento da Disfunção Erétil**

#### **Contextualização**

Durante o estágio, foram várias as vezes que atendi utentes do sexo masculino de variadas idades que procuravam adquirir medicamentos para tratar a disfunção erétil. Estes medicamentos são sujeitos à receita médica, e a única alternativa disponível de venda livre corresponde ao gel eroxon. Senti assim, a necessidade de saber um pouco mais sobre este produto de forma a conseguir fazer um melhor aconselhamento durante os atendimentos com esta procura.

#### **Desenvolvimento**

Define-se como disfunção erétil a incapacidade de obter e/ou manter uma ereção peniana. Este distúrbio sexual masculino pode persistir por diferentes motivos, dos quais se destacam problemas vasculares, psicológicos, hormonais e farmacológicos.<sup>[24]</sup>

Como primeira linha de tratamento para esta condição destaca-se o grupo de fármacos como o sildenafil, o tadalafil e o vardenafil. Estes fármacos atuam por inibição da enzima fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), enzima esta que é responsável por encerrar a ereção, por meio da degradação do GMPc. Estes inibidores da fosfodiesterases tipo 5 (iPDE5) promovem a libertação de óxido nítrico (NO) nos corpos cavernosos do pénis, e isso vai levar à ativação da enzima guanilato ciclease que converte GTP (guanosina trifosfato) em GMPc (guanosina monofosfato cíclico). O GMPc ao relaxar o músculo liso dos corpos cavernosos, promove um aumento do fluxo sanguíneo e condiciona o retorno venoso, resultando numa ereção mais longa.<sup>[25][26][27]</sup>

O eroxon gel, apresenta-se como uma alternativa menos invasiva para o tratamento desta condição, isto porque é o primeiro tratamento no mercado aplicado diretamente no órgão sexual masculino. Este tratamento tópico, suscetível de uma estimulação sexual, promete uma fácil utilização e um resultado rápido (em até 10 minutos), quando comparado com as terapias convencionais.<sup>[28][29]</sup>

O trinitrato de glicerina ou nitroglicerina, é o componente associado à ereção. Por ser um potente vasodilatador, este promove um relaxamento sobre os vasos sanguíneos, que resulta numa maior afluência de sangue para o pénis, que, acrescida de uma sensação

térmica alternada frio/calor, ajuda a ter uma ereção. É importante ter presente que a resposta ao tratamento com eroxon pode variar de indivíduo para indivíduo, sendo que o número de tentativas necessárias até atingir o efeito desejado é um fator que também pode variar. <sup>[29][30]</sup>

Apesar de bem tolerado, o uso deste gel também pode estar associado a efeitos adversos mínimos, como sensação de ardor no pênis e dores de cabeça. Em cenários mais raros podem também surgir irritações cutâneas, sendo que nestes casos se deve interromper de imediato o uso do gel. <sup>[29]</sup>

Pode ser utilizado por homens maiores de 18 anos, exceto quando estes apresentarem alergias a algum dos constituintes; estão aconselhados a não ter práticas sexuais; apresentem alguma má formação peniana; ou ainda em casos de dano na pele do pênis. Relativamente ao modo de aplicação, o eroxon apresenta-se em tubos unidos cujo conteúdo deve ser aplicado sobre a cabeça do pênis, seguido de massagem suave até completa absorção do gel. <sup>[29]</sup>

## **Conclusão**

A disfunção erétil é um problema de escala mundial, que afeta a qualidade de vida de muitos homens, sendo o Eronox Gel um produto inovador no mercado que acarreta algumas vantagens no tratamento desta condição. Esta alternativa às terapêuticas farmacológicas convencionais apresenta um elevado perfil de segurança e uma redução dos riscos cardiovasculares associados a este tipo de tratamentos, que, em adição à sua aplicação tópica, promovem uma maior adesão à terapêutica.

Esta abordagem não sistémica apresenta-se assim como uma alternativa segura e não sujeita à receita médica para homens que procurem melhorar o seu desempenho sexual.

## **Atividade 4: Latanoprost no Crescimento das Pestanas**

### **Contextualização**

Esta atividade surge como consequência de um atendimento no qual, se efetuou a dispensa de um colírio, nomeadamente o latanoprost a 0,05 mg/ml. A utente informou-me que o

uso deste se destinava ao “crescimento das pestanas”, informação esta, que eu desconhecia, despertando assim o meu interesse em realizar esta pesquisa.

## **Desenvolvimento**

As pestanas apresentam um ciclo de vida composto por três fases, uma inicial, a fase anagénica, (a fase de crescimento), durante a qual os queratinócitos da matriz celular estão ativos. De seguida, a fase catagénica ou fase de regressão, que se caracteriza pelo cessamento do crescimento da pestana, na qual ocorre uma diminuição gradual do folículo capilar. E por último, a fase telogénica, ou fase de repouso, que é a fase mais longa, na qual o folículo se encontra inativo e fixo até que ocorra a sua queda e eventual substituição por um novo pelo.<sup>[31][32]</sup>

O latanoprost, um análogo sintético da prostaglandina F2 $\alpha$  (PGF2 $\alpha$ ), é um fármaco aplicado a nível tópico para tratar o glaucoma de ângulo aberto e a hipertensão ocular. O mecanismo de ação deste fármaco passa por aumentar a drenagem do humor aquoso, bem como diminuir a resistência ao mesmo.<sup>[33][34][35][37]</sup>

Este agonista seletivo dos recetores F2 $\alpha$  das prostaglandinas tem como principais efeitos secundários, hiperemia conjuntival, escurecimento da zona palpebral, hipertricose e pigmentação de íris, sendo este o único efeito adverso não reversível com a suspensão do tratamento.<sup>[33][36][37]</sup>

Ao se ligar aos receptores FP das prostaglandinas presentes nos folículos capilares no contorno ocular,<sup>[38]</sup> o latanoprost promove a ativação da proteína G, o que consequentemente vai levar à ativação da enzima fosfolipase C beta, e posteriormente ao aumento dos níveis de Inositol 1,4,5-Trifosfato (IP3) e Diacilglicerol (DAG) (moléculas de sinalização). Estas serão responsáveis por libertar o cálcio intracelular e ativar a proteína quinase C, respetivamente. Isto vai resultar na passagem da fase de repouso (fase telogénica) para a fase ativa (fase anagénica),<sup>[39]</sup> por ativação das células-tronco do folículo piloso, promovendo um aumento da densidade, espessura e comprimento das pestanas.<sup>[40][41][42]</sup>

Vários estudos comprovam o crescimento significativo e bem tolerado das pestanas logo após o primeiro mês de tratamento com latanoprost. Crescimento este que apesar de ser proporcional ao tempo de utilização, se perde quando o uso de latanoprost é interrompido.

Estes estudos também mostraram que a pressão intraocular se manteve na faixa fisiológica durante todo o estudo, levando a concluir que se trata de uma opção de tratamento segura para o utente.<sup>[43][44][45]</sup>

## **Conclusão**

Embora por vezes esquecidas as funções das pestanas, nomeadamente, a sua função de barreira contra a entrada de pequenas partículas nos olhos, a retenção da humidade ocular e a proteção da entrada de luz direta no olho, são de extrema importância. No entanto, a questão estética predomina, nomeadamente a importante preocupação em manter as pestanas volumosas e saudáveis, principalmente pela população feminina.

Apesar dos estudos já realizados, existe ainda uma lacuna no conhecimento sobre este uso *off-label* do latanoprost, principalmente sobre a duração que deve ter este tipo de tratamento. No entanto, está comprovado que este uso promove um crescimento seguro das pestanas, levando alguns utentes a recorrer a esta alternativa.

## **Atividade 5: Uso de Azitromicina como Anti-inflamatório**

### **Contextualização**

No decorrer do meu estágio, deparei-me com um utente que se deslocava à farmácia de uma forma recorrente com prescrições médicas de azitromicina 500 mg, sendo este um antibiótico que normalmente é utilizado em tratamentos de apenas três dias. Este facto intrigou-me e levou-me a tentar perceber o que justificava este uso prolongado de azitromicina por este doente.

### **Desenvolvimento**

A azitromicina é um antibiótico da classe dos macrólidos, ou seja, que apresenta na sua estrutura um anel de lactona com 15 átomos, que atua por inibição da síntese de proteínas bacterianas, impedindo que estas cresçam e se multipliquem, sendo por isso muito utilizada em casos de infeções bacterianas.<sup>[46]</sup>

Este antibiótico está indicado no tratamento de infecções do trato respiratório inferior, incluindo bronquite e pneumonia, infecções a nível da pele e tecidos moles, em otites médias agudas e ainda em infecções do trato respiratório superior, como sinusites, faringites e amigdalites. Em todos estes casos clínicos, o tratamento apresenta uma dose total de azitromicina de 1500 mg que deverá ser administrada por três dias consecutivos, ou seja, em doses diárias de 500 mg.<sup>[47]</sup>

A azitromicina está ainda indicada no tratamento de doenças sexualmente transmissíveis não complicadas, causadas por *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* não multirresistente. No entanto, nestas situações, ao contrário das anteriores, o tratamento segue uma posologia de 1000 mg administrado como dose oral única e de 1000 mg ou 2000 mg de azitromicina combinado com 250 mg ou 500 mg de ceftriaxona, respetivamente.<sup>[47]</sup> Quando usada em esquemas intermitentes, como o referido pelo utente, a azitromicina pode apresentar um efeito anti-inflamatório, pois, quando utilizada em doses baixas, esta não atinge a sua margem terapêutica como antibiótico, destacando-se, nestes casos, os seus efeitos imunomoduladores e anti-inflamatórios. Recorre-se a este tipo de tratamento mais prolongado com azitromicina principalmente em casos de doenças respiratórias crónicas, como é o caso da doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), asma grave, bronquiectasias (dilatação e destruição dos brônquios) e fibrose cística (doença hereditária que leva a lesões principalmente nos pulmões e trato digestivo).<sup>[48][49][50][51][52]</sup>

Este uso *off-label* da azitromicina para combate a inflamações crónicas parece ter por base uma diminuição da libertação de citocinas pró-inflamatórias, a inibição da ativação de macrófagos e neutrófilos, reduzindo assim a sua migração para o local da inflamação, e ainda a diminuição da produção de muco nas vias aéreas, uma vez que inibe a expressão de genes que aumentam a secreção de muco como o mucina 5AC (MUC5AC).<sup>[53][54][55]</sup>

É importante ter presente que este tipo de tratamento, além de contribuir para o desenvolvimento de resistência à azitromicina, terá também cuidados acrescidos, quer pelos efeitos adversos quer pelas interações farmacológicas que este antibiótico apresenta. A nível gastrointestinal pode registar-se diarreia, náuseas e dores abdominais. Batimentos cardíacos irregulares, urina escura, icterícia e cansaço excessivo a nível cardíaco e hepático. E ainda associados ao uso prolongado estão também o zumbido e a perda auditiva. Relativamente às interações medicamentosas, destaca-se a diminuição da absorção de

azitromicina ao coadministrar com antiácidos. A toma de azitromicina quando em simultâneo com fármacos que afetam a despolarização ventricular (Amiodarona, Sotalol, Quetapina, hidroxiclороquina, entre outros) aumenta o risco de arritmias cardíacas graves (ex: *torsades de pointes*). A coadministração com a digoxina verifica-se um aumento dos níveis séricos do substrato da glicoproteína P, e consequentemente um aumento das concentrações séricas da digoxina. Em doentes tratados com derivados da ergotamina há um risco acrescido de desencadear ergotismo. O uso concomitante de azitromicina e estatinas pode estar associado a um maior risco de rabdomiólise. A coadministração de azitromicina com anticoagulantes orais do tipo cumarínico, como a varfarina pode funcionar como potenciador do efeito anticoagulante.<sup>[47][56][57]</sup>

### **Conclusão**

Após esta pesquisa, posso concluir que o utente em questão está muito provavelmente a seguir este tratamento com azitromicina por apresentar alguma das doenças respiratórias crónicas, referidas anteriormente.

É importante que o farmacêutico conheça este uso off-label da azitromicina, principalmente pelas interações medicamentosas e efeitos adversos que esta apresenta, para aconselhar de forma mais correta e segura um utente que se encontre nesta situação clínica, e que siga em simultâneo, outros regimes farmacológicos.

## **PARTE 2 – Temas de desenvolvimento**

### **Tema 1 – Uso do Metilfenidato em Crianças**

#### **Contextualização**

Não sendo este estágio o meu primeiro contacto com farmácia comunitária, uma vez que já realizei três estágios no âmbito “Estagiar U”, apesar das realidades diferentes, muitos aspetos já me eram familiares.

No entanto, uma das novidades, foi a quantidade de receitas de metilfenidato que chegavam à farmácia. E a surpresa maior foi aperceber-me de que grande parte destas receitas se destinava a um tratamento a seguir por crianças de tenra idade.

#### **Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção (PHDA)**

Perturbação de hiperatividade e défice de atenção define-se como uma alteração neurológica caracterizada pela persistência de sintomas como falta de atenção e comportamentos hiperativos e movidos por impulsos.<sup>[58][59]</sup> Este transtorno é por norma diagnosticado na infância e assim associado a uma maior dificuldade de aprendizagem. No entanto, pode também ser passível de um diagnóstico mais tardio, durante a fase final da adolescência e até mesmo na vida adulta.<sup>[60]</sup> Trata-se de uma condição crónica cuja origem pode ser associada a fatores ambientais (exposição a substâncias tóxicas, em destaque a exposição fetal, traumatismos cranioencefálicos, infeções a nível do sistema nervoso central e prematuridade) e fatores genéticos (hereditariedade).

Na PHDA podem ser considerados três subtipos: o hiperativo, caracterizado por inquietação, dificuldade em permanecer sossegado e dificuldade em permanecer em silêncio.<sup>[61][62]</sup> O Desatento, caracterizado por desconcentração, dificuldade em terminar tarefas, sensibilidade a estímulos exteriores e esquecimentos. E o subtipo Misto/Combinado que reúne os sintomas de ambos os subtipos referidos anteriormente. Em termos de prevalência, cerca de 5 a 8% das crianças e adolescentes com menos de 18 anos, e preferencialmente, do sexo masculino sofrem com esta patologia, sendo o subtipo hiperativo o mais prevalentemente diagnosticado.<sup>[63]</sup>

## Fisiopatologia

Estão envolvidas neste distúrbio alterações em ambas as vias noradrenérgica e dopaminérgica, bem como nas concentrações das respectivas catecolaminas.<sup>[64][65]</sup> A via dopaminérgica, envolvida nas funções cognitivas, coordenação e memória, cuja hipofunção pode ser associada a défices cognitivos e a hiperfunção à impulsividade e hiperatividade. Já a via noradrenérgica associada à regulação emocional, estado de alerta e vigilância, quando hiperativa, pode ser associada a dificuldades de concentração.

Ensaios clínicos mostraram que crianças que sofrem com este transtorno apresentam, por norma, polimorfismos genéticos que afetam a função de genes como o gene transportador de dopamina (DAT1), o gene do receptor D4 (DRD-4) e/ou o gene do receptor D2.<sup>[66]</sup>

Pacientes com PHDA apresentam por norma uma diminuição do volume do córtex pré-frontal, bem como do núcleo accumbens, do corpo caloso, do corpo caudado e do cerebelo (Figura 1).

Alguns estudos referem ainda uma diminuição do volume total do cérebro de 3 a 8%.

Associada aos sintomas desta patologia, está também presente uma comunicação anormal tálamo-gânglios basais, que vai reprimir a transmissão de sinais do tálamo para o córtex, resultando em alterações na conectividade funcional entre regiões como:<sup>[67]</sup>

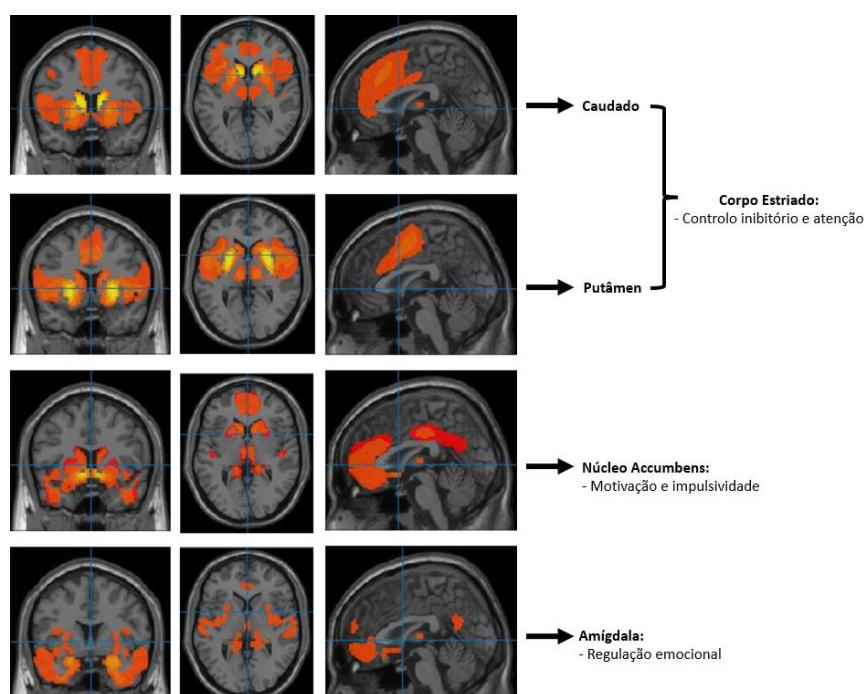


Figura 1 – Alterações na conectividade funcional entre regiões subcorticais e córtex pré-frontal em jovens com Défice de Atenção e Transtorno de Hiperatividade – Adaptado de [68]

## Diagnóstico

A ausência de marcadores biológicos ou bioquímicos definidos, faz com que o diagnóstico desta síndrome seja feito com base nos sintomas de agitação, impaciência e distração que um indivíduo apresenta, por meio da comparação com um “comportamento típico” dessa idade.<sup>[69]</sup> Estes sintomas são alvos de uma avaliação, por meio de uma entrevista clínica que assenta sobre o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), desenvolvido pela Sociedade Americana de Psiquiatria, uma ferramenta muito importante no diagnóstico e classificação desta condição.<sup>[70]</sup>

Segundo este manual, esta patologia é diagnosticada quando se verificam seis ou mais dos seguintes critérios em crianças, e cinco ou mais em adultos ( $\leq 17$  anos):

Tabela 2 – Sintomas considerados no diagnóstico de Perturbação de Hiperatividade e Déficit de Atenção – Compilado de [70]

| Sintomas de desatenção:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Sintomas de hiperatividade e impulsividade:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Não presta atenção a detalhes ou comete erros descuidados;</li><li>- Tem dificuldade de manter a atenção em tarefas ou jogos;</li><li>- Não parece prestar atenção quando abordado diretamente;</li><li>- Não acompanha instruções e não completa as tarefas;</li><li>- Tem dificuldade para organizar tarefas e atividades;</li><li>- Evita tarefas que requerem esforço mental por longo período de tempo;</li><li>- Frequentemente perde objetos necessários para tarefas ou atividades;</li><li>- Distrai-se facilmente;</li><li>- É esquecido nas atividades do dia a dia;</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>- Movimenta ou torce as mãos e os pés com frequência;</li><li>- Levanta se e movimenta-se quando se espera que permaneça sentado;</li><li>- Corre e sobe nas coisas com frequência excessiva quando esse tipo de atividade é inapropriado;</li><li>- Tem dificuldades em brincar calmamente;</li><li>- Está frequentemente cheio de energia;</li><li>- Fala de forma excessiva;</li><li>- Frequentemente responde de forma precipitada, antes de ouvir as perguntas;</li><li>- Tem dificuldade em aguardar pela sua vez;</li><li>- Interrompe ou intromete se nas conversas e atividades dos outros;</li></ul> |

Por norma é evitado o diagnóstico de crianças com menos que seis anos de idade, uma vez que o comportamento destas é ainda muito imprevisível e influenciado por fatores externos. Perante os sintomas identificados é possível também inferir sobre o subtipo de PHDA presente.

Por motivos óbvios, há uma crescente evidência de que o diagnóstico de PHDA em crianças pode ser impreciso, uma vez que comportamentos como inquietação e desinteresse (reações normais da infância) podem facilmente ser confundidas com os sintomas desta patologia, o que conduz a um quadro de sobrediagnóstico e sobretratamento, especialmente nas mais novas ou imaturas para a sua faixa etária, o que pode acartar consequências na vida da criança.<sup>[71]</sup>

### Metilfenidato

O metilfenidato é o fármaco mais usado no tratamento de PHDA em adultos e crianças com seis ou mais anos de idade, que, devido ao seu efeito nootrópico, é também muito procurado por pessoas saudáveis que pretendam melhorar o seu desempenho cognitivo.<sup>[72][73]</sup>

Este derivado da piperidina (Figura 2) foi sintetizado pela primeira vez na década de 1940 por Leandro Panizzon, e comercializado logo no início da década de 1950. Nos dias de hoje pode ser encontrado em Portugal sob a forma de comprimido de libertação imediata bem como de comprimido de libertação prolongada.

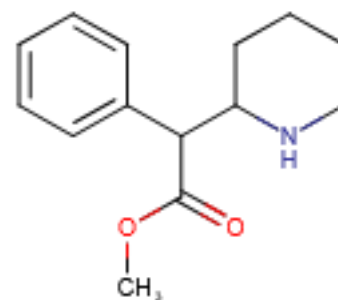


Figura 2 – Estrutura química do metilfenidato – Adaptado de [77]

### Propriedades Farmacodinâmicas <sup>[74][75]</sup>

#### Mecanismo de Ação

Este fármaco estimulante inespecífico do Sistema Nervoso Central é constituído por uma mistura racémica, sendo o enantiómero D o mais ativo farmacologicamente.

Embora não seja totalmente conhecido o mecanismo de ação do metilfenidato na terapêutica da Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção (PHDA), pensa-se que este atua como inibidor dos transportadores de dopamina e noradrenalina, bloqueando a sua recaptação neuronal, tal como é representado na figura 3. Esta inibição ocorre

principalmente nos neurónios do córtex pré-frontal e do estriado e núcleo accumbens, o que resulta num aumento da concentração extracelular destas catecolaminas na fenda sináptica, e consequentemente num aumento da neurotransmissão dopaminérgica e noradrenérgica, melhorando funções cognitivas como a atenção, coordenação motora, controlo a estímulos e a vigília.

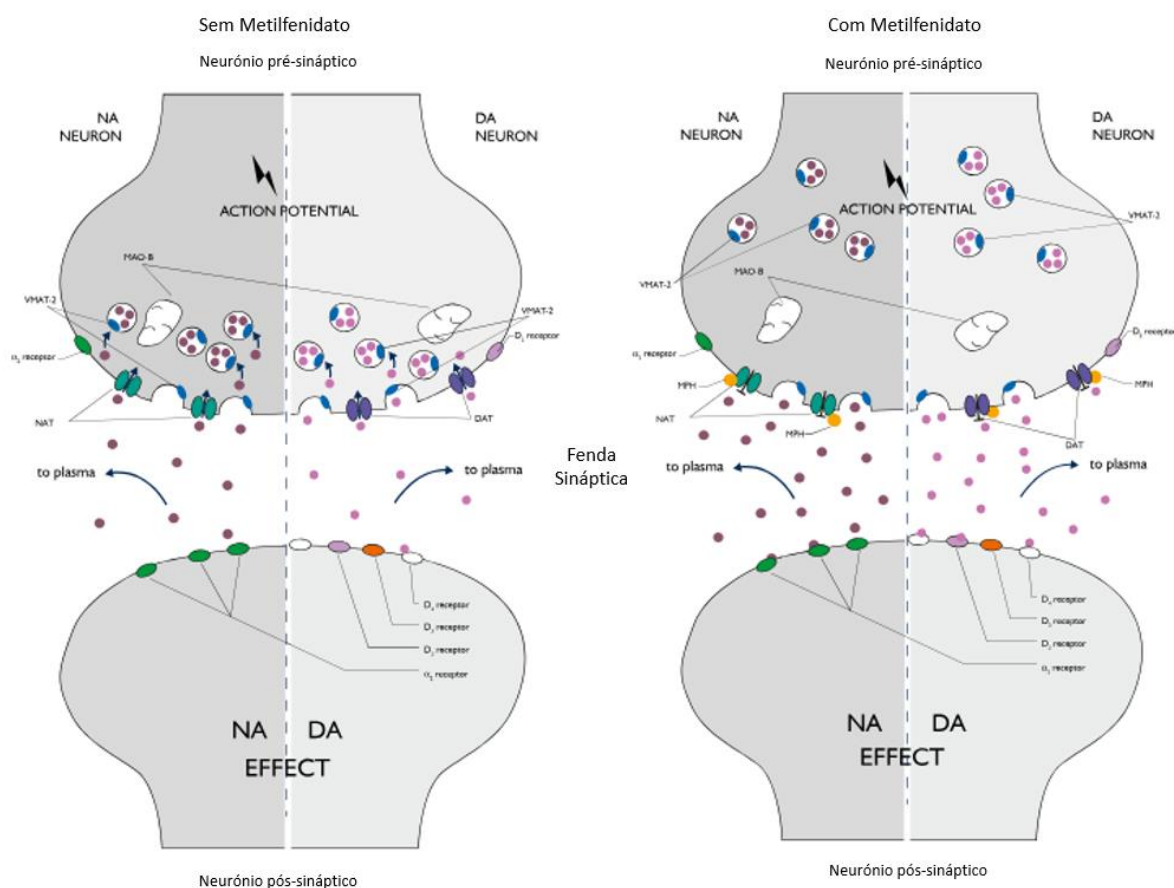


Figura 3 - Mecanismo de ação do metilfenidato – Adaptado de [76]

MPH – Metilfenidato; DAT – Transportador de Dopamina; NAT – Transportador de Noradrenalina

### Eficácia e Segurança Clínica

Estudos clínicos em doentes pediátricos revelaram que o efeito deste fármaco se mantém até 12 horas após a administração oral, aquando de uma toma única diária, de manhã. Em adultos, foi demonstrada eficácia de curta duração com doses de 18 a 72 mg/dia. Vários estudos de dose fixa e dose flexível, demonstraram a eficácia deste fármaco em atenuar de forma significativa os sintomas de PHDA.

## **Propriedades Farmacocinéticas** <sup>[74][75]</sup>

### Absorção

O metilfenidato é rapidamente absorvido, atingindo a sua concentração máxima no organismo entre 1-2 horas após administração oral. As concentrações plasmáticas máximas obtêm-se ao fim de 6 a 8 horas, após as quais se verifica uma diminuição gradual. A AUC e o  $t_{1/2}$  obtidos após uma administração repetida de metilfenidato, num regime de toma única diária, são semelhantes às observadas após a primeira toma, o que permite concluir que não ocorre uma acumulação significativa de fármaco.

### Distribuição

Após a administração oral de metilfenidato, as concentrações plasmáticas diminuem exponencialmente, apresentando um tempo de semi-vida de aproximadamente 3,5 horas. A ligação deste fármaco e dos seus metabolitos às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina, é da ordem de 15% da dose total administrada, e o volume de distribuição é de aproximadamente 13 L/kg.

### Biotransformação

No fígado, o metilfenidato sofre uma desesterificação pela enzima carboxilesterase (CES1A1) em ácido alfa-fenil-piperidina acético, que é farmacologicamente inativo. O metabolismo deste fármaco, quando de uma única toma diária, mostrou ser semelhante ao metabolismo deste quando administrado até três tomas diárias, o que significa que se trata de um perfil farmacocinético linear e estável, ou seja, as vias de metabolização não se alteram com o uso continuado.

### Eliminação

Cerca de 90% da dose é excretada na urina e 1 a 3% nas fezes, sob a forma de metabolitos, num de espaço de 48 a 96 horas após a administração oral. O principal metabolito excretado é o ácido alfa-fenil-piperidina acético cerca de 60-90%, e a quantidade de metilfenidato inalterado presente na urina é menos de 1%.

### Efeitos dos Alimentos

Não foram verificadas alterações a nível farmacodinâmico ou farmacocinético ao longo da administração de metilfenidato, quer em jejum, quer após uma refeição com alto teor lipídico.

### Populações Especiais

Não foram realizados estudos em crianças com idade inferior a seis anos, nem em doentes com insuficiência hepática ou renal. No entanto, a administração oral de metilfenidato marcado radioactivamente, resultou numa extensa metabolização ( $\pm 80\%$ ) da radioatividade que foi excretada na urina. E sendo que a depuração renal não é uma via importante para a depuração do metilfenidato, pode-se concluir que, nestes casos, apenas se verifica um ligeiro efeito a nível farmacocinético.

### **Posologia** <sup>[74][75]</sup>

O uso de metilfenidato, tanto em crianças como em adultos, deve começar por uma toma diária da dosagem mais baixa disponível (18 mg) que será, posteriormente, se necessário, seguida de um crescimento gradual da dose.

É importante ter presente que este fármaco poderá nem sempre ser o mais indicado para todos os casos de PHDA.

### **Efeitos Secundários**

O aumento da concentração sináptica de dopamina (DA) e noradrenalina (NE), como é óbvio, acarreta também efeitos adversos, cuja intensidade e frequência são diretamente proporcionais à dose, e dos quais se destacam os mais comuns, nomeadamente, insónias, sonambulismo, diminuição de apetite, tonturas, dor de cabeça, inquietação, náuseas, vômitos, perda de peso, dor abdominal, ansiedade e irritabilidade. <sup>[75]</sup> A presença destes efeitos é dose-dependente, e mais comum quando se verificam doses no organismo superiores a 2 mg/kg. Em casos mais graves, por se tratar de uma substância simpaticomimética, também se podem verificar casos de euforia, alucinações, psicose e, a nível cardiovascular, hipertensão e arritmias. <sup>[77]</sup> Este fármaco está contraindicado quando o paciente apresenta alergia à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes da

formulação, ou quando se verifica alguma condição médica não compatível com o tratamento, nomeadamente: depressão grave, anorexia, problemas cardiovasculares, glaucoma, esquizofrenia e pensamentos suicidas.

Associada ao uso crónico e recorrente está também o risco de tolerância e dependência.<sup>[70][78][79]</sup> O aumento da dopamina em áreas-chave do cérebro está associado não só à dependência como também ao aumento da gravidade dos efeitos adversos, não só do próprio, como também de outros psicoestimulantes, o que torna estes doentes mais suscetíveis a estes efeitos aditivos.

Reforçar também que, uma vez que o seu organismo ainda está em desenvolvimento, ou seja, o seu sistema nervoso central é mais sensível, bem como o fígado e os rins, a metabolização e excreção dos fármacos terão uma eficácia diminuída, identificando assim as crianças como o grupo mais suscetível aos efeitos adversos acima descritos.

### **Utilização a Longo Prazo**

A segurança e eficácia da utilização a longo prazo do metilfenidato não foram avaliadas sistematicamente em ensaios controlados. Em crianças e adolescentes o tratamento com metilfenidato é normalmente suspenso durante ou após a puberdade, sendo que quando existe uma indicação médica para seguir tratamentos mais prolongados, é mandatário que a necessidade de seguir o tratamento seja reavaliada periodicamente. Este tipo de tratamento deve ser suspenso pelo menos uma vez por ano para que seja possível avaliar o estado do doente.

Sendo que tanto estas interrupções como reavaliações por vezes não acontecem, ficando assim os doentes sujeitos a tratamentos por períodos mais longos, existe assim uma forte promoção da incidência e gravidade dos efeitos adversos deste fármaco.

Neste seguimento é importante focar nos efeitos adversos que mais se verificam e as sequelas que podem deixar na vida das crianças que seguem este tipo de tratamento, com real foco nos casos em que este seguimento pode ser considerado prescindível.<sup>[80]</sup>

Destaca-se aqui a redução crónica do apetite, que, além de uma diminuição direta do peso corporal, terá também uma afeção considerável sobre a altura e, assim, no crescimento normal da criança.<sup>[81][82][83]</sup> Igualmente preocupantes estão os efeitos cardiovasculares, nomeadamente o aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca, resultando em

hipertensão arterial e arritmias, realçando assim a necessidade de monitorização.<sup>[83][84]</sup> Embora ainda sem estudos, existem preocupações teóricas sobre o impacto que este tratamento a longo prazo poderá ter a nível neuronal, uma vez que nas crianças o cérebro ainda se encontra em desenvolvimento, mostrando-se assim mais vulnerável a alterações nos níveis de dopamina e noradrenalina.<sup>[86][82]</sup> A nível neurológico e comportamental, destaca-se a predisposição para quadros de ansiedade, medo, irritabilidade, agitação, agressividade, mudanças de humor e tiques nervosos, bem como um maior risco de ocorrência de episódios de psicose e pensamentos suicidas.

### **Tomografia do cérebro**

#### Tomografia Computorizada tradicional

É uma técnica de imagem rápida que utiliza raios X para obter imagens tridimensionais em cortes transversais de ossos e órgãos. Recorre-se principalmente a esta abordagem para avaliar traumatismos cranianos ou abdominais, diagnosticar tumores, infeções ou hemorragias e estudar acidentes vasculares cerebrais (AVCs). Este procedimento passa por um tubo de raios X que gira em torno do paciente, promovendo que a radiação atravesse os tecidos e posteriormente as imagens são reconstruídas por um computador.<sup>[87]</sup>

Esta prática pode ser útil no diagnóstico de PHDA na medida em que permite excluir outras causas neurológicas que apresentem sintomas semelhantes.

#### Tomografia Computorizada por Emissão de Fotão Único (SPECT)

É uma técnica de neuroimagem rápida e segura que permite visualizar a atividade cerebral em tempo real, por meio da administração de uma substância radioativa que é lipossolúvel e por isso capaz de atravessar a barreira hematoencefálica. Este fármaco emite fotões gama enquanto percorre a corrente sanguínea, que serão detectados por um scanner e processados por um computador, evidenciando o fluxo sanguíneo nas diferentes áreas do cérebro.<sup>[88]</sup> Esta perceção das áreas hiper e hipoativas é muito útil na deteção de lesões, hemorragias, tumores e malformações, mas também pode ser uma ferramenta importante no diagnóstico de PHDA.

Muitos estudos já mostraram que na grande maioria dos casos, os pacientes com este distúrbio apresentam hipo-perfusão a nível do córtex pré-frontal, do córtex cingulado

anterior e dos gânglios da base.<sup>[89][90]</sup> Portanto, a detecção destes sinais clínicos por meio da tomografia computadorizada do cérebro pode ter um papel complementar num diagnóstico de PHDA mais robusto.

### **Eletroencefalograma Quantitativo (QEEG)**

É uma técnica rápida e não invasiva que permite avaliar a atividade cerebral, por meio da tradução de sinais elétricos, permitindo criar mapas cerebrais no momento. Elétrodos colocados sobre o couro cabeludo permitem medir e comparar a potência das diferentes frequências cerebrais (ondas delta, theta, alpha, beta e gama), bem como a determinação do expoente espectral, que reflete o equilíbrio entre excitação e inibição neuronal. Estas duas componentes permitem assim concluir sobre quais as zonas do cérebro mais ou menos ativas.<sup>[91]</sup>

Estudos recentes identificaram que bebês com 1 mês de idade apresentam um maior risco genético de PHDA, quando se verifica para estes um maior expoente espectral (curva mais inclinada). Esta conclusão prova que é possível inferir sobre a suscetibilidade de uma criança relativamente à PHDA muito antes desta desenvolver sinais e sintomas. Já para crianças mais velhas (11-17 anos) com PHDA não medicada, foi associado um expoente mais baixo (curva mais plana), indicativo de atividade de alta frequência (excitação cortical excessiva), característico desta condição.<sup>[92]</sup>

Variados estudos têm associado também à PHDA o aumento da atividade theta em áreas frontais, a redução da atividade beta em regiões temporais, um aumento da relação theta/beta (excesso de ondas lentas (theta) em relação às rápidas (beta)) e ainda uma disfunção na conectividade entre regiões pré-frontais e outras áreas do cérebro.<sup>[91][93][94]</sup> Sendo assim, embora não possa ser considerada uma ferramenta isolada de diagnóstico, a identificação destas alterações pode não só fortalecer o diagnóstico de PHDA, como também inferir sobre o subtipo presente.<sup>[95]</sup>

### **Ressonância Magnética (RM)**

Técnica de neuroimagem não invasiva que utiliza campos magnéticos e ondas de rádio para criar imagens detalhadas da estrutura cerebral, que se apresenta como uma opção mais segura, principalmente para crianças, uma vez que não recorre a radiação ionizante. Esta

abordagem pode seguir dois rumos: por um lado, pode ser usada para estudar a estrutura anatômica do cérebro (RM estrutural) e, por outro, a atividade funcional (fMRI - ressonância magnética funcional), por meio das variações no fluxo sanguíneo cerebral, por associação com o consumo de oxigênio.<sup>[96]</sup>

Ao comparar os volumes de certas regiões cerebrais de crianças com PHDA e crianças sem PHDA por meio da ressonância magnética, verificou-se que o grupo que sofre com esta patologia apresentou volumes significativamente menores do núcleo caudado bilateral e do córtex cingulado anterior. Estas diferenças fisiopatológicas, tal como descrito anteriormente, têm vindo a ser associadas a este transtorno, pelo que mais uma vez, a sua identificação pode assistir a um diagnóstico positivo.<sup>[97]</sup>

## **Conclusão**

A Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção (PHDA) representa uma condição de neurodesenvolvimento anómala, que leva ao desenvolvimento de manifestações clínicas responsáveis por prejudicar de forma significativa o bem-estar social e emocional dos indivíduos, bem como o seu desenvolvimento académico e desempenho profissional.

Mesmo sendo uma das intervenções farmacológicas mais eficazes e seguras no tratamento da PHDA, o crescente uso de metilfenidato levanta de grosso modo questões éticas e clínicas, principalmente no que ao seu uso indevido e efeitos adversos a longo prazo diz respeito. Em causa não está a eficácia comprovada deste fármaco no tratamento desta condição, mas sim no uso excessivo e incerto, especialmente em populações muito jovens, que poderá acarretar repercussões para as vidas destas crianças sem qualquer necessidade.

Esta preocupação surge, na medida em que se consegue reconhecer um sobrediagnóstico, especialmente em crianças, desta condição. Isto porque a crescente pressão escolar, social e até parental, em adição aos métodos de diagnóstico pouco rigorosos, tem levado à medicalização de comportamentos normais da infância.

Destaca-se assim a necessidade de uma avaliação clínica e comportamental rigorosa, que pode ser fortalecida por ferramentas que permitam pesquisar e identificar biomarcadores associados a padrões de atividade cerebral característicos desta condição. Aqui destaca-se a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) do cérebro, o

eletroencefalograma quantitativo (QEEG) e a ressonância magnética (RM) que permitem observar alterações neurofisiológicas associadas à PHDA, possibilitando uma compreensão mais profunda da natureza neurobiológica desta condição.

Embora o diagnóstico continue a basear-se em sinais e sintomas característicos da patologia, até porque nenhuma destas técnicas pode, para já, ser utilizada de forma isolada para este fim, a convergência destes sinais e sintomas com os dados neurofisiológicos do paciente pode promover um diagnóstico mais preciso e uma intervenção mais eficaz.

Para que esta eficácia e segurança no diagnóstico seja realmente atingida, é essencial considerar um fator externo, que passa por consciencializar os pais sobre os riscos do sobrediagnóstico e do próprio tratamento, lembrando aos mesmos que por vezes certos comportamentos mais agitados, imaturos ou desatentos e até o insucesso escolar, podem fazer parte do normal desenvolvimento de uma criança não indicando, por si só, a necessidade de iniciar a toma de metilfenidato.

Por fim, além desta possível evolução na avaliação da PHDA, é importante também reforçar a necessidade de um acompanhamento contínuo, por vezes esquecido, que o paciente requer ao longo de todo o tratamento, e mais ainda quanto menor for a idade deste, de forma a garantir não só a eficácia terapêutica como também o bem-estar do paciente.

## **Tema 2 – Donanemab no Tratamento da Doença de Alzheimer**

### **Alzheimer**

A doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência, cerca de 60-70% dos casos. Estima-se que em Portugal existam cerca de 150 mil doentes com demência, dos quais 90 mil terão Alzheimer.<sup>[98]</sup> Esta é uma patologia neurodegenerativa crónica, progressiva e irreversível<sup>[99]</sup> cuja etiologia ainda não é totalmente conhecida. É uma encefalopatia caracterizada por um comprometimento da função motora e cognitiva, o que consequentemente resulta em alterações comportamentais e neuropsiquiátricas, e que tem como principal fator de risco a idade avançada. É uma doença rara antes dos 60 anos de idade ( $\leq 2\%$  dos doentes), mas muito frequente em doentes com mais de 85 anos ( $\pm 50\%$  dos indivíduos).<sup>[98]</sup>

### **Fisiopatologia**

É possível fazer a distinção entre dois tipos de Alzheimer, relativamente ao aparecimento dos primeiros sinais e sintomas.<sup>[100]</sup> O de início tardio, o mais comum, tal como o nome indica, refere-se ao aparecimento dos primeiros indícios em idades mais avançadas ( $\leq 65$  anos), e está associado a fatores como o próprio envelhecimento, o estilo de vida, doenças vasculares, traumatismos cranianos, infeções e fatores genéticos (a presença do alelo  $\epsilon 4$  do gene APOE, no cromossomo 19q13.2, é o principal fator de risco genético para o desenvolvimento de Alzheimer tardio.)<sup>[100][101]</sup> Contrariamente, o Alzheimer de início precoce está associado a um aparecimento dos sinais clínicos antes dos 65 anos de idade, bem como a um comprometimento funcional mais rápido e severo.<sup>[102]</sup> Estes casos são principalmente associados a mutações genéticas que afetam a codificação da Proteína Precursora Amiloide (APP), a PSEN1 (presenilina 1) e a PSEN2 (presenilina 2)<sup>[100]</sup>.

Uma das principais complicações deste tipo de demência é o facto de predominantemente só ser possível verificar a presença dos sintomas quando a doença já se encontra alojada e em progressão.<sup>[103]</sup>

Por demência entende-se um conjunto de alterações que resultam na diminuição da função mental, afetando a memória, o raciocínio e a capacidade de manter uma vida independente por parte dos doentes afetados.<sup>[101][104]</sup> Neste caso em concreto, estas

alterações devem-se principalmente à acumulação de placas amilóides e emaranhados neurofibrilares intracelulares (NFTs), à disfunção dos neurotransmissores e à neuroinflamação.<sup>[105][106]</sup>

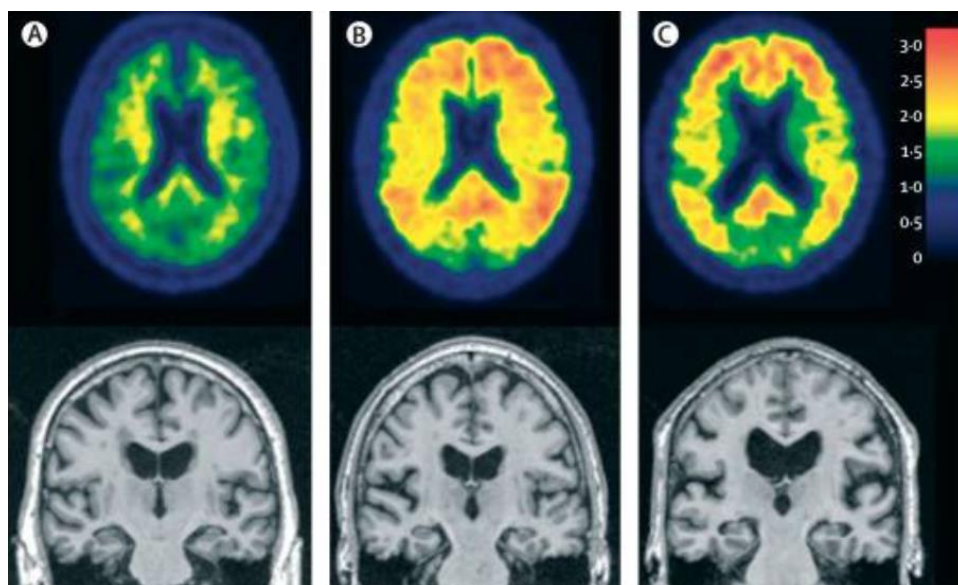


Figura 4\* – Imagens de atrofia cerebral e deposição de  $\beta$ -amiloide na Doença de Alzheimer, obtidas por Ressonância Magnética e Tomografia por Emissão de Positrões, respetivamente. (A) Um indivíduo cognitivamente normal sem evidência de  $A\beta$  nem atrofia cerebral. (B) Um indivíduo cognitivamente normal sem evidência de atrofia neurodegenerativa na ressonância magnética, mas com deposição significativa de  $A\beta$  na imagem PET amiloide. (C) Um indivíduo com diagnóstico clínico de doença de Alzheimer, apresentando atrofia cerebral e depósitos  $\beta$ -amiloides. – Adaptado de [107]

\*Nota: Azul – menor deposição de  $\beta$ -amiloide e Vermelho – maior deposição de  $\beta$ -amiloide

Analisando estas alterações mais detalhadamente, temos que: as placas amiloides são agregados insolúveis extracelulares formados principalmente por peptídeos  $\beta$ -amiloides ( $A\beta$ ), que resultam de clivagens proteolíticas sequenciais da APP (proteína precursora amiloide). Esta proteína presente nas membranas celulares dos neurónios ao ser clivada pela  $\beta$ -secretase leva à formação de dois fragmentos, APP- $\beta$  (sAPP- $\beta$ ) e C99. Este último, ao ser clivado pela enzima  $\gamma$ -secretase (constituída pela PS1 e PS2)<sup>[108]</sup> forma o peptídeo  $A\beta$ . Como esta clivagem não ocorre sempre de igual forma, existe uma grande variedade de isoformas que se podem formar, das quais se destaca a isoforma  $A\beta_{42}$ , que apresenta a maior facilidade de agregação e consequente formação das ditas placas neuríticas em diferentes regiões do cérebro (córtex cerebral, hipocampo, regiões temporais e

parietais).<sup>[106][109][110][111]</sup> Relativamente aos emaranhados neurofibrilares, estes são acúmulos intracelulares de proteína tau hiperfosforilada, que em situações normais se encontra nos axónios dos neurónios e promove a estabilização dos microtúbulos. No entanto, quando hiperfosforilada por quinases como a quinase dependente de ciclina 5 (CDK5) e a quinase glicogénio sintase 3 beta (GSK3 $\beta$ ), a proteína Tau perde a sua afinidade com os microtúbulos, permitindo a sua agregação em filamentos helicoidais pareados, que originam emaranhados neurofibrilares dentro do corpo celular neuronal. Estes emaranhados vão ser responsáveis pela degeneração da função cognitiva, por afetarem a transmissão sináptica, o transporte axonal e a transdução de sinais.<sup>[106][110][112]</sup>

Estes processos desencadeiam um processo progressivo de neurodegeneração, sendo o sistema colinérgico particularmente vulnerável, pois com a perda acentuada de neurónios colinérgicos do núcleo basal de Meynert, sucede-se uma redução significativa dos níveis de acetilcolina (ACh)(neurotransmissor essencial nos processos de memória, e aprendizagem), quer pela redução da atividade da colina acetiltransferase (ChAT)(enzima responsável pela síntese da ACh), quer pelo aumento da atividade da acetilcolinesterase (AChE)(enzima responsável pela degradação da ACh). Em adição, esta disfunção colinérgica contribui para a disrupção da barreira hematoencefálica (BHE), prejudicando a depuração de A $\beta$  e promovendo a acumulação proteica e dano neuronal.<sup>[113][103][114]</sup>

Paralelamente, a ativação excessiva dos receptores NMDA pelo glutamato, leva à excitotoxicidade mediada por influxo excessivo de cálcio, o que resulta em morte neuronal. A degeneração de neurónios noradrenérgicos reduz a capacidade de atenção e a modulação da resposta inflamatória, enquanto que a perda de neurónios serotoninérgicos contribui para sintomas afetivos e de memória, evidenciando assim o comprometimento dos sistemas monoaminérgicos.<sup>[112][115]</sup>

Por fim, ainda é possível verificar que tanto a A $\beta$  quanto a proteína tau promovem a ativação de células imunes do SNC, como a microglia e os astrócitos, que por sua vez vão desencadear a libertação de citocinas e substâncias pró-inflamatórias (IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$  e TGF- $\beta$ ). Neste seguimento será implementada uma inflamação crónica, que vai culminar num quadro de stress oxidativo responsável por deteriorar neurónios e sinapses, resultando em dano e eventual morte neuronal.<sup>[104][112][116][117][118]</sup>

## **Fatores de Risco**

Baseando-se na relação desta doença com o avançar da idade, e tendo presente o crescente aumento da esperança média de vida, faz sentido atentar nos cuidados que os indivíduos podem e devem tentar controlar, independentemente da sua idade.

Destacam-se aqui então os principais fatores de risco associados a esta demência, que podem ser agrupados em dois principais grupos, os modificáveis e os não modificáveis. Do primeiro grupo, fazem parte doenças cardiovasculares e metabólicas como hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e obesidade, o estilo de vida, desde o sedentarismo ao tabagismo e consumo de álcool, a depressão e os distúrbios do sono, e ainda a própria ausência de estímulo cognitivo, pode ser um fator de vulnerabilidade perante este tipo de demência.<sup>[119][120]</sup> Já fatores que os utentes não conseguem controlar, como a idade avançada (principal fator de risco), a mutação genética, a hereditariedade, e o sexo feminino, fazem parte do aglomerado de fatores não modificáveis.

Além de todos estes fatores, alguns estudos, já avaliaram também a possibilidade de doentes com infeções virais crónicas (por ativação crónica da microglia),<sup>[121]</sup> com a microbiota intestinal alterada (por inflamação sistémica e permeabilidade da BHE)<sup>[122]</sup> e até a própria exposição à poluição atmosférica (substâncias tóxicas)<sup>[123]</sup> estarem predispostos para a doença de Alzheimer.

## **Diagnóstico**

Cada vez mais se torna possível diagnosticar esta patologia de forma precoce, pela procura de biomarcadores antes dos sintomas se manifestarem por completo.<sup>[119]</sup>

Este diagnóstico, é baseado em avaliações clínicas e testes cognitivos detalhados, que permitem quantificar o comprometimento de domínios como a memória, linguagem, atenção e funções executivas.

São utilizados exames de neuroimagem estrutural, como a ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada (TC), de forma a excluir outros quadros clínicos que possam estar na base da sintomatologia. E exames de neuroimagem molecular (PET), que permitem identificar depósitos amiloides, emaranhados neurofibrilares e avaliar a atividade cerebral.<sup>[124][125]</sup>

Relativamente à pesquisa por biomarcadores, a análise do líquido cefalorraquidiano permite confirmar a presença de marcadores fisiopatológicos como: baixos níveis de  $A\beta_{42}$  e altos níveis de proteína tau hiperfosforilada.<sup>[126][127]</sup> Paralelamente, alguns estudos recentes mencionam também a possibilidade de utilizar como marcador de DA, a concentração plasmática de p-tau217, o que se revela uma alternativa menos invasiva.<sup>[128]</sup> Assim sendo, partindo de uma suspeita clínica, por identificação de alterações cognitivas e funcionais, seguida de uma avaliação neuropsicológica que inclua técnicas clínicas e exames laboratoriais capazes de excluir outras causas para a sintomatologia presente, conclui-se um diagnóstico positivo quando a tudo isto é acrescida a presença dos biomarcadores referidos anteriormente.

### **Terapêutica usual na Doença de Alzheimer** <sup>[129][130]</sup>

Sendo que para já, a cura não é uma opção, o tratamento desta patologia tem como objetivo apaziguar os sintomas, o que farmacologicamente pode seguir diferentes alternativas, consoante as necessidades de cada doente.

### Alternativas Não Farmacológicas

Estas estratégias desempenham um papel fundamental na redução de sintomas comportamentais e na manutenção da função cognitiva do doente, principalmente quando introduzidas precocemente. São intervenções contínuas, personalizadas e ajustadas às necessidades e capacidades de cada doente, considerando também o seu contexto social e familiar.

Abordagens menos invasivas, como a estimulação cognitiva (ex.: jogos de memória), fisioterapia, terapia ocupacional e terapias alternativas, são capazes de não só melhorar a qualidade de vida dos doentes como também de reduzir a necessidade de tratamento farmacológico. É importante realçar também a necessidade de preparação por parte da família e dos cuidadores para adotar estratégias que permitam uma maior facilidade em lidar e comunicar com os doentes.<sup>[131]</sup>

## Alternativas Farmacológicas

### Inibidores da Acetilcolinesterase (iAChE)

Fármacos como a galantamina (inibidor seletivo, competitivo e reversível), o donepezilo (inibidor específico e reversível) <sup>[132][129]</sup> e a rivastigmina (inibidor da acetilcolinesterase e da butirilcolinesterase) reduzem os sintomas típicos da demência por inibição da enzima AChE, permitindo assim um aumento dos níveis de acetilcolina na fenda sináptica. <sup>[133][134][135][136][137]</sup>

Como efeitos adversos destes fármacos destacam-se: diarreia, câibras musculares, fadiga, náuseas, vômitos e insónias. <sup>[130]</sup> Ensaios clínicos demonstraram também que os efeitos gastrointestinais e consequente perda de peso resultantes do tratamento com rivastigmina são mais significativos na população feminina. <sup>[130][138]</sup>

### Antagonistas do Receptor NMDA

Tendo presente que a evolução dos sintomas desta patologia em certa parte passa pelas alterações que ocorrem a nível da neurotransmissão glutamatérgica, inclusive nos recetores NMDA, a memantina é um antagonista não competitivo destes recetores que ao bloqueá-los, reduz a excitotoxicidade causada pelo glutamato, retardando assim o declínio cognitivo. Apesar de estar provada a eficácia deste fármaco em monoterapia, a sua coadministração com inibidores da AChE, permite um acréscimo na eficácia da resposta terapêutica. <sup>[139][140]</sup>

Tonturas, cefaleias, obstipação, sonolência e hipertensão são os principais efeitos secundários da memantina. <sup>[141]</sup>

### Fármacos Anti-Amiloides

Fármacos capazes de promover a eliminação de A $\beta$ , como o aducanumab, o lecanemab e o donanemab, são anticorpos monoclonais aprovados pela FDA, indicados para o tratamento de doentes com Alzheimer, quando a doença é detetada ainda em quadros iniciais. <sup>[103][142]</sup>

Esta abordagem terapêutica visa reduzir o acúmulo da proteína  $\beta$ -amiloide (A $\beta$ ) no cérebro, por ativação de mecanismos imunológicos, mediados por microglia, que vão facilitar a remoção de monômeros, oligômeros e fibrilas desta proteína. <sup>[143][144][145]</sup>

## **Donanemab**

É o anticorpo monoclonal humanizado (IgG1), mais recentemente aprovado pela FDA (julho de 2024) para o tratamento da doença de Alzheimer.<sup>[146]</sup> Desenvolvido pela empresa farmacêutica Eli Lilly, e comercializado sob o nome Kisunla, este anticorpo está desenhado para facilitar a remoção das placas amiloides, sendo essencialmente eficaz, quando estas placas são detetadas num estágio inicial da doença.

## **Propriedades Farmacodinâmicas<sup>[147][148]</sup>**

### Mecanismo de Ação

Este anticorpo impede a progressão da DA por se ligar especificamente ao epítopo na extremidade N-terminal modificada do peptídeo A $\beta$ , (pEA $\beta$ ), presente nas placas amiloides contrariando assim a agregação das placas promovida principalmente pelas isoformas pEA $\beta$  (3-42) deste peptídeo.

Esta ligação opsoniza a placa tornando-a mais suscetível à fagocitose, consequente do reconhecimento pelas células microgliais. Com isto, este anticorpo pode também indiretamente reduzir a neuroinflamação e a fosforilação da proteína tau. Isto porque com a redução das placas do cérebro, haverá também um menor estímulo da glia, resultando numa menor libertação de citocinas inflamatórias, e consequentemente redução da ativação de quinases intracelulares como GSK-3 $\beta$  e CDK5, responsáveis pela fosforilação anómala da tau.

### Eficácia Clínica

O Kisunla foi avaliado num estudo duplo-cego, em pacientes com patologia amiloide confirmada e comprometimento cognitivo leve. No estudo participaram 1.736 pacientes divididos em dois grupos, fármaco (N = 860) e placebo (N = 876), sendo que o grupo tratado recebeu três doses iniciais de 700 mg de fármaco, divididas por tomas únicas a cada 4 semanas, e após este período as doses aumentaram para 1.400 mg, mantendo o mesmo intervalo entre cada administração. Foi possível verificar uma redução significativa no declínio clínico nos pacientes tratados.<sup>[149]</sup>

## **Propriedades Farmacocinéticas<sup>[147][148]</sup>**

### **Absorção**

Uma vez que o donanemab é administrado por via intravenosa (IV), este atinge diretamente a circulação sistêmica. Após administração, distribui-se gradualmente pelos espaços extracelulares, sendo a penetração no SNC limitada, mas suficiente para exercer a sua ação, uma vez que apresenta alta afinidade para o pGlu3-A $\beta$  ou A $\beta$ pE3.

### **Distribuição**

O volume de distribuição central deste fármaco é de 3,36L. O que sugere que este se distribui maioritariamente no plasma e nos tecidos altamente irrigados, como o coração, fígado, rins e pulmões. Isto porque, devido ao seu elevado tamanho molecular este circula principalmente pelo compartimento vascular e apresenta uma baixa difusão através das membranas.

### **Biotransformação**

O metabolismo do donanemab segue as vias naturais das imunoglobulinas G (IgG), ou seja: este é internalizado por células fagocíticas e degradado em peptídeos e aminoácidos nos lisossomas. Uma pequena fração do fármaco pode ser devolvida à circulação através da ligação ao FcRn, o que contribui para o seu tempo de semi-vida prolongado. Isto acontece porque, esta ligação específica dentro dos endossomas protege o anticorpo da degradação lisossomal, e quando o complexo IgG–FcRn é transportado de volta até à membrana celular, este liberta o anticorpo no espaço extracelular permitindo que o mesmo retorne à circulação.

### **Eliminação**

Tal como referido anteriormente, a eliminação deste fármaco ocorre principalmente por via catabólica. Sendo que este apresenta um tempo de semi-vida de 12,1 dias, e uma clearance de 0,0255 L/h. Estes dados justificam a sua administração espaçada.

### Populações especiais

Embora não muito relevante, foi possível verificar que o peso corporal influencia tanto a depuração como o volume de distribuição deste fármaco.

Uma vez que não é metabolizado por enzimas hepáticas, nem eliminado por via renal, não se espera que ocorram alterações, mas, no entanto, ainda não foram realizados estudos clínicos para avaliar a farmacocinética deste anticorpo em doentes com insuficiência renal ou hepática. Além disso, também não são conhecidas as implicações que o donanemab pode ter sobre a gravidez ou lactação, nem sobre o seu uso pediátrico.

### **Posologia**

A dosagem recomendada é de três doses iniciais de 700 mg, administrada uma dose a cada quatro semanas, sendo que posteriormente a dosagem sofre um acréscimo para 1400 mg, mantendo o intervalo de tempo entre as administrações. Esta administração é feita por infusão intravenosa, com uma duração de aproximadamente 30 minutos.

### **Efeitos Secundários**

Não sendo este fármaco substrato das enzimas citocromo P450, é possível prever um baixo potencial para interações medicamentosas com base no metabolismo hepático.

O ARIA (Anomalias Relacionadas com a Imagem da Amiloide) é o principal risco associado ao uso de Donanemab, que no fundo são alterações cerebrais como inchaço e pequenos pontos de sangramento, que podem ser visualizadas por meio da realização de ressonâncias magnéticas. Embora capazes de originar quadros epiléticos e convulsões, na grande maioria dos casos estas alterações são ligeiras e passageiras, sem sintomatologia associada. Pacientes homozigotos para ApoEε4 estão mais suscetíveis a estes sintomas, isto porque este alelo é o mais associado ao depósito de Aβ e consequentemente, o mais predisposto para o risco de hemorragias aquando da remoção das placas, pelo que o risco de desenvolver ARIA deve ser avaliado antes de iniciar o tratamento.<sup>[150]</sup> Além disso, também é possível associar doses mais elevadas do fármaco a um exacerbar da sintomatologia, podendo em casos visíveis, ser necessário interromper o tratamento.<sup>[151]</sup>

Estas alterações podem ser divididas em dois grandes grupos, as ARIA-E, as mais frequentes e associadas a edema cerebral e as ARIA-H, associadas a microhemorragias e hematomas

cerebrais. Alterações deste tipo podem surgir tanto separada quanto mutuamente, e em ambos os casos podem suscitar sintomas como cefaleias, confusão, alterações visuais, tonturas, náuseas e dificuldades motoras. Além de tudo isso, outro efeito muito comum do uso de donanemab, é a obstipação intestinal.

### **Estudos Clínicos**

Vários estudos clínicos têm confirmado a capacidade do donanemab em reverter ligeiramente o declínio cognitivo e funcional de doentes portadores da Doença de Alzheimer.<sup>[152]</sup> Foi possível verificar que, em populações com baixos níveis de proteína tau fosforilada, ou seja, quando em estágios iniciais da doença, este anticorpo é capaz de atrasar o declínio clínico em até 35%.<sup>[153]</sup> Resultados estes que se devem à redução significativa (até 84%) das placas amiloides presentes no cérebro.<sup>[153][154]</sup> Este desfecho, permite que ao contrário dos outros anticorpos como o aducanumab e lecanemab que exigem administração contínua, neste caso seja possível um regime de tratamento que pode ser suspenso após a normalização da carga amiloide.<sup>[152][155]</sup> Além desta estratégia inovadora, o donanemab, comparativamente ao lecanemab evidenciou uma maior proteção cognitiva.<sup>[155]</sup>

Foi possível também associar este tratamento a uma redução da acumulação geral da proteína tau, <sup>[154,156]</sup> o que fortalece a capacidade de proteção cognitiva deste anticorpo. Apesar de alguns estudos demonstrarem que o tratamento com donanemab não está associado a efeitos adversos significativos, <sup>[154,156]</sup> muitos outros realçam a importância de um monitoramento constante por meio de técnicas de neuroimagem, principalmente pelos efeitos ARIA deste fármaco.<sup>[155][157][158]</sup>

Tendo em conta os possíveis efeitos adversos do tratamento com este anticorpo, este deve ser evitado por doentes com mais de 90 anos, imunossuprimidos e em casos com histórico de sangramentos ou AVC recente.<sup>[158]</sup>

### **Conclusão**

Em suma, a Doença de Alzheimer é atualmente uma das principais preocupações da população idosa e um grande desafio da medicina moderna, tanto pela sua elevada

prevalência como pelo impacto cognitivo e funcional, que esta acarreta para a vida dos doentes.

Apesar de ainda não existir uma cura, atualmente estão disponíveis várias opções de tratamento que possibilitam um retardamento do declínio clínico, sendo a mais recentemente disponível o uso de um anticorpo monoclonal humanizado, o Donanemab, cuja eficácia é tanto maior quanto mais cedo for detectada a doença.

O desenvolvimento deste anticorpo dirigido especificamente contra a forma piroglutamada do peptídeo  $\beta$ -amiloide (pGlu3-A $\beta$ ), permite a remoção das placas amiloides, e assim a melhora significativa dos quadros clínicos, o que, apesar dos seus riscos associados e necessidade de monitorização constante, representa um avanço promissor na terapêutica modificadora da Doença de Alzheimer.

## **Conclusão global**

O estágio curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, permite não só a aplicação dos conhecimentos adquiridos ao longo destes cinco anos de curso, como também possibilita uma melhor compreensão daquele que é o papel do farmacêutico na sociedade.

Tendo dedicado a totalidade do meu estágio à componente de farmácia comunitária, foi-me possível aprender profundamente como é o dia a dia de uma farmácia e as mil e uma tarefas de *backoffice* que promovem o seu bom funcionamento, e capacidade de resposta às necessidades dos utentes.

Além disso, o estágio, em especial o atendimento ao público, que é o momento de maior interação com o doente, permite não só uma melhoria das capacidades de comunicação como também a demonstração prática dos conhecimentos teóricos, o que deixa claro o impacto do farmacêutico como um dos profissionais de saúde mais próximos da população. Neste seguimento, fui capaz de aprofundar os meus conhecimentos quer sobre a medicação em si, principalmente pelo acompanhamento de doentes polimedicados, como também sobre as mais variadas patologias e preocupações que levam as pessoas a deslocar-se à farmácia na busca de aconselhamento farmacêutico.

Em suma, os desafios que estes seis meses de estágio me colocaram permitiram-me crescer tanto a nível pessoal quanto profissional, e munir-me de competências técnicas e científicas necessárias para a promoção de cuidados de saúde e bem-estar do doente.

## Bibliografia

- [1] Hennessy BJ. Estomatite aftosa recorrente [Internet]. Manual MSD Versão Saúde Para a Família; 2024 Jan 5 [Acedido a 21 de março de 2025]. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/casa/dist%C3%BArbios-da-boca-e-dos-dentes/sintomas-de-doen%C3%A7as-dentais-e-oraais/estomatite-aftosa-recorrente>
- [2] Alves B. Aftas [Internet]. Biblioteca Virtual em Saúde MS; [s.d.] [Acedido a 21 de março de 2025]. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/aftas/>
- [3] Baptista A, Simón A. Estomatite aftosa recorrente [Internet]. Lisboa: Centro de Informação do Medicamento; 2018 [Acedido a 21 de março de 2025]. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim\\_e\\_publicacoes\\_ear\\_4249789575ac7993984299.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim_e_publicacoes_ear_4249789575ac7993984299.pdf)
- [4] Edgar NR, Saleh D, Miller RA. Recurrent aphthous stomatitis: a review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017 Mar;10(3):26-36. PMID: 28360966; PMCID: PMC5367879.
- [5] Aguirre JM, Bagán JV, Rodriguez C, Jimenez Y, Martínez-Conde R, Díaz de Rojas F, et al. Efficacy of mometasone furoate microemulsion in the treatment of erosive-ulcerative oral lichen planus: pilot study. *J Oral Pathol Med*. 2004 Aug;33(7):381-5. doi: 10.1111/j.1600-0714.2004.00213.x. PMID: 15250828.
- [6] Shekhawat NS, Shtein RM, Blachley TS, Stein JD. Antibiotic prescription fills for acute conjunctivitis among enrollees in a large United States managed care network. *Ophthalmology*. 2017 Aug;124(8):1099-1107. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.04.034. PMID: 28624168; PMCID: PMC9482449.
- [7] Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR. Ocular infection & immunity. St. Louis: Mosby; 1996.
- [8] Leonardi A, Piliego F, Castegnaro A, Lazzarini D, Valerio ALG, Mattana P, et al. Allergic conjunctivitis: a cross-sectional study. *Clin Exp Allergy*. 2015 Jun;45(6):1118-25. doi: 10.1111/cea.12536. PMID: 25809830.
- [9] Kanski JJ, Bowling B. Clinical ophthalmology: a systematic approach. 8th ed. Elsevier; 2015.
- [10] Azari AA, Arabi A. Conjunctivitis: a systematic review. *J Ophthalmic Vis Res*. 2020 Aug;15(3):372-95. doi: 10.18502/jovr.v15i3.7456. PMID: 32864068; PMCID: PMC7431717.
- [11] INFARMED. Resumo das características do medicamento: Tacrolímus [Internet]. Aprovado a 18-04-2024 [Acedido a 4 de abril de 2025]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [12] Sarkar R, Dogra S, Vinay K, Sinha S, Narayan VR, Kumaran MS, et al. Topical tacrolimus in vitiligo: consensus paper from the Pigmentary Disorders Society. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2024 Dec 17;17:2875-86. doi: 10.2147/CCID.S455602. PMID: 39717835; PMCID: PMC11664111.

- [13] Umar BU, Rahman S, Dutta S, Islam T, Nusrat N, Chowdhury K, et al. Management of atopic dermatitis: the role of tacrolimus. *Cureus*. 2022 Aug 18;14(8):e28130. doi: 10.7759/cureus.28130. PMID: 35990561; PMCID: PMC9387362.
- [14] Siegfried EC, Jaworski JC, Kaiser JD, Hebert AA. Systematic review of published trials: long-term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopic dermatitis. *BMC Pediatr*. 2016;16:75.
- [15] Nagrani NK, Zito PM. Topical tacrolimus (FK506, Protopic) in the treatment of atopic dermatitis. *J Dermatol Nurses Assoc*. 2019;11(1):41-4.
- [16] Mehta JS, Chen WL, Cheng ACK, Cung LX, Dualan IJ, Kekunnaya R, et al. Diagnosis, management, and treatment of vernal keratoconjunctivitis in Asia: recommendations from the Management of VKC in Asia Expert Working Group. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Aug 1;9:882240. doi: 10.3389/fmed.2022.882240. PMID: 35979210; PMCID: PMC9376221.
- [17] Kaur K, Gurnani B. Vernal keratoconjunctivitis [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan– [atualizado em 2023 Jun 11; Acedido a 4 de abril de 2025]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576433/>
- [18] Capobianco M, Zeppieri M, Gagliano G, Visalli F, D'Esposito F, Foti R, et al. Ocular manifestations in children with vernal keratoconjunctivitis. *Children (Basel)*. 2025 May 7;12(5):609. doi: 10.3390/children12050609. PMID: 40426788; PMCID: PMC12110089.
- [19] Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AFT, Ishii HA, da Silva EMK. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(7).
- [20] Sarsono MC, Angelina M. Efficacy and safety of topical tacrolimus for vernal keratoconjunctivitis: a systematic review. *Beyoglu Eye J*. 2024 Dec 11;9(4):179-89. doi: 10.14744/bej.2024.54765. PMID: 40007680; PMCID: PMC11849725.
- [21] Ohashi Y, Ebihara N, Fujishima H, Fukushima A, Kumagai N, Nakagawa Y, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial of tacrolimus ophthalmic suspension 0.1% in severe allergic conjunctivitis. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010 Apr;26(2):165-74. doi: 10.1089/jop.2009.0087. PMID: 20307214; PMCID: PMC3158389.
- [22] Zhao M, He F, Yang Y, Lin W, Qiu W, Meng Q, et al. Therapeutic efficacy of tacrolimus in vernal keratoconjunctivitis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Hosp Pharm*. 2022 May;29(3):129-33. doi: 10.1136/ejhpharm-2020-002447. PMID: 33144336; PMCID: PMC9047954.
- [23] Barot RK, Shitole SC, Bhagat N, Patil D, Sawant P, Patil K. Therapeutic effect of 0.1% tacrolimus eye ointment in allergic ocular diseases. *J Clin Diagn Res*. 2016 Jun;10(6):NC05-9. doi: 10.7860/JCDR/2016/17847.7978. PMID: 27504320; PMCID: PMC4963680.
- [24] Leslie SW, Sooriyamoorthy T. Erectile dysfunction [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan– [atualizado em 2024 Jan 9; Acedido a 17 de abril de 2025]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562253/>

- [25] Miguel P. Terapêutica farmacológica da disfunção erétil [Internet]. 2013 [Acedido a 17 de abril de 2025]. Disponível em: <https://hdl.handle.net/10316/85956>
- [26] Corbin JD, Francis SH. Pharmacology of phosphodiesterase-5 inhibitors. *Int J Clin Pract*. 2002 Jul-Aug;56(6):453-9. PMID: 12166544.
- [27] Andersson K-E. Mechanisms of penile erection and basis for pharmacological treatment of erectile dysfunction. *Pharmacol Rev*. 2011;63(4):811–59. doi: 10.1124/pr.111.004515.
- [28] EROXON®. Eroxon stim-gel [Internet]. [s.d.] [Acedido a 17 de abril de 2025]. Disponível em: <https://www.eroxon.pt/eroxon>
- [29] Eroxon®. Folheto informativo [Internet]. 2024 [Acedido a 17 de abril de 2025]. Disponível em: <https://www.eroxon.pt/files/VE9211-EROXON-IFU-standard-300x416-26x100-v11-HR.pdf>
- [30] Dr. Petronio Melo. *Eroxon Gel: Solução Inovadora para Disfunção Erétil* [Internet]. 2024 [Acedido a 17 de abril de 2025]. Disponível em: <https://www.drpetroniomelo.com.br/eroxon-gel-solucao-disfuncao-eretil/>
- [31] Patel BC, Lopez MJ, Joos ZP. Anatomy, Head and Neck, Eyelash [Internet]. StatPearls Publishing; 2020 [Acedido a 25 de abril de 2025]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537278/>
- [32] Lin X, Zhu L, He J. Morphogenesis, Growth Cycle and Molecular Regulation of Hair Follicles. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.899095>
- [33] INFOMED. Resumo das Características do Medicamento – Latanoprost [Internet]. [Acedido a 25 de abril de 2025]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [34] DrugBank. Latanoprost [Internet]. [Acedido a 25 de abril de 2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00654>
- [35] European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento: Latanoprost [Internet]. London: EMA; 2023 [Acedido a 25 de abril de 2025]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [36] Patel SS, Spencer CM. Latanoprost: A review of its pharmacological properties, clinical efficacy and tolerability in the management of primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Aging*. 1996;9(5):363–78. doi: 10.2165/00002512-199609050-00007.
- [37] Toris CB, Camras CB, Yablonski ME. Effects of latanoprost on aqueous humor dynamics in patients with ocular hypertension or open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2003;241(8):593–599. <https://doi.org/10.1007/s00417-003-0835-1>

- [38] Coronel-Pérez IM, Rodríguez-Rey EM, Camacho-Martínez FM. Latanoprost in the treatment of eyelash alopecia in alopecia areata universalis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(4):481–5. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03543.x>
- [39] Aumond S, Bitton E. The eyelash follicle features and anomalies: a review. *J Optom*. 2018;11(4):211–222. <https://doi.org/10.1016/j.optom.2018.05.003>
- [40] Johnstone MA, Albert DM. Prostaglandin-induced hair growth. *Surv Ophthalmol*. 2002;47 Suppl 1:S185–S202. [https://doi.org/10.1016/s0039-6257\(02\)00307-7](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(02)00307-7)
- [41] Tripathy K, Patel P, Geetha R. Latanoprost [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan– [Acedido a 25 de abril de 2025]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540978/>
- [42] Jiang S, Hao Z, Qi W, Wang Z, Zhou M, Guo N. The efficacy of topical prostaglandin analogs for hair loss: A systematic review and meta-analysis. *Front Med*. 2023;10:1130623. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1130623>
- [43] Espinoza-Silva JI, Macias-Nevarez E, Scheckhuber CQ, Tienda-Vázquez MA. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the efficacy and safety of latanoprost for eyelash growth in aesthetic medicine. *Cosmetics*. 2023;10(5):136. <https://doi.org/10.3390/cosmetics10050136>
- [44] Blume-Peytavi U, Lönnfors S, Hillmann K, Garcia Bartels N. A randomized double-blind placebo-controlled pilot study to assess the efficacy of a 24-week topical treatment by latanoprost 0.1% on hair growth and pigmentation in healthy volunteers with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(5):794–800.
- [45] Sugimoto M, Sugimoto M, Uji Y. Quantitative analysis of eyelash lengthening following topical latanoprost therapy. *Can J Ophthalmol*. 2002;37(6):342–5. doi: 10.1016/s0008-4182(02)80004-7.
- [46] DrugBank. Azithromycin [Internet]. 2022 [Acedido a 10 de maio de 2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00207>
- [47] INFOMED. Resumo das Características do Medicamento – Azitromicina [Internet]. [Acedido a 10 de maio de 2025]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
- [48] Vaz AP, Morais A, Melo N, Mota PC, Moura CS, Amorim A. Azithromycin as an adjuvant therapy in cryptogenic organizing pneumonia. *Rev Port Pneumol*. 2011;17(4):186–9. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2011.03.001>
- [49] Steinbach T. Bronquiectasia [Internet]. Manuais MSD Edição Para Profissionais. 2021 set 20 [Acedido a 11 de maio de 2025]. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/dist%C3%BArbios-pulmonares/bronquiectasia-e-atelectasia/bronquiectasia>

- [50] Sawicki G. Fibrose cística (FC) [Internet]. Manuais MSD Versão Saúde Para a Família. 2023 dez [Acedido a 11 de maio de 2025]. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/casa/problemas-de-sa%C3%BAde-infantil/fibrose-c%C3%ADstica/fibrose-c%C3%ADstica-fc>
- [51] Pomares X, Montón C, Espasa M, et al. Long-term azithromycin therapy in patients with severe COPD and repeated exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:449–56. doi: 10.2147/COPD.S23655.
- [52] Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for Prevention of Exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;365(8):689–98. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1104623>
- [53] Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of Action and Clinical Application of Macrolides as Immunomodulatory Medications. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23. <https://doi.org/10.1128/cmr.00078-09>
- [54] Shimizu T, Shimizu S. Azithromycin inhibits mucus hypersecretion from airway epithelial cells. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:265714. doi: 10.1155/2012/265714.
- [55] Imamura Y, Yanagihara K, Mizuta Y, et al. Azithromycin Inhibits MUC5AC Production Induced by the *Pseudomonas aeruginosa* Autoinducer N-(3-Oxododecanoyl) Homoserine Lactone in NCI-H292 Cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48. <https://doi.org/10.1128/aac.48.9.3457-3461.2004>
- [56] Medscape. Drug interactions checker - Medscape drug reference database [Internet]. [Acedido a 12 de maio de 2025]. Disponível em: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
- [57] Entringer S. Azithromycin Uses, Dosage & Side Effects [Internet]. Drugs.com. 2023 jul 24 [Acedido a 12 de maio de 2025]. Disponível em: <https://www.drugs.com/azithromycin.html>
- [58] Marques M, Matias J, Machado R, et al. Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção em Idade Pediátrica: Papel dos Cuidados de Saúde Primários. *Gaz Med*. 2018;5:28–36. Disponível em: <https://www.gazetamedica.pt/gazetas/9/gazeta9.html#p=5>
- [59] BIAL. PHDA [Internet]. Disponível em: <https://www.bial.com/pt/areas-terapeuticas/neurociencias/phda/> [Acedido a 20 de maio de 2025]
- [60] Storebø OJ, Pedersen N, Ramstad E, et al. Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents – assessment of adverse events in non-randomised studies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(5):CD012069.
- [61] Instituto NeuroSaber. Conheça os diferentes tipos de TDAH e como identificar [Internet]. Disponível em: <https://institutoneurosaber.com.br/artigos/conheca-os-diferentes-tipos-de-tdah-e-como-identificar/> Acedido a 20 de maio de 2025.
- [62] Posner J, Polanczyk G, Sonuga-Barke E. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2020;395(10222):450–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33004-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33004-1)

- [63] Valmiki M, Fawzy P, Valmiki S, et al. Reinforcement and Compensatory Mechanisms in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Systematic Review of Case-Control Studies. *Cureus*. 2021. <https://doi.org/10.7759/cureus.13718>
- [64] Coelho L, Chaves E, Vasconcelos S, et al. Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) na criança: aspectos neurobiológicos, diagnóstico e conduta terapêutica. *Acta Med Port*. 2010;23(4):689–96. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20687998/>
- [65] Rohde L, Halpern R. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: atualização. *J Pediatr*. 2004;80(2):61–70. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jped/a/vsv6yydfR59j8Tty9S8J8cq/?lang=pt>
- [66] DrugBank. Methylphenidate [Internet]. [Acedido a 24 de maio de 2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00422>
- [67] Amen DG, Henderson TA, Newberg A. SPECT Functional Neuroimaging Distinguishes Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder From Healthy Controls in Big Data Imaging Cohorts. *Front Psychiatry*. 2021;12:725788. doi: 10.3389/fpsy.2021.725788.
- [68] Norman LJ, Sudre G, Price J, Shaw P. Subcortico-cortical dysconnectivity in ADHD: a voxel-wise mega-analysis across multiple cohorts. *Am J Psychiatry*. 2024 Mar 13;appiajp20230026. doi: 10.1176/appi.ajp.20230026. PubMed PMID: 38476041.
- [69] Fioravante I, Lozano-Lozano JA, Martella D. Attention deficit hyperactivity disorder: A pilot study for symptom assessment and diagnosis in children in Chile. *Front Psychol*. 2022;13. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.946273>
- [70] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed., text rev.; DSM-5-TR. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2022.
- [71] Kazda L, Bell K, Thomas R, McGeechan K, Sims R, Barratt A. Overdiagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *JAMA Netw Open*. 2021;4(4):e215335. [Online] Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.5335> [Acedido a 3 de junho de 2025].
- [72] Sharif S, Guirguis A, Fergus S, Schifano F. The Use and Impact of Cognitive Enhancers among University Students: A Systematic Review. *Brain Sci*. 2021;11(3).
- [73] Gabinete de Informação e Planeamento Estratégico, INFARMED. Medicamentos para a Hiperatividade com Défice de Atenção. INFARMED; 2015. [Online] Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Relatorio\\_ADHD.pdf/d6043d87-561e-4534-a6b1-4969dff93b78](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Relatorio_ADHD.pdf/d6043d87-561e-4534-a6b1-4969dff93b78) [Acedido a 4 de Junho de 2025].
- [74] INFARMED. Resumo das características do medicamento: Metilfenidato. INFARMED; 2020.

- [75] INFARMED. Resumo das características do medicamento: Concerta 18 mg comprimidos de libertação prolongada. INFARMED; 2022.
- [76] Jaeschke RR, Sujkowska E, Sowa-Kućma M. Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: a narrative review. *Psychopharmacology*. 2021;238:2667–2691. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05946-0>
- [77] Kapur A. Is Methylphenidate Beneficial and Safe in Pharmacological Cognitive Enhancement? *CNS Drugs*. 2020;34(10):1045–1062.
- [78] DrugBank. Methylphenidate. [Online] Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00422> [Acedido a 4 de Junho de 2025].
- [79] Bisagno V, González B, Urbano FJ. Cognitive enhancers versus addictive psychostimulants: The good and bad side of dopamine on prefrontal cortical circuits. *Pharmacol Res*. 2016;109:108–118. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.013>
- [80] Storebø O, Pedersen N, Ramstad E, Kielsholm M, Nielsen S, Krogh H, et al. Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents - assessment of adverse events in non-randomised studies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012069.pub2> [Acedido a 7 junho 2025].
- [81] Swanson JM, et al. Long-term stimulant treatment and growth in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr Psychol*. 2006;31(4):468–478.
- [82] Faraone SV, et al. The effects of stimulant medications on the brain in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(7):e906–e913.
- [83] Nigg JT, et al. Impact of stimulant medication on growth in children with ADHD: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2007;120(2):e383–e393.
- [84] Shin JY, Roughead EE, Park BJ, Pratt NL. Cardiovascular safety of methylphenidate among children and young people with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): nationwide self controlled case series study. *BMJ*. 2016;353. <https://doi.org/10.1136/bmj.i2550>
- [85] Omid N, Ghorashi SM, Zahedi Tajrishi F, Effatpanah M, Khatami F, Khorgami MR. Effects of methylphenidate on blood pressure, QT-interval, and cardiac output in ADHD diagnosed children: A three months' follow-up study. *IJC Heart Vasculature*. 2021;34:100805. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100805>
- [86] Biederman J, et al. Effects of stimulant treatment on brain structure and function in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(5):529–537.
- [87] Bushong SC. Radiologic Science for Technologists: Physics, Biology, and Protection. 11th ed. Elsevier; 2017.

- [88] Sciacca F, Botz B. Radiotracers for SPECT brain imaging. Radiopaedia.org; 2023. [Online] Disponível em: <https://radiopaedia.org/articles/radiotracers-for-spect-brain-imaging?lang=us> [Acedido a 8 Junho 2025].
- [89] Amen DG, Carmichael BD. High-resolution brain SPECT imaging in ADHD. *Ann Clin Psychiatry*. 1997;9(2):81–86. doi: 10.1023/a:1026201218296. PMID: 9242893.
- [90] Amen DG, Henderson TA, Newberg A. SPECT Functional Neuroimaging Distinguishes Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder From Healthy Controls in Big Data Imaging Cohorts. *Front Psychiatry*. 2021;12:725788. doi: 10.3389/fpsyt.2021.725788. PMID: 34899414; PMCID: PMC8653781.
- [91] Snyder SM, Hall JR. A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Clin Neurophysiol*. 2006;23(5):441–456. <https://doi.org/10.1097/01.wnp.0000221363.12503.78>
- [92] Karalunas SL, Ostlund BD, Alperin BR, Figuracion M, Gustafsson HC, Deming EM, et al. Electroencephalogram aperiodic power spectral slope can be reliably measured and predicts ADHD risk in early development. *Dev Psychobiol*. 2022;64(3):e22228. doi: 10.1002/dev.22228. PMID: 35312046; PMCID: PMC9707315.
- [93] Mills KL, Bathula D, Dias TG, Iyer SP, Fenesy MC, Musser ED, et al. Altered cortico-striatal-thalamic connectivity in relation to spatial working memory capacity in children with ADHD. *Front Psychiatry*. 2012;3(2). [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22291667/>
- [94] Willemse, D., Buitelaar, J. K., & Oostenveld, R. (2015). How the Individual Alpha Peak Frequency Helps Unravel the Neurophysiologic Underpinnings of Behavioral Functioning in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Clinical EEG and neuroscience*, 46(4), 285–291. <https://doi.org/10.1177/1550059414537257>
- [95] Bong SH, Kim JW. The Role of Quantitative Electroencephalogram in the Diagnosis and Subgrouping of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Soa Chongsongyon Chongsin Uihak*. 2021;32(3):85–92. doi: 10.5765/jkacap.210010. PMID: 34285632; PMCID: PMC8262972.
- [96] National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering. Magnetic resonance imaging (MRI). 2022 Apr. [Online] Disponível em: <https://www.nibib.nih.gov/sites/default/files/2022-05/Fact-Sheet-Magnetic-Resonance-Imaging-MRI.pdf> [Acedido a 10 Junho 2025].
- [97] Semrud-Clikeman M, Fine JG, Bledsoe J, Zhu DC. Regional Volumetric Differences Based on Structural MRI in Children With Two Subtypes of ADHD and Controls. *J Atten Disord*. 2017;21(12):1040–1049. doi: 10.1177/1087054714559642. PMID: 25488955.
- [98] Hospital da Luz. *Alzheimer – diagnóstico precoce*. [Online] Disponível em: <https://www.hospitaldaluz.pt/pt/dicionario-de-saude/alzheimer-diagnostico-precoce> [Acedido a 16 Junho de 2025].

- [99] Grimm M. O. W., Grimm M. O. W., et al. APP intracellular domain derived from amyloidogenic  $\beta$ - and  $\gamma$ -secretase cleavage regulates neprilysin expression. *Front Aging Neurosci.* 2015; 7:77. doi:10.3389/fnagi.2015.00077
- [100] Rostagno A. Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(1):107. [Online] Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms24010107> [Acedido a 16 junho 2025]
- [101] Breijyeh Z., Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules.* 2020; 25(24):5789. [Online] Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules25245789> [Acedido a 16 Junho de 2025]
- [102] Tan J., et al. Clinical characteristics of early-onset versus late-onset Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Psychogeriatr.* 2024; 36(4):567–586.
- [103] Porsteinsson A., Isaacson R., Knox S., Sabbagh M., Rubino I. Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021. *J Prev Alzheimers Dis.* 2021; 8:371–386. [Online] Disponível em: <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.23> [Acedido a 16 de junho de 2025]
- [104] Twarowski, B. & Herbet, M. (2023). Inflammatory Processes in Alzheimer's Disease—Pathomechanism, Diagnosis and Treatment: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(7), 6518. [Online] Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms24076518> [Acedido a 17 de junho de 2025].
- [105] Brown, M. R., Radford, S. E., & Hewitt, E. W. (2020). Modulation of  $\beta$ -Amyloid Fibril Formation in Alzheimer's Disease by Microglia and Infection. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.609073>
- [106] Takashima, A., Wolozin, B., & Buee, L. (eds.) (2019). *Tau Biology*. Advances in Experimental Medicine and Biology. <https://doi.org/10.1007/978-981-32-9358-8>
- [107] Jack, C. R., Jr, Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., Petersen, R. C., & Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet. Neurology*, 9(1), 119–128. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70299-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70299-6) [Acedido a 12 de julho de 2025].
- [108] Nunan, J. & Small, D. H. (2000). Regulation of APP cleavage by  $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\gamma$ -secretases. *FEBS Letters*, 483(1), 6–10. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(00\)02076-7](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(00)02076-7)
- [109] Vassar, R. (2004). BACE1: The  $\beta$ -Secretase Enzyme in Alzheimer's Disease. *Journal of Molecular Neuroscience*, 23(1-2), 105–114. <https://doi.org/10.1385/jmn:23:1-2:105>
- [110] Gulisano, W. et al. (2018). Role of Amyloid- $\beta$  and Tau Proteins in Alzheimer's Disease: Confuting the Amyloid Cascade. *Journal of Alzheimer's Disease*, 64(S1), S611–S631. <https://doi.org/10.3233/JAD-179935>
- [111] Silva, M. V. F. et al. (2019). Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *Journal of Biomedical Science*, 26(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0524-y>

- [112] Khan, S., Barve, K. H. & Kumar, M. S. (2020). Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Current Neuroparmacology*, 18(11), 1106–1125. <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200528142429>
- [113] Talesa, V. N. (2001). Acetylcholinesterase in Alzheimer's disease. *Mechanisms of Ageing and Development*, 122(16), 1961–1969. [https://doi.org/10.1016/s0047-6374\(01\)00309-8](https://doi.org/10.1016/s0047-6374(01)00309-8)
- [114] Zhang, Y., Chen, H., Li, R., Sterling, K. & Song, W. (2023). Amyloid  $\beta$ -based therapy for Alzheimer's disease: challenges, successes and future. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8, 248. [Online] Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01484-7> [Acedido a 18 Junho de 2025].
- [115] Parsons, C. G. et al. (2007). Memantine: a NMDA receptor antagonist that improves memory by restoring synaptic plasticity. *CNS Drugs*, 21(11), 877–901.
- [116] Akiyama, H. et al. (2000). Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 21(3), 383–421. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(00\)00124-x](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(00)00124-x)
- [117] Leng, F. & Edison, P. (2021). Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? *Nature Reviews Neurology*, 17(3), 157–172.
- [118] Ransohoff, R. M. (2016). How neuroinflammation contributes to neurodegeneration. *Science*, 353(6301), 777–783.
- [119] Rochoy M, Rivas V, Chazard E, Decarpentry E, Saudemont G, Hazard PA, Puisieux F, Gautier S, Bordet R. Factors Associated with Alzheimer's Disease: An Overview of Reviews. *J Prev Alzheimers Dis*. 2019;6(2):121-134. doi:10.14283/jpad.2019.7.
- [120] Livingston, G. et al. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*, 396(10248), 413–446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
- [121] Itzhaki, R. F. et al. (2016). Microbes and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 51(4), 979–984. <https://doi.org/10.3233/JAD-160152>
- [122] Megur, A., Baltriukienė, D., Bukelskienė, V., & Burokas, A. (2020). The microbiota–gut–brain axis and Alzheimer's disease: Neuroinflammation is to blame? *Nutrients*, 13(1), 37. <https://doi.org/10.3390/nu13010037>
- [123] Campolim, C. M. et al. (2024). Air pollution accelerates the development of obesity and Alzheimer's disease: The role of leptin and inflammation – A mini review. *Frontiers in Immunology*, 15, 1401800. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1401800>
- [124] Schilling, L. P. et al. (2022). Diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Dementia & Neuropsychologia*, 16(3 Suppl 1), 25–39. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-DN-2022-S102PT>

- [125] Frontiers in Medicine. (2024). *Biomarkers for Alzheimer's Disease: A Perspective from Clinical and Translational Research*. [Online] Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2024.1474043/full> [Acedido a 20 de junho de 2025].
- [126] Dulewicz M, Kulczyńska-Przybik A, Mroczko P, Kornhuber J, Lewczuk P, Mroczko B. (2022). Biomarkers for the Diagnosis of Alzheimer's Disease in Clinical Practice: The Role of CSF Biomarkers during the Evolution of Diagnostic Criteria. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15), 8598. <https://doi.org/10.3390/ijms23158598>
- [127] Neurotherapeutics. (2023). *Emerging Therapeutics for Alzheimer's Disease*. [Online] Disponível em: [https://www.neurotherapeuticsjournal.org/article/S1878-7479\(23\)01511-8/fulltext](https://www.neurotherapeuticsjournal.org/article/S1878-7479(23)01511-8/fulltext) [Acedido a 20 de junho de 2025].
- [128] Health. (2024). *A New Blood Test Could Help Diagnose Alzheimer's Sooner*. [Online] Disponível em: <https://www.health.com/new-blood-test-alzheimers-disease-8687069> [Acedido a 20 de junho de 2025].
- [129] Laboratórios Pfizer, Lda. (2022). *ARICEPT comprimidos revestidos por película: Resumo das Características do Medicamento* (aprovado em 13-12-2022). Porto Salvo: Laboratórios Pfizer, Lda.
- [130] National Center for Biotechnology Information. (s.d.). *Pharmacology of Alzheimer's Disease*. In: *StatPearls [Internet]*. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513257/> [Acedido a 20 de junho de 2025].
- [131] Tooms J, Zetterberg H. (2021). Untangling the tau microtubule-binding region. *Brain*, 144(2), 359-362. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa468>
- [132] Nagata T, Shinagawa S, Nakajima S, Noda Y, Mimura M. (2022). Pharmacotherapeutic combinations for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 23(6), 727-737. <https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2042514>
- [133] Talesa VN. (2001). Acetylcholinesterase in Alzheimer's disease. *Mechanisms of Ageing and Development*, 122(16), 1961–1969. [https://doi.org/10.1016/s0047-6374\(01\)00309-8](https://doi.org/10.1016/s0047-6374(01)00309-8)
- [134] INFOMED. (2022). *Resumo das Características do Medicamento – Donepezilo Aurovitas 10 mg - Comprimidos orodispersíveis*.
- [135] INFOMED. (2021). *Resumo das Características do Medicamento – Galantamina Generis 16 mg - Cápsulas de libertação prolongada*.
- [136] INFOMED. (2016). *Resumo das Características do Medicamento – Rivastigmina Mylan 9,5 mg/24 h - Adesivo transdérmico*.
- [137] Akıncioğlu H, Gülçin İ. (2020). Potent Acetylcholinesterase Inhibitors: Potential Drugs for Alzheimer's Disease. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 20(8), 703–715. <https://doi.org/10.2174/1389557520666200103100521>

- [138] Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. (2021). *Reminyl cápsulas de libertação prolongada: Resumo das Características do Medicamento* (aprovado em 20-11-2021). Porto Salvo: Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
- [139] INFOMED. (2014). *Resumo das Características do Medicamento – Memantina Ciclum 10 mg comprimidos revestidos por película*.
- [140] Kishi T, Matsunaga S, Oya K, Nomura I, Ikuta T, Iwata N. (2017). Memantine for Alzheimer's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 60(2), 401–425. <https://doi.org/10.3233/jad-170424>
- [141] Agência Europeia do Medicamento. (2023). *Anexo I – Resumo das Características do Medicamento*. In: Exelon [Online]. Dublin: EMA. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/exelon-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/exelon-epar-product-information_en.pdf) [Acedido a 20 de junho de 2025].
- [142] Kuns B, Rosani A, Patel P, Varghese D. (2024). *Memantine*. In: *StatPearls* [Online]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500025/> [Acedido a 20 de junho de 2025].
- [143] U.S. Food and Drug Administration. (2024). *FDA approves treatment for adults with Alzheimer's disease*. [Online] Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-treatment-adults-alzheimers-disease> [Acedido a 20 de julho de 2025].
- [144] Rahman A, Hossen MA, Chowdhury MFI, Bari S, Tamanna N, Sultana SS, et al. (2023). Aducanumab for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review. *Psychogeriatrics*, 23(3), 512-522. <https://doi.org/10.1111/psyg.12944> [Acedido a 21 de junho de 2025].
- [145] Cummings J, Apostolova L, Rabinavici GD, Atri A, Aisen P, Greenberg S, et al. (2023). [Online] Disponível em: <https://doi.org/10.14283/jpad.2023.30> [Acedido a 21 de junho de 2025].
- [146] Reuters. FDA aprova medicamento da Eli Lilly para Alzheimer [Internet]. 2024 Jul 2. Disponível em: <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/us-fda-approves-lillys-alzheimers-drug-2024-07-02/> [Acedido a 21 de junho de 2025].
- [147] U.S. Food and Drug Administration. (2024). *FDA briefing document: Donanemab*. [Online] Disponível em: <https://www.fda.gov/media/180803/download> [Acedido a 21 de junho de 2025].
- [148] Jayaprakash N, Elumalai K. (2024). Translational Medicine in Alzheimer's Disease: The Journey of Donanemab From Discovery to Clinical Application. *Chronic Diseases and Translational Medicine*, 11(2), 105-116. <https://doi.org/10.1002/cdt3.155>
- [149] NeurologyLive. Donanemab Demonstrates Significant Slowing of Cognitive Decline in Phase 3 TRAILBLAZER-ALZ 2 Study [Internet]. 2023 May 4 [Acedido a 21 de junho de 2025].

Disponível em: <https://www.neurologylive.com/view/donanemab-demonstrates-significant-slowng-cognitive-decline-phase-3-trailblazer-alz-2-study>

**[150]** Clinical Pharmacology & Therapeutics. (2024). [Online] Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cpt.2875> [Acedido a 21 de junho de 2025].

**[151]** Budd Haeberlein H, Haeberlein HR, Salloway S, et al. Three major effects of APOE ε4 on Aβ immunotherapy-induced ARIA. *Front Aging Neurosci.* 2024;16:1412006. doi:10.3389/fnagi.2024.1412006

**[152]** Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, et al. (2021). Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *The New England Journal of Medicine*, 384(18), 1691–1704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100708>

**[153]** Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, et al. (2023). Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 330(6), 512-527. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.13239>

**[154]** Rashad A, Rasool A, Shaheryar M, Sarfraz A, Sarfraz Z, Robles-Velasco K, et al. (2022). Donanemab for Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Clinical Trials. *Healthcare (Basel)*, 11(1), 32. <https://doi.org/10.3390/healthcare11010032>

**[155]** Expert Opinion on Drug Delivery. (2024). [Online] Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/10.1080/17425255.2024.2357637> [Acedido a 24 de junho de 2025].

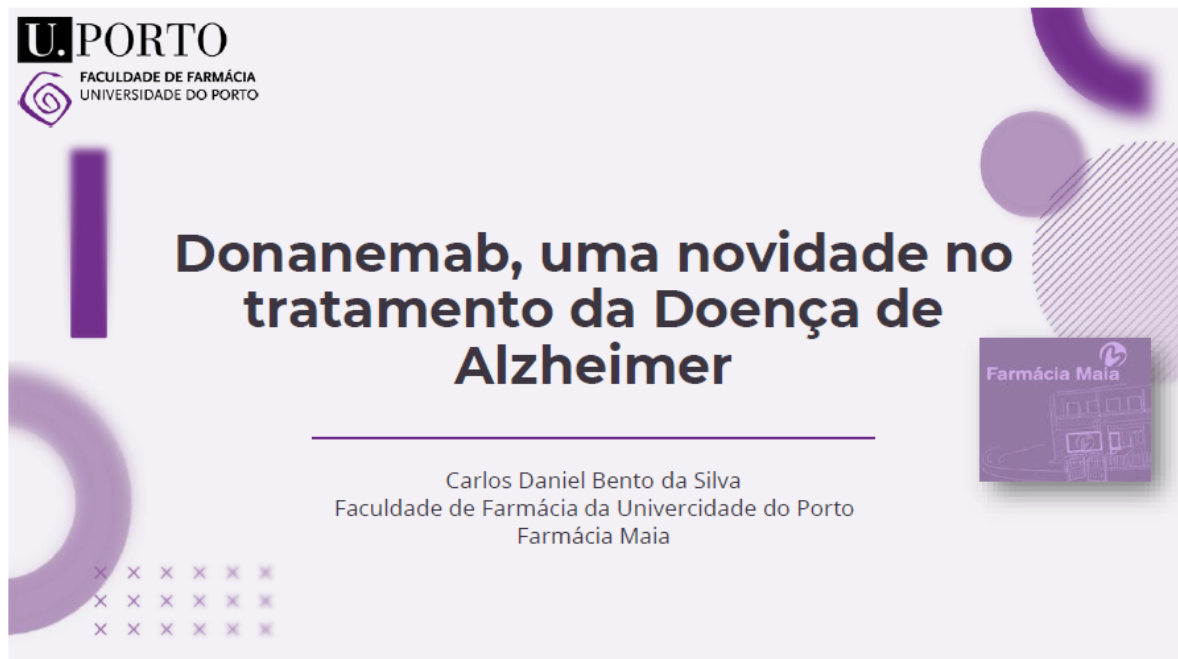
**[156]** Shcherbinin S, Evans CD, Lu M, Andersen SW, Pontecorvo MJ, Willis BA, et al. (2022). Association of Amyloid Reduction After Donanemab Treatment With Tau Pathology and Clinical Outcomes: The TRAILBLAZER-ALZ Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, 79(10), 1015–1024. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.2793>

**[157]** Lowe SL, Duggan Evans C, Shcherbinin S, Cheng YJ, Willis BA, Gueorguieva I, et al. (2021). Donanemab (LY3002813) Phase 1b Study in Alzheimer's Disease: Rapid and Sustained Reduction of Brain Amyloid Measured by Florbetapir F18 Imaging. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 8(4), 414–424. <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.56>

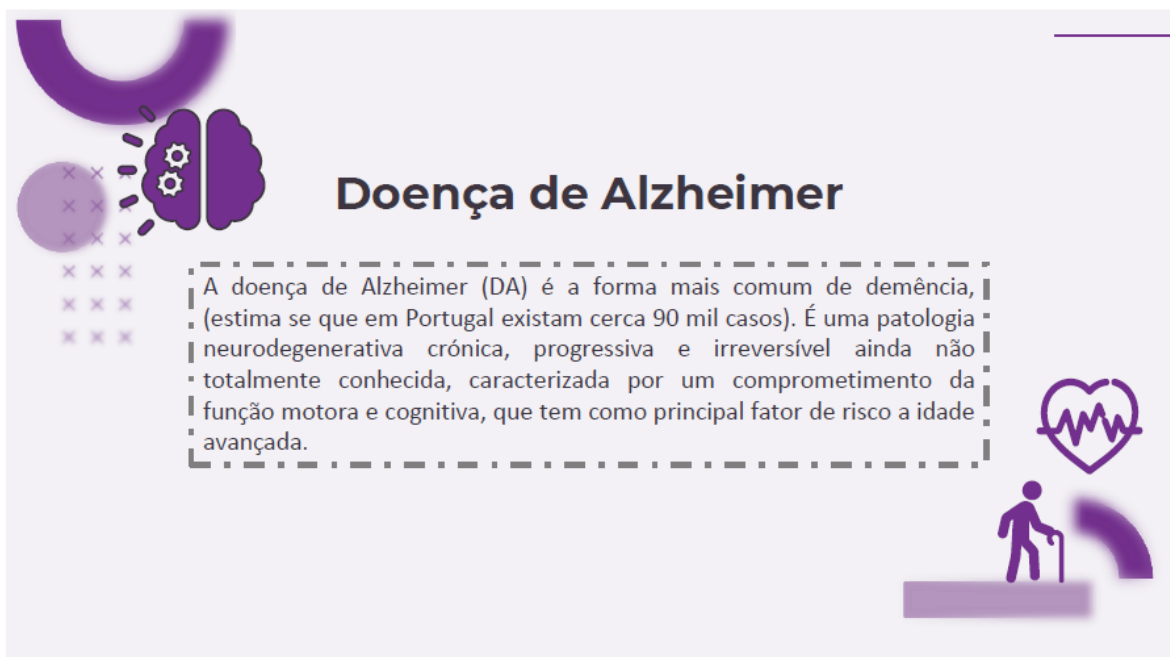
**[158]** Rabinovici GD, Selkoe DJ, Schindler SE, Aisen P, Apostolova LG, Atri A, et al. Donanemab: appropriate use recommendations. *J Prev Alzheimers Dis.* 2025;12(5). doi:10.1016/j.tjpad.2025.100150

## Anexos

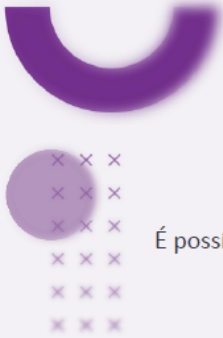
**Anexo 1** - Apresentação “Donanemab, uma novidade no tratamento da Doença de Alzheimer”



1



2



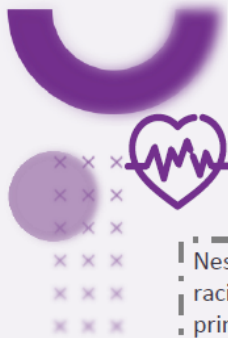
## Fisiopatologia

É possível fazer a distinção entre dois tipos da doença de alzheimer, relativamente ao aparecimento dos primeiros sinais e sintomas:

|                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>De início tardio:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Mais comum;</li> <li>✓ Idades mais avançadas (<math>\leq 65</math> anos);</li> <li>✓ Estilo de vida;</li> <li>✓ Doenças vasculares;</li> <li>✓ Traumatismos cranianos;</li> <li>✓ Infecções</li> </ul> | <p><b>De início precoce:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Idades inferiores a 65 anos;</li> <li>✓ Comprometimento mais rápido e severo;</li> <li>✓ Mutações genéticas</li> </ul> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|



3



## Fisiopatologia

Neste tipo de demência, a diminuição da função mental, memória e raciocínio, e a capacidade de manter uma vida independente deve-se principalmente à acumulação de placas amiloides e emaranhados neurofibrilares intracelulares, à disfunção dos neurotransmissores, e à neuroinflamação.



4



## Fisiopatologia

### Placas Amiloides

As placas amiloides são agregados insolúveis extracelulares formados principalmente por peptídeos  $\beta$ -amiloides promovendo o declínio cognitivo.

### Emaranhados Neurofibrilares

Os emaranhados neurofibrilares são acúmulos intracelulares de proteína tau hiperfosforilada, afetando a transmissão sináptica, o transporte axonal e a transdução de sinais.

### Neuroinflamação

Tanto a A $\beta$ , como a proteína tau promovem a ativação de células imunes do SNC, como a microglia e os astrócitos, que desencadeiam a libertação de citocinas e substâncias pró-inflamatórias, implementando um quadro de inflamação crónica.

5



## Fatores de Risco

Uma das principais complicações é o facto de na sua grande maioria só ser possível verificar a presença dos sintomas quando a doença já se encontra alojada e em progressão. No entanto há que ter em atenção fatores como doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e obesidade, o estilo de vida, (sedentarismo, tabagismo e álcool), depressão, distúrbios do sono, mutações genéticas e hereditariedade.



6

## Diagnóstico

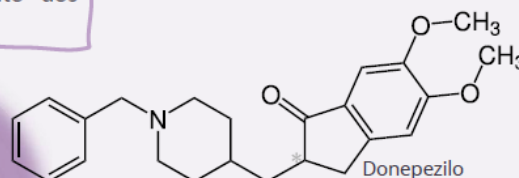
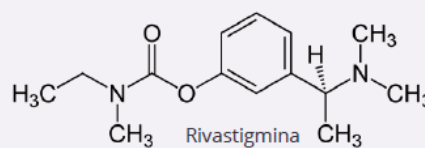
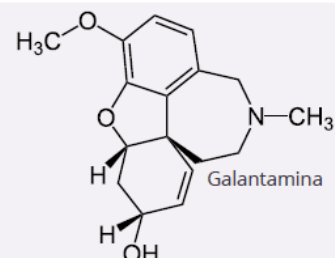
É baseado em avaliações clínicas e testes cognitivos que permitem quantificar o comprometimento dos domínios cognitivos. Servem de suporte ao diagnóstico, exames de neuroimagem que permitem excluir outros quadros clínicos com a mesma sintomatologia e que possibilitam também avaliar a atividade cerebral e identificar depósitos amiloides e emaranhados neurofibrilares. Além disso, a análise do líquido cefalorraquidiano, permite confirmar a presença de marcadores fisiopatológicos como: baixos níveis de  $A\beta_{42}$  e altos níveis de proteína tau hiperfosforilada.

7

## Terapêutica Farmacológica Comum

### Inibidores da acetilcolinesterase

Fármacos como a galantamina (inibidor seletivo, competitivo e reversível), o donepezilo (inibidor específico e reversível) e a rivastigmina (inibidor da acetilcolinesterase e da butirilcolinesterase) reduzem os sintomas típicos da demência por inibição da enzima AChE, permitindo assim um aumento dos níveis de acetilcolina na fenda sináptica.

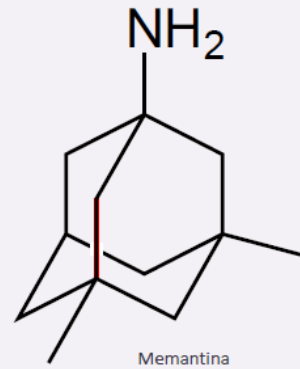


8

## Terapêutica Farmacológica Comum

### Antagonistas do recetor NMDA

A memantina é um antagonista não competitivo dos recetores NMDA que ao bloqueá-los, reduz a excitotoxicidade causada pelo glutamato, retardando assim o declínio cognitivo. Apesar de estar provada a sua eficácia em monoterapia, por norma recorre-se à sua coadministração com inibidores da AChE, de forma a fortalecer a resposta terapêutica.

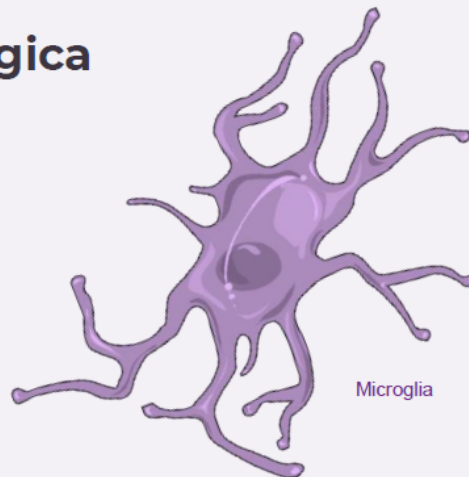


9

## Terapêutica Farmacológica Comum

### Fármacos anti-amiloides

Fármacos capazes de promover a eliminação de  $\text{A}\beta$  pela ativação de mecanismos imunológicos, como o aducanumab, o lecanemab e o donanemab. São anticorpos monoclonais, indicados para o tratamento de doentes com Alzheimer, principalmente quando a doença é detetada ainda em quadros iniciais.



10

## Terapêutica Não Farmacológica

Desempenham um papel fundamental na redução de sintomas comportamentais e na manutenção da função cognitiva do doente principalmente quando introduzidas precocemente. Intervenções contínuas, personalizadas e ajustadas às necessidades de cada doente, mediante o contexto social e familiar.

Estimulação Cognitiva

Fisioterapia

Terapia Ocupacional

Terapias Alternativas

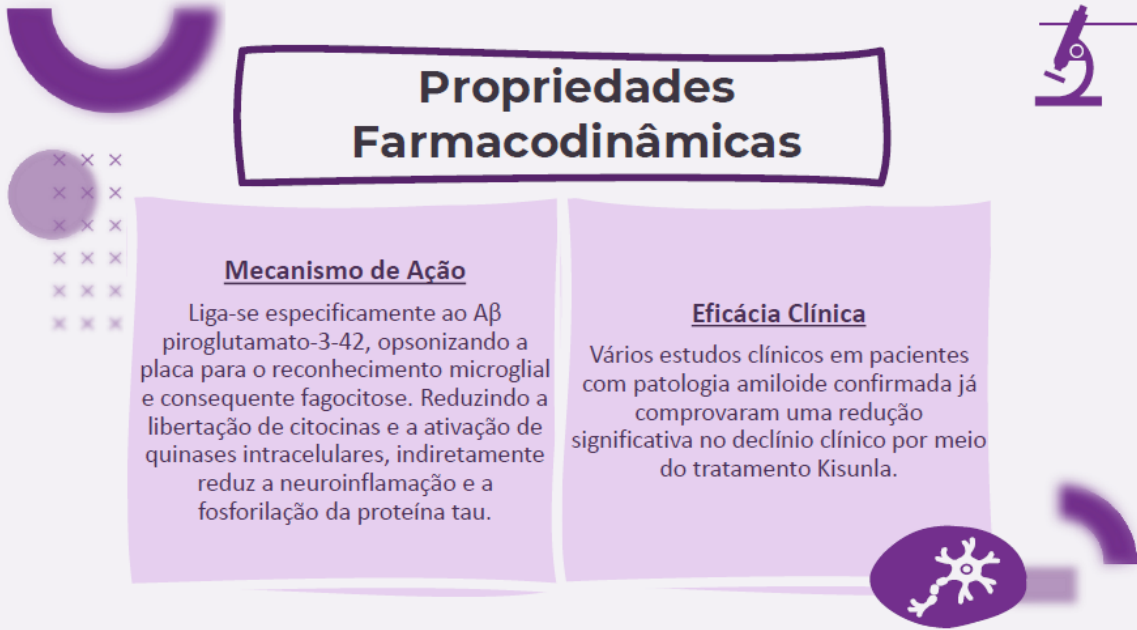
Preparação da Família e Cuidadores

11

## Donanemab

Anticorpo monoclonal humanizado (IgG1), mais recentemente aprovado pela FDA para o tratamento da doença de Alzheimer. Desenvolvido pela empresa farmacêutica Eli Lilly, e comercializado sob o nome Kisunla. Este anticorpo está desenhado para facilitar a remoção das placas amiloides, sendo essencialmente eficaz, quando estas são detetadas precocemente.

12



## Propriedades Farmacodinâmicas

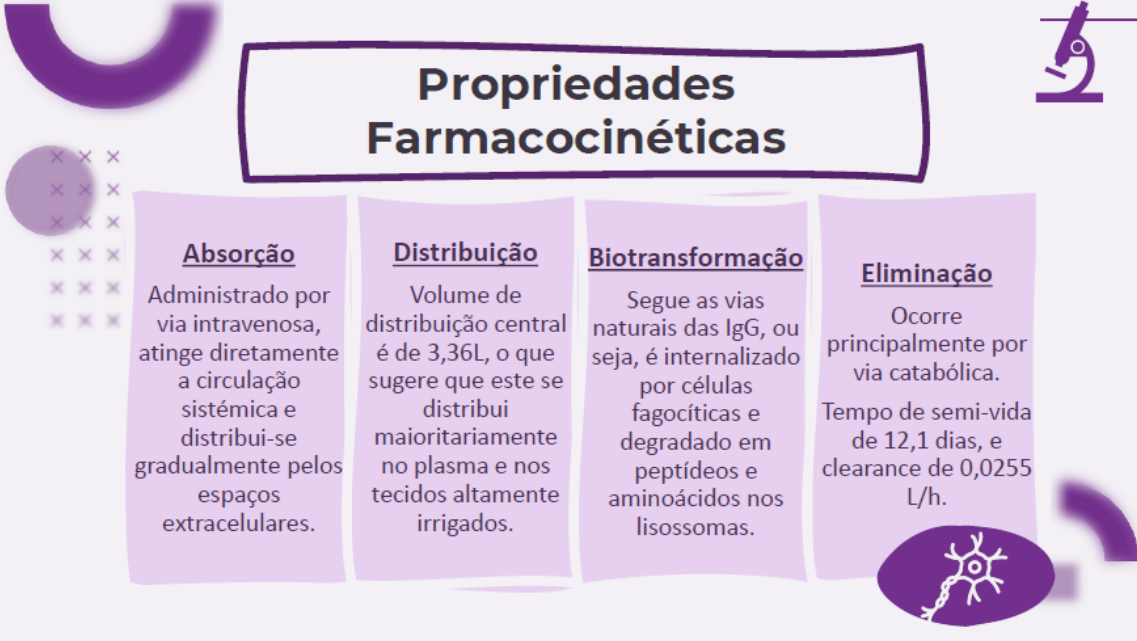
### Mecanismo de Ação

Liga-se especificamente ao A $\beta$  piroglutamato-3-42, opsonizando a placa para o reconhecimento microglial e consequente fagocitose. Reduzindo a liberação de citocinas e a ativação de quinases intracelulares, indiretamente reduz a neuroinflamação e a fosforilação da proteína tau.

### Eficácia Clínica

Vários estudos clínicos em pacientes com patologia amiloide confirmada já comprovaram uma redução significativa no declínio clínico por meio do tratamento Kisunla.

13



## Propriedades Farmacocinéticas

### Absorção

Administrado por via intravenosa, atinge diretamente a circulação sistêmica e distribui-se gradualmente pelos espaços extracelulares.

### Distribuição

Volume de distribuição central é de 3,36L, o que sugere que este se distribui maioritariamente no plasma e nos tecidos altamente irrigados.

### Biotransformação

Segue as vias naturais das IgG, ou seja, é internalizado por células fagocíticas e degradado em peptídeos e aminoácidos nos lisossomos.

### Eliminação

Ocorre principalmente por via catabólica. Tempo de semi-vida de 12,1 dias, e clearance de 0,0255 L/h.

14



## Posologia

A dosagem recomendada é de três doses iniciais de 700 mg, sendo administrada uma dose a cada quatro semanas, sendo que posteriormente a dosagem sofre um acréscimo para 1400 mg, mantendo o intervalo de quatro semanas entre as administrações. Esta administração é feita por infusão intravenosa, com uma duração aproximada de 30 minutos.



15



## Efeitos Adversos



- Não é substrato das enzimas CYP → Baixo potencial para interações medicamentosas pelo metabolismo hepático;
- Alterações cerebrais como edema e pequenos sangramentos, podem ser visualizadas por técnicas de neuroimagem;
- Nestes casos pode ser necessário suspender o tratamento;
- Embora capazes de originar quadros epiléticos e convulsões, na maioria dos casos estas alterações são ligeiras e passageiras;
- Estas situações podem ser associadas a cefaleias, confusão, alterações visuais, tonturas, náuseas e dificuldades motoras;
- Outro efeito muito comum é a obstipação intestinal;
- Pacientes homozigotos para ApoE ε4 estão mais suscetíveis a estes sintomas;
- O risco de desenvolver ARIA deve ser avaliado antes de iniciar o tratamento.

16

## Conclusão

Em suma, a Doença de Alzheimer é atualmente uma das principais preocupações da população idosa e um grande desafio da medicina moderna, tanto pela sua elevada prevalência como pelo impacto cognitivo e funcional, que esta acarreta na vida das pessoas.

Apesar de ainda não existir uma cura, atualmente estão disponíveis várias opções de tratamento que possibilitem um retardamento do declínio clínico, sendo a mais recentemente aprovada pela FDA o Donanemab, um anticorpo cuja eficácia é tanto maior quanto mais cedo for feito o diagnóstico.

17

## Referências Bibliográficas

- [1] Hospital da Luz. Alzheimer – diagnóstico precoce. [Online] Disponível em: <https://www.hospitaldaluz.pt/pt/dicionario-de-saude/alzheimer-diagnostico-precoce> [Acedido a 16 Junho de 2025].
- [2] Grimm MOW, Grimm MOW, et al. APP intracellular domain derived from amyloidogenic  $\beta$  and  $\gamma$  secretase cleavage regulates neprilysin expression. *Front Aging Neurosci.* 2015;7:77. doi:10.3389/fnagi.2015.00077
- [3] Rostagno A. Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(1):107. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms24010107> [Acedido a 16 junho 2025]
- [4] Tan J, et al. Clinical characteristics of early onset versus late onset Alzheimer's disease: a systematic review and meta analysis. *Int Psychogeriatr.* 2024;36(4):567–586.
- [5] Brown MR, Radford SE, Hewitt EW. Modulation of  $\beta$ -Amyloid Fibril Formation in Alzheimer's Disease by Microglia and Infection. *Front Mol Neurosci.* 2020;13. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.609073>
- [6] Gulisano W, et al. Role of Amyloid- $\beta$  and Tau Proteins in Alzheimer's Disease: Confuting the Amyloid Cascade. *J Alzheimers Dis.* 2018;64(S1):S611–S631. <https://doi.org/10.3233/JAD-179935>
- [7] Ransohoff RM. How neuroinflammation contributes to neurodegeneration. *Science.* 2016;353(6301):777–783.
- [8] Livingston G, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet.* 2020;396(10248):413–446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
- [9] Frontiers in Medicine. Biomarkers for Alzheimer's Disease: A Perspective from Clinical and Translational Research. *Front Med.* 2024. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2024.1474043/full> [Acedido a 20 de junho de 2025].
- [10] Dulewicz M, Kulczyńska-Przybik A, Mroczko P, Kornhuber J, Lewczuk P, Mroczko B. Biomarkers for the Diagnosis of Alzheimer's Disease in Clinical Practice: The Role of CSF Biomarkers during the Evolution of Diagnostic Criteria. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8598. <https://doi.org/10.3390/ijms23158598>
- [11] Neurotherapeutics. Emerging Therapeutics for Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics.* 2023. Disponível em: [https://www.neurotherapeuticsjournal.org/article/S1878-7479\(23\)01511-8/fulltext](https://www.neurotherapeuticsjournal.org/article/S1878-7479(23)01511-8/fulltext) [Acedido a 20 de junho de 2025].

18

## Referências Bibliográficas

- [12] Talesa VN. Acetylcholinesterase in Alzheimer's disease. *Mech Ageing Dev.* 2001;122(16):1961–1969. [https://doi.org/10.1016/s0047-6374\(01\)00309-8](https://doi.org/10.1016/s0047-6374(01)00309-8)
- [13] INFOMED. Resumo das Características do Medicamento – Donepezilo Aurovitas 10 mg - Comprimidos orodispersíveis. 2022.
- [14] INFOMED. Resumo das Características do Medicamento – Galantamina Generis 16 mg - Cápsulas de liberação prolongada. 2021.
- [15] INFOMED. Resumo das Características do Medicamento – Rivastigmina Mylan 9,5 mg/24 h - Adesivo transdérmico. 2016.
- [16] INFOMED. Resumo das Características do Medicamento – Memantina Ciclum 10 mg comprimidos revestidos por película. 2014.
- [17] Kishi T, Matsunaga S, Oya K, Nomura I, Ikuta T, Iwata N. Memantine for Alzheimer's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2017;60(2):401–425. <https://doi.org/10.3233/jad-170424>
- [18] U.S. Food and Drug Administration. FDA approves treatment for adults with Alzheimer's disease. 2024. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-treatment-adults-alzheimers-disease> [Acedido a 20 de julho de 2025].
- [19] Rahman A, Hossen MA, Chowdhury MFI, Bari S, Tamanna N, Sultana SS, et al. Aducanumab for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review. *Psychogeriatrics.* 2023;23(3):512–522. <https://doi.org/10.1111/psyg.12944> [Acedido a 21 de junho de 2025].
- [20] Kurkinen M. Donanemab: Not two without a third. *Adv Clin Exp Med.* 2023;32(10):1085–1087. <https://doi.org/10.17219/acem/172673> [Acedido a 21 de junho de 2025].
- [21] Jayaprakash N, Elumalai K. Translational Medicine in Alzheimer's Disease: The Journey of Donanemab From Discovery to Clinical Application. *Chronic Dis Transl Med.* 2024;11(2):105–116. <https://doi.org/10.1002/cdt3.155>
- [22] NeurologyLive. Donanemab Demonstrates Significant Slowing of Cognitive Decline in Phase 3 TRAILBLAZER ALZ 2 Study. *NeurologyLive.* 2023 May 4 [Acedido a 21 de junho de 2025]. Disponível em: <https://www.neurologylive.com/view/donanemab-demonstrates-significant-slowing-cognitive-decline-phase-3-trailblazer-alz-2-study>

## Anexo 2

Tabela 3 - Formações realizadas na Farmácia Maia durante o estágio curricular

| Ação de Formação  | Mês       | Tema da Formação                                    | Entidade Formadora | Duração |
|-------------------|-----------|-----------------------------------------------------|--------------------|---------|
| Bayer             | Janeiro   | Reforço do Sistema Imunitário                       | Bayer              | 30 min  |
| ISDIN             | Fevereiro | Higiene e Hidratação                                | ISDIN              | 30 min  |
| ISDIN             | Fevereiro | SunIsdin Pigment: Novas Cápsulas SunIsdin           | ISDIN              | 20 min  |
| Cosmética Ativa   | Março     | Nova Gama Vichy Liftactiv                           | LÓREAL             | 20 min  |
| Cosmética Ativa   | Março     | Welcome Aboard - Cerave                             | LÓREAL             | 40 min  |
| Cosmética Ativa   | Março     | Welcome Aboard – La Roche Posay                     | LÓREAL             | 40 min  |
| Tilman            | Abril     | Produtos Fitoterapêuticos                           | Tilman             | 30 min  |
| Cosmética Ativa   | Maio      | Gama Protetores Solares Anthelios                   | LÓREAL             | 20 min  |
| Cosmética Ativa   | Maio      | Welcome Aboard - Dercos                             | LÓREAL             | 40 min  |
| Brill Pharma      | Maio      | Linha Hylo e Ocudox                                 | Brill Pharma       | 30 min  |
| Johnson & Johnson | Junho     | Cessação Tabágica - Nicorette                       | Johnson & Johnson  | 30 min  |
| Reckitt           | Junho     | Gama GAVIDigest                                     | Reckitt            | 30 min  |
| LÓREAL            | Julho     | Novidades das marcas Cerave, Vichy e La Roche Posay | LÓREAL             | 40 min  |



# RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

RUA DE JORGE VITERBO FERREIRA  
N.º 228, 4050-313 PORTO - PORTUGAL  
[www.ff.up.pt](http://www.ff.up.pt)