



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Leonor Maciel Oliveira

M

2024-2025

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



Relatório de Estágio Curricular

Leonor Maciel Oliveira

Unidade Local de Saúde de Santo António
(Setembro-Outubro 2024)

Farmácia Central dos Carvalhos
(Abril-Julho 2025)

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

Orientadora: Professora Doutora Lucília Saraiva
Monitora Farmácia Hospitalar: Dr^a. Luísa Álvares, Dr^a. Sara Madureira, Dr^a. Sofia Fontes
Monitor Farmácia Comunitária: Dr^a Anabela Santos.

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 30 de Setembro de 2025

Leonor Maciel Oliveira

AGRADECIMENTOS

O meu caminho até aqui não foi o mais comum, mas foi o meu. Agradeço a todos os que, de perto ou de longe, caminharam comigo.

À Professora Emília, obrigada pelo acompanhamento no Projeto I e por me despertar a paixão pelo mundo académico e pela química orgânica. Seguramente um percurso a almejar. Ainda fico à espera daquele cafezinho prometido!

Ao Alex e Maria Inês, as minhas pessoas favoritas da faculdade.

Foram o riso nos dias pesados, a motivação nos momentos de completo desânimo... e, claro, também a desmotivação para estudar. Se já sobrevivemos a Veneza, Verona e ao Arthur's Seat, sobreviveremos ao resto da vida toda, juntos!

Maria Inês, minha cúmplice, melhor parceira de estudo e confidente de segredos... nós já sabemos demasiado da vida uma da outra para isto alguma vez acabar. You're stuck with me, sabes demais! Todas as nossas sessões de estudo, seja por videochamada no zoom ou no *More Club*, foram das melhores experiências que levei da universidade.

To Andreas, thank you to my favorite researcher. Spending this month with you while I was writing was truly special. Thank you for handling my stress with so much patience, for cooking, and for turning every conversation into something meaningful, even with your idealistic self, made these final weeks unforgettable.

À minha família, devo tudo. Os meus pais, as minhas irmãs, Joãozinho e Té, e a minha avó.

Pai e mãe, foram sempre o meu maior exemplo de amor, união e inspiração. Tenho um orgulho enorme em ser vossa filha e em ter crescido numa casa onde se valorizava tanto a cultura como a curiosidade. As nossas conversas, da política à arte, ou simplesmente sobre a vida, foram sempre espaços seguros, onde até as discordâncias se transformavam em aprendizagens. Levo comigo cada uma dessas conversas, vivas e estimulantes, que moldaram a pessoa que sou hoje.

Vocês ensinaram-me a olhar para o mundo com leveza e coragem, e deixaram-me a mais bonita herança: o desejo de levar estes valores comigo para o futuro, quando for a minha vez de construir uma família.

Obrigada também por me darem a nossa família e, nela, a minha melhor amiga, Teresa.

Mana,

És a minha alma gémea. A única pessoa no mundo de quem realmente preciso. Sinto-me tão sortuda por ter vivido toda a minha vida contigo ao meu lado. Somos uma só: eu sou parte de ti e tu és parte de mim. És o meu orgulho, e não é preciso dizer mais nada.

RESUMO

Este relatório foi elaborado no âmbito do Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e reflete as atividades realizadas: entre 2 de setembro e 31 de outubro de 2024, nos Serviços Farmacêuticos da Unidade Local de Saúde de Santo António, e entre 31 de março e 31 de julho de 2025, na Farmácia Central dos Carvalhos.

Em contexto hospitalar, tive a oportunidade de integrar diversas atividades dos serviços farmacêuticos, com destaque para a pesquisa bibliográfica relativa ao controlo da pureza radioquímica do radiofármaco ^{99m}Tc -mebrofenina, o desenvolvimento de um póster de sensibilização sobre a imunização de recém-nascidos contra o vírus sincicial respiratório, a elaboração e validação de um plano terapêutico adaptado à administração por sonda nasogástrica e a análise comparativa das técnicas de quimioembolização e radioembolização no carcinoma hepatocelular.

Na farmácia comunitária, as atividades centraram-se no aconselhamento farmacêutico e na prática clínica diária, incluindo a análise crítica da utilização do ospemifeno em mulheres pós-menopáusicas, a avaliação da suplementação oral como complemento à fotoproteção tópica e a criação de uma tabela prática de apoio ao uso seguro de corticosteroides tópicos. A segunda parte do relatório foca-se no desenvolvimento de dois temas: os bioequivalentes nas doenças inflamatórias intestinais, refletindo o impacto económico, regulatório e a sustentabilidade dos sistemas de saúde; e o avanço no tratamento da psoríase em placas com deucravacitinib, abordando a sua eficácia e considerações de segurança.

Estes seis meses de estágio representaram a etapa final na minha formação, permitindo-me compreender os diferentes contextos de intervenção farmacêutica e aplicar, de forma prática, o conhecimento científico adquirido ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

ÍNDICE

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE.....	III
AGRADECIMENTOS.....	IV
RESUMO	V
ÍNDICE	VI
ÍNDICE DE FIGURAS	VII
ÍNDICE DE TABELAS	VIII
ÍNDICE DE ANEXOS	VIII
ABREVIATURAS	IX
PARTE 1: ATIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O ESTÁGIO CURRICULAR	2
SECÇÃO A: FARMÁCIA HOSPITALAR	2
CONTEXTUALIZAÇÃO.....	2
CRONOGRAMA.....	3
EXEMPLOS DE ATIVIDADES DESENVOLVIDAS.....	5
ATIVIDADE 1. PESQUISA BIBLIOGRÁFICA PARA O CONTROLO DA PUREZA RADIOQUÍMICA DO RADIOFÁRMACO ^{99m} Tc-MEBROFENINA	5
ATIVIDADE 2. IMUNIZAÇÃO DO RECÉM-NASCIDO AO VIRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO POR NIRSEVIMAB	7
ATIVIDADE 3. ELABORAÇÃO E VALIDAÇÃO DE PLANO TERAPÊUTICO PARA ADMINISTRAÇÃO VIA SONDA NASOGÁSTRICA.....	8
ATIVIDADE 4. QUIMIOEMBOLIZAÇÃO E RADIOEMBOLIZAÇÃO: QUADRO COMPARATIVO	10
SECÇÃO B: FARMÁCIA COMUNITÁRIA	13
CONTEXTUALIZAÇÃO.....	13
CRONOGRAMA.....	14
EXEMPLOS DE ATIVIDADES DESENVOLVIDAS.....	16
ATIVIDADE 1. OSPEMIFENO EM MULHERES PÓS-MENOPAUSICAS PARA AUMENTAR A LÍBIDO	16
ATIVIDADE 2. AVALIAÇÃO CRÍTICA DA SUPLEMENTAÇÃO ORAL PARA A PROTEÇÃO SOLAR	19
ATIVIDADE 3. ELABORAÇÃO DE UMA TABELA DE APOIO AO USO SEGURO DE CORTICOSTEROIDES TÓPICOS NO ACONSELHAMENTO FARMACÊUTICO	21
PARTE 2: DESENVOLVIMENTO DE TEMAS	23
TEMA 1: BIOSSIMILARES NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS: EIXO ENTRE A SUSTENTABILIDADE E OS SISTEMAS DE SAÚDE	23
1. CONTEXTUALIZAÇÃO	23
1.1. <i>Mecanismos celulares e moleculares associados à DII</i>	24
2. TERAPÊUTICA E AVANÇOS RECENTES	26
2.1. <i>Terapêuticas Convencionais</i>	26
2.2. <i>Terapêuticas Biológicas</i>	26
3. BIOSSIMILARES.....	27
3.1. <i>Utilização na prática clínica</i>	27
3.2. <i>Monitorização da Imunogenicidade</i>	29
3.3. <i>Regulação de biossimilares</i>	30
3.4. <i>Impacto económico</i>	30
3.5. <i>Sustentabilidade Ambiental</i>	34
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	35

TEMA 2: AVANÇO NO TRATAMENTO DA PSORÍASE EM PLACAS: DEUCRAVACITINIB.....	36
1. CONTEXTUALIZAÇÃO	36
1.1. Epidemiologia.....	36
1.2. Tipos de psoríase	36
1.3. Imunopatogénese da psoríase em placas	37
1.4. Estratégias terapêuticas atuais.....	38
2. DEUCRAVACITINIB	40
2.1. Mecanismo de Ação	40
2.2. Farmacocinética	41
2.3. Considerações de segurança	41
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	42
CONSIDERAÇÕES GLOBAIS.....	43
BIBLIOGRAFIA	44
ANEXOS	I

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura química do complexo 99mTc-mebrofenina [4]. Criado com ChemDraw.	5
Figura 2: Alterações vaginais na menopausa: (A) Comparação entre pré e pós-menopausa, com redução da espessura, elasticidade, lubrificação e desaparecimento progressivo das pregas vaginais. (B) Diferentes perfis de microflora vaginal segundo o pH: protetora (dominada por <i>Lactobacillus</i>), intermédia (<i>L. iners</i>) e não protetora (predomínio de anaeróbios, risco de disbiose), sendo frequente a transição para perfis menos favoráveis (CST-III/IV) após a menopausa. Figura criada com BioRender.com..	18
Figura 3: O sistema imunitário intestinal em condições de homeostase (A) e na Doença Inflamatória Intestinal (B). A - Indivíduos saudáveis com barreira epitelial e os mecanismos de defesa inata que mantêm um equilíbrio entre células regulatórias e efectoras. B - Disfunção epitelial e a resposta exacerbada de células imunitárias inatas e adaptativas resultam na produção acrescida de citocinas pró-inflamatórias, ativação linfocitária e perpetuação da inflamação crónica. Adaptado de Abraham & Cho, 2009 [91].....	25
Figura 4: Evolução do preço médio unitário de Adalimumab entre 2010 e 2024, com base nos dados fornecidos pela ULS São João.	32
Figura 5: Evolução do custo total com Adalimumab e do número de doentes tratados entre 2010 e 2024, com base nos dados da ULS São João.....	32
Figura 6: Evolução do preço médio por dose de infliximab entre 2010 e 2014, com base nos dados fornecidos pela ULS São João. A amarelo reflete-se um decréscimo acentuado, impulsionado pela entrada do biossimilar (colunas a cinzento). A barra laranja destaca a formulação subcutânea, que tem um custo superior.....	33
Figura 7: Evolução do custo total (azul) e do número de doentes (laranja) no período de 2010 a 2024, com base nos dados da ULS São João. A análise evidencia que, embora o número de doentes tenha aumentado significativamente, o custo total se manteve relativamente estável.....	34
Figura 8: Modelo clássico da imunopatogénese da psoríase. Em indivíduos geneticamente predispostos, fatores ambientais desencadeiam a ativação de	

queratinócitos e células dendríticas, levando à diferenciação de células T (Th1/Th17) e à produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-17, IL-22, TNF- α , IL-23), responsáveis pela proliferação epidérmica e formação das placas. Adaptado de Nestle et al. (2009).....40

Figura 9: Estrutura química do deucravacitinib. Criado com ChemDraw.....42

Figura 10: Mecanismo de ação do deucravacitinib. A patologia é conduzida por ativação desregulada de células Th1 e Th17, mediada pelas vias de IL-12 e IL-23 através da tirosina cinase 2 (TYK2). O deucravacitinib liga-se de forma alostérica ao domínio JH2 da TYK2, bloqueando a sinalização intracelular dependente de STAT e reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-17, IL-22, IFN- γ , TNF- α), responsáveis pela hiperproliferação dos queratinócitos e formação das placas. Adaptado de Granau et al., 2023.....43

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Cronograma de atividades realizadas no estágio em farmácia hospitalar. 3

Tabela 2. Atividades desenvolvidas durante o estágio por ordem cronológica. 14

Tabela 3. Principais variantes clínicas da psoríase e prevalência associada. Adaptado de WHO, 2016.....38

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Certificado de ICH Boas Práticas Clínicas E6 (R2)..... I

Anexo 2. Quadro resumo com protocolos de CCF para o controlo de qualidade de pureza do complexo 99mTc-mebrofenina, relativo à atividade 1, Secção A. II

Anexo 3. Poster do VSR para exposição no Centro Materno Infantil do Norte, relativo à atividade 2, Secção A. IV

Anexo 4. Tabela relativa à atividade 3 na Secção A, com o plano terapêutico e recomendações. V

Anexo 5. Análise comparativa dos regimes TARE e DEM-TACE, relativa à atividade 4, Secção A..... VI

Anexo 6. Tabela de exposição relativa à organização por potências dos corticosteroides tópicos e associações, relativamente à atividade 3, Secção B..... IX

ABREVIATURAS

^{99m}Tc – Tecnécio

ADA – *Anti-Drug Antibodies*

BCLC – *Barcelona Clinic Liver Cancer*

COVID-19 – *Coronavirus Disease 2019*

DLQI – *Dermatology Life Quality Index*

EGF – *Epidermal Growth Factor*

ELISA – *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

EMA – *European Medicines Agency*

FDA – *Food and Drug Administration*

FGF – *Fibroblast Growth Factor*

FTU – *Finger Tip Unit*

HCC – *Hepatocellular Carcinoma*

HPLC – *High Performance Liquid Chromatography*

IFN- α – *Interferon alfa*

IFN- γ – *Interferon gama*

IGF – *Insulin-like Growth Factor*

IL – *Interleucinas*

IL23R – *Interleukin 23 Receptor*

Informed – *Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde*

ISO – *International Organization for Standardization*

JAK – *Janus Kinase*

MBq – *Megabecquerel*

mCi – *Millicurie*

MDSC – *Myeloid-Derived Suppressor Cells*

NF- κ B – *Nuclear Factor kappa B*

NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*

NKT – *Natural Killer T cells*

NOD2 – *Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing protein 2*

OMS – *Organização Mundial da Saúde*

PASI – *Psoriasis Area and Severity Index*

RCM – *Resumo das Características do Medicamento*

ROS – *Reactive Oxygen Species*
SERM – *Selective Estrogen Receptor Modulator*
SIRT – *Selective Internal Radiation Therapy*
STAT – *Signal Transducer and Activator of Transcription*
TACE – *Transarterial Chemoembolization*
TARE – *Transarterial Radioembolization*
TGF- β – *Transforming Growth Factor beta*
TNF- α – *Tumor Necrosis Factor alpha*
VSR – *Vírus Sincicial Respiratório*

PARTE 1: ATIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O ESTÁGIO CURRICULAR

SECÇÃO A: FARMÁCIA HOSPITALAR

CONTEXTUALIZAÇÃO

O meu estágio curricular iniciou-se na Unidade Local de Saúde de Santo António (ULSSA) ocorrendo entre 2 de setembro e 31 de outubro de 2024. A ULS de Santo António provém da união do Centro Hospitalar Universitário de Santo António com o Agrupamento de Centros de Saúde Porto Ocidental e Gondomar. Atualmente, é composta por quatro complexos: o Hospital Geral Santo António, que inclui o Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório (CICA), o Hospital Magalhães Lemos, o Centro Materno-Infantil do Norte Albino Aroso (CMIN) e o Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães [1]. O Hospital Geral Santo António é um hospital central de grande dimensão (grupo E) [2], que abrange todas as especialidades médicas e cirúrgicas, sendo áreas de referência no hospital a paramiloidose familiar, a fibrose quística e o transplante renal [3].

Durante o estágio, acompanhei diversas atividades dos Serviços Farmacêuticos, os quais desempenham um papel crucial na gestão do circuito do medicamento. A equipa multidisciplinar dos Serviços Farmacêuticos da ULSSA é composta por farmacêuticos, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica, assistentes técnicos e técnicos auxiliares de saúde, num total de mais de 80 profissionais. Entre as suas responsabilidades estão a seleção, aquisição, armazenamento, preparação e distribuição de medicamentos pelos diversos serviços e utentes. Os Serviços Farmacêuticos também participam ativamente em comissões técnicas, como a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) e a Comissão de Ética. A responsabilidade pela direção técnica é da Farmacêutica Dr^a. Patrocínia Rocha. Destaco ainda as orientadoras Dr^a. Luísa Álvares, Dr^a. Sara Madureira e Dr^a. Sofia Fontes, que supervisionaram o estágio e todas as atividades realizadas.

CRONOGRAMA

Os Serviços Farmacêuticos são compostos por diversas unidades especializadas, nas quais tive a oportunidade de observar muitos dos processos em prática: a Distribuição Individual Diária em Dose Unitária, a Unidade de Farmacotecnia, a Unidade de Farmácia Oncológica, a Unidade de Ensaio Clínicos, o Armazém de Produtos Farmacêuticos, e a Unidade de Farmácia de Ambulatório. Adicionalmente, acompanhei atividades em unidades complementares, como a Radiofarmácia, o Centro Materno-Infantil do Norte, conforme a Tabela 1.

Tabela 1. Cronograma de atividades realizadas no estágio em farmácia hospitalar.

Semanas								
2 a 6 de set	9 a 13 de set	16 a 20 de set		23 a 27 de set	30 de setembro a 4 de outubro			7 a 11 de out
UFA	DIDDU	Farmacotecnia		UFO	Outras Unidades			Relatório e Atividades
		dias 16, 17 e 18	dias 19 e 20		dias 30 e 4	dias 1 e 3 out	dia 2	
		Não-estéreis	Estéreis		CMIN	Radio-farmácia	AI	

UFA: Unidade de Farmácia Ambulatório; DIDDU: Distribuição Individual Diária em Dose Unitária; UFO: Unidade de Farmácia Oncológica; CMIN: Centro Materno-Infantil do Norte; AI: Ambulatório de Doenças Infectocontagiosas; APF: Armazém de Produtos Farmacêuticos; UEC: Unidade de Ensaio Clínicos.

Como presente na Tabela 1, iniciei meu estágio na Unidade de Farmácia de Ambulatório (UFA). Aqui, dá-se o registo de medicação para envio ao domicílio e a dispensa e validação de medicação para utentes em regime de ambulatório, onde o farmacêutico promove a adesão à terapia.

A segunda semana de estágio realizou-se na Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU), onde a principal atividade envolve a validação das prescrições médicas, com o objetivo de identificar interações medicamentosas, erros de posologia ou duplicação de fármacos, otimizando a terapêutica. Esta unidade é também responsável pela dispensa de estupefacientes e hemoderivados, cumprindo as deliberações da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) e a rastreabilidade dos produtos. A DIDDU opera ininterruptamente todos os dias do ano, assegurando a distribuição eficiente de medicamentos e produtos de saúde aos doentes internados ou em hospitalização domiciliária, em regime de dose unitária para um período de 24 horas.

A Unidade de Farmacotecnia (UF) é responsável pelo fracionamento e reembalagem de medicamentos e pela produção de medicamentos estéreis e não estéreis, permitindo a personalização terapêutica para doentes cujas necessidades não são atendidas pelos produtos disponíveis no mercado. A produção de medicamentos não estéreis envolve a preparação de

cápsulas, cremes e suspensões orais, muitas vezes destinadas a pacientes pediátricos. Nesta unidade, tive a oportunidade de auxiliar na preparação de vários manipulados como o colutório de nistatina e lidocaína, cápsulas de riboflavina, entre outros. A preparação de medicamentos estéreis (colírios e injetáveis) e bolsas nutrição parentérica, ocorre em ambiente assético (sala limpa a pressão positiva com câmara de biossegurança) com uso de equipamento de proteção individual.

Durante esta quarta semana, permaneci na Unidade de Farmácia Oncológica (UFO). Este setor é direcionado para a preparação e dispensa de medicamentos citotóxicos e imunossupressores, onde os farmacêuticos são responsáveis pela validação de prescrições, elaboração de fichas de preparação e rótulos e libertação dos medicamentos. Esta unidade utiliza câmaras de fluxo laminar, salas com pressão negativa e equipamento de proteção individual, garantindo a proteção dos profissionais de saúde e do ambiente, para prevenir a exposição a agentes quimioterápicos.

O início da quinta semana foi dedicado a várias unidades como o CMIN, o Ambulatório de Doenças Infectocontagiosas (AI) e a Radiofarmácia. No CMIN acompanhei a rotina da farmácia hospitalar orientada para a saúde materno-infantil. As atividades incluíram a validação de prescrições e a dispensa de medicamentos para pacientes pediátricos, neonatais, ginecológicos e obstétricos. Já o AI foca-se na dispensa e validação de medicamentos para pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV) e outras infeções infectocontagiosas, com orientação para o uso correto de medicamentos e promovendo a adesão ao tratamento. Por fim, a Radiofarmácia é responsável pela preparação e controlo de qualidade de radiofármacos, utilizados em exames de diagnóstico e tratamento em Medicina Nuclear.

Na Unidade de Ensaio Clínicos (UEC), acompanhei o circuito do medicamento experimental, que engloba a receção, armazenamento, preparação, dispensa e devoluções do medicamento experimental, seguindo as Boas Práticas Clínicas [4]. Realizei atividades como dispensas e devoluções na plataforma Fundanet®. Além disso, tive o privilégio de acompanhar um SIV – *site initiation visit* – de um medicamento experimental e a oportunidade de realizar uma formação em Boas Práticas Clínicas, “ICH boas práticas clínicas E6 (R2)”, na qual obtive a certificação presente no **Anexo 1**. No Armazém de Produtos Farmacêuticos (APF), aprendi sobre a gestão de *stock* utilizando o método *Kanban*, que quando o ponto de encomenda de um produto é alcançado, gera-se uma nova encomenda, que será posteriormente repostada, prevenindo ruturas de *stock*.

Nos restantes dias, dediquei-me à finalização das atividades e elaboração do relatório.

EXEMPLOS DE ATIVIDADES DESENVOLVIDAS

ATIVIDADE 1. PESQUISA BIBLIOGRÁFICA PARA O CONTROLO DA PUREZA RADIOQUÍMICA DO RADIOFÁRMACO ^{99m}Tc -MEBROFENINA

Contextualização: Na unidade de Medicina Nuclear, o farmacêutico desempenha um papel fundamental na preparação dos radiofármacos para a posterior administração em utentes. Nesta unidade, há o uso de radiofármacos tanto para diagnóstico como para tratamentos. Assim, é feito um controlo de qualidade de modo a assegurar a segurança e eficácia destes radiofármacos. Durante este estágio, fui desafiada a elaborar uma tabela de orientação baseada na literatura sobre o controlo de qualidade de pureza radioquímica por cromatografia de camada fina (CCF) do complexo tecnécio- ^{99m}Tc mebrofenina (^{99m}Tc -mebrofenina), adaptando-o às capacidades e limitações do serviço para sua futura implementação.

Desenvolvimento: O BROMO-BILIARON é um *kit* que contém pó branco estéril, apirrogénico e liofilizado de mebrofenina, ácido N-(3-bromo-2,4,6-trimetilfenilcarbamoil metil)-iminodiacético, para a preparação do radiofármaco ^{99m}Tc -mebrofenina, representado na Figura 1 [5]. Cada frasco contém 5 gramas de pó para solução injetável, destinando-se unicamente para diagnóstico através da cintigrafia hepatobiliar [5].

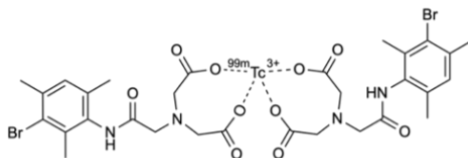


Figura 1. Estrutura química do complexo ^{99m}Tc -mebrofenina [4]. Criado com ChemDraw.

Após a radiomarcagem e administração ao utente, são obtidas imagens hepatobiliares que permitem avaliar a função hepática e o fluxo biliar [6]. Este procedimento é essencial no diagnóstico de condições como obstrução biliar extra-hepática, mau funcionamento ou inflamação da vesícula biliar, atresia do ducto biliar, cistos biliares ou outras alterações patológicas semelhantes [5, 6]. Através da visualização da produção e secreção da bilis, é possível seguir o seu percurso desde o fígado até à vesícula biliar e ao intestino delgado. O princípio dos testes cintográficos hepatobiliares baseia-se na capacidade dos hepatócitos de excretar derivados do ácido iminodiacético (IDA) marcados com ^{99m}Tc [7].

A solução de pertecnetato de sódio, com uma semi-vida de 6 horas [8], deve ser administrada por via intravenosa a utentes em jejum de pelo menos, 6 horas. Segundo as *guidelines* da *Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (SNMMI), a dose recomendada para adultos é de 150-300 MBq (4.05 – 8.10 mCi) [6]. A harmonização entre as *guidelines* da

SNMMI e da *European Association of Nuclear Medicine* (EANM) estabeleceu a necessidade de ajuste de dose em casos de hiperbilirrubinemia e em utentes pediátricos [9-11].

Sempre que se faz radiomarcção, é necessário verificar a pureza radioquímica, esse controlo de qualidade é garantido através da avaliação das características físico-químicas, como limpidez e ausência de cor e da verificação de impurezas [8, 12]. O controlo de pH é feito com tiras de papel indicadoras de pH (4.0-6.0, para o complexo) [13].

A pureza radioquímica (PQR) mede a proporção da radioatividade perante a espécie química desejada, representada em percentagem. Idealmente, essa pureza deve ser superior a 95%, dado que a presença e a quantidade de impurezas influenciam o diagnóstico, dificultando a interpretação dos resultados e, por sua vez, a decisão clínica [8, 11, 12].

Os radiofármacos de ^{99m}Tc apresentam três principais espécies radioquímicas: o complexo desejado (^{99m}Tc -mebrofenina) e impurezas como o pertecnetato livre ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) e o ^{99m}Tc hidrolisado-reduzido [8]. Para verificar a quantidade impurezas é realizada cromatografia em camada fina, que devem ser mínimas em comparação à formação do complexo ideal, neste caso, ^{99m}Tc -mebrofenina.

Estão descritos inúmeros métodos que avaliam a PQR, desde cromatografia em camada fina (CCF), cromatografia em papel, permeação em gel, cromatografia líquida de alta performance e gel eletroforese (HPLC) [8]. No entanto, a escolha do método depende da necessidade de um procedimento que seja rápido, económico e preciso. Embora o HPLC seja reconhecido por várias entidades pelo método padrão na identificação da PQR devido à sua elevada sensibilidade e precisão, o seu uso é menos comum em ambientes clínicos pelo elevado custo, complexidade operacional e longo tempo necessário para execução (pois deve ser feito antes da administração ao utente) [14]. Assim, métodos como a CCF são mais comumente utilizados nos serviços de medicina nuclear, pela sua simplicidade e eficiência [8, 12].

Conclusão: A CCF destacou-se como a abordagem mais adequada para implementação no serviço, pois permitem a deteção das impurezas mais comuns associadas ao ^{99m}Tc -mebrofenina. Para facilitar a avaliação e escolha pelos serviços farmacêuticos, foi elaborada uma tabela resumo (**Anexo 2**) com vários protocolos de CCF com a respetiva bibliografia, a fim de determinar o procedimento mais adequado nos serviços farmacêuticos. Esta atividade contribuiu para o meu desenvolvimento, não só pelo aprofundamento técnico na área da radiofarmácia, mas também pela capacidade de síntese de informação científica de forma prática e aplicável ao contexto hospitalar.

ATIVIDADE 2. IMUNIZAÇÃO DO RECÉM-NASCIDO AO VIRUS SINCIAL RESPIRATÓRIO POR NIRSEVIMAB

Contextualização: No Centro Materno-Infantil do Norte, iniciou-se a partir de 15 de outubro de 2024 a imunização contra o Vírus Sincial Respiratório (VSR) em recém-nascidos, através da administração de nirsevimab. Face a esta medida, fui desafiada a explorar o tema e propus-me, por iniciativa própria, a desenvolver um póster informativo dirigido aos pais e ao público em geral, promovendo a consciencialização sobre a importância da imunização, para posterior exposição ao público.

Desenvolvimento: O VSR é um agente comum de infeções respiratórias, especialmente graves em recém-nascidos [15], prematuros e crianças com condições pré-existent, como cardiopatias ou doenças pulmonares crónicas [16, 17]. Estas infeções ocorrem sazonalmente no outono e inverno, variando de sintomas leves, como rinorreia, febre, dificuldade respiratória e tosse, a graves, como bronquiolite e pneumonia [18]. Essas infeções na infância podem levar a sequelas a longo prazo, como asma e outras doenças respiratórias crónicas [19]. A pandemia de *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) alterou o padrão sazonal do VSR, resultando em surtos mais prolongados e severos [20].

Os recém-nascidos têm maior risco de infeção por VSR porque as vias aéreas e alvéolos não estão totalmente desenvolvidas, apresentando bronquíolos de menor diâmetro, o que facilita a obstrução [19]. A transmissão ocorre principalmente através de gotículas respiratórias e contacto com superfícies contaminadas, sendo comum em escolas e creches [21].

A elevada mutabilidade do VSR [19], contribui para a sua virulência e resistência a potenciais tratamentos antivirais. O desenvolvimento de estratégias de imunização enfrentou desafios devido à necessidade de superar a imaturidade imunológica das crianças e da interferência de anticorpos maternos [22, 23]. Atualmente, o nirsevimab, um anticorpo monoclonal de longa duração, destaca-se como uma promissora opção de imunização, aprovado pela *European Medicines Agency* (EMA) em 2022 [24, 25].

Para a época sazonal 2024/2025, a Direção Geral de Saúde (DGS) emitiu a Norma 05/2024 de imunização que recomenda a administração gratuita de nirsevimab a três grupos-alvo: (1) crianças nascidas entre agosto de 2024 e março de 2025, (2) prematuros nascidos entre janeiro e julho de 2024, e (3) crianças com doenças que aumentem o risco de complicações graves [18, 20]. O período de imunização ocorrerá entre outubro de 2024 e março de 2025 [20]. A monitorização após a administração deve ocorrer durante 30 minutos, e qualquer suspeita de reação adversa deve ser reportada ao sistema de farmacovigilância nacional [18]. Esta

campanha visa reduzir as hospitalizações e complicações graves associadas ao VSR, aliviando a pressão sobre o sistema de saúde.

Um Estudo de Avaliação Econômica (EAE) para o nirsevimab foi solicitado com o objetivo de avaliar o custo-benefício do medicamento e sua possível inclusão no sistema de comparticipação [20]. No entanto, o titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) não apresentou o estudo solicitado, resultando na arquivagem do processo de comparticipação. Assim, os Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS) fez um pedido de Autorização de Utilização Excecional (AUE), para viabilizar a compra sem comparticipação [26]. A compra centralizada permitiu agregar todas as aquisições para a totalidade dos serviços do Ministério da Saúde.

Para informar os pais e o público em geral sobre o VSR e a importância da imunização, foi elaborado um poster (**Anexo 3**) para exposição no CMIN, que explica o que é o VSR e como o nirsevimab atua no combate à infeção.

Conclusão: Embora a mortalidade por VSR seja baixa em países desenvolvidos, o impacto social e os custos de saúde são elevados. A imunização com nirsevimab mostra-se promissora na melhoria da saúde infantil durante os surtos sazonais de VSR. Optei por esta atividade por considerar que o VSR constitui um desafio relevante em pediatria, e pelo carácter recente e inovador desta imunização. A criação do póster informativo foi, por isso, uma oportunidade para transformar conhecimento científico em mensagens claras e acessíveis, reforçando a consciencialização dos pais e da comunidade.

ATIVIDADE 3. ELABORAÇÃO E VALIDAÇÃO DE PLANO TERAPÊUTICO PARA ADMINISTRAÇÃO VIA SONDA NASOGÁSTRICA

Contextualização: Na DDDU, após a validação de várias prescrições, os serviços farmacêuticos receberam o contacto de um enfermeiro a solicitar a verificação da administração de medicamentos por sonda nasogástrica em medicamentos que foram aprovados para serem administrados por via oral. Os medicamentos estavam a ser frequentemente pulverizados, o que poderia comprometer as propriedades farmacocinéticas dos mesmos. Assim, surgiu o desafio de encontrar outras formas farmacêuticas que pudessem ser administradas, assegurando a equivalência farmacêutica, a eficácia e a segurança. Neste caso específico, o paciente estava a tomar pelo menos treze medicamentos, nove em horário fixo e quatro em emergência.

Desenvolvimento: As sondas nasogástricas (SNG) são frequentemente usadas para fazer a nutrição e administrar medicamentos quando a ingestão oral é inadequada ou quando o acesso ao trato gastrointestinal está impedido ou é limitado, como na disfagia [27], sendo uma alternativa às limitações das vias transdérmica, bucal, retal e tópica [28]. A administração de medicamentos por SNG fora das instruções de manuseamento, resulta, por vezes, em erros de medicação e obstruções [29], o que torna necessária a adaptação das formas farmacêuticas para garantir a bioequivalência e eficácia terapêutica [30, 31].

A escolha dessas formas farmacêuticas deve considerar aspetos físico-químicos, (como a estabilidade da substância ativa e possíveis incompatibilidades), fatores farmacocinéticos (relacionados com a libertação da substância ativa e sua biodisponibilidade) e farmacodinâmicos (como a dose inicial e a duração do efeito). A aplicação criteriosa de todos esses parâmetros visa evitar a obstrução da sonda, assegurar a eficácia da farmacoterapia e minimizar os efeitos adversos [32].

As obstruções dos tubos de alimentação podem ser atribuídas a diversas causas, sendo a administração inadequada de medicamentos especialmente relevante [31]. Partículas de comprimidos grosseiramente trituradas, precipitação resultante de interações entre a alimentação e a medicação (entre os nutrientes e o medicamento), ou entre diferentes medicamentos, são possíveis fatores para essas obstruções [30, 33].

As incompatibilidades físico-químicas podem manifestar-se em diferentes formas: aspetos físicos (como a formação de precipitados ou alteração de viscosidade que podem levar à oclusão), farmacêuticos (relacionados com a eficácia, tolerância e potência); fisiológicos (como a osmolalidade farmacológicos e farmacocinéticos (alterações na biodisponibilidade e absorção) [30]. As interações entre medicação e nutrientes, como vitaminas e eletrólitos, devem ser verificadas (como por exemplo a Varfarina e Vitamina K) [30].

Na DDDU, os planos terapêuticos são revistos com frequência, descontinuando, quando necessário, medicamentos inadequados ou duplicados [30, 33]. Recomenda-se o uso de medicamentos de efeito prolongado e a preferência por formulações líquidas, embora seja necessário avaliar suspensões, comprimidos efervescentes e dispersíveis quanto à diluição e volume exigido para garantir dosagem precisa [32].

As formas farmacêuticas que não devem ser alteradas incluem comprimidos com revestimento entérico, de libertação modificada, bucais, sublinguais e citostáticos, além de cápsulas de gelatina mole. Em contrapartida, é possível modificar comprimidos solúveis ou dispersíveis, cápsulas de gelatina dura e formulações líquidas, como xaropes, sendo fundamental monitorizar o teor de sorbitol, visto que doses superiores a 10 g/dia podem causar transtornos gastrointestinais com efeitos laxantes como distensão abdominal e diarreia. [34].

Portanto, é imprescindível contabilizar o teor de sorbitol nas preparações para prevenir potenciais efeitos adversos.

Perante todas estas considerações, foi elaborada uma tabela informativa para os enfermeiros, descrita no **Anexo 4**, onde se considerou a substituição do Lorazepam 500 µg pelo Diazepam 5 mg [35], baseado nas *Guidelines on Clinical Management (UK)* [36-38]. Optou-se por uma solução retal de diazepam 5mg/2.5mL para uso em emergência, devido ao rápido início de ação, ao evitar o efeito de primeira passagem, sendo absorvido diretamente pelo plexo venoso hemorroidário [39]. Essa escolha foi adaptada ao *stock* do hospital, que possui diazepam em solução retal, mas não lorazepam em solução injetável, com preferência a formulações prontamente disponíveis.

Para reduzir a administração de comprimidos e otimizar os cuidados ao paciente, sugeriu-se substituir um comprimido de rivaroxabano por enoxaparina sódica injetável subcutânea [40], proposta que o médico aprovou com base em evidências científicas [40, 41]. A restante medicação foi avaliada quanto à possibilidade de pulverização, com recomendações detalhadas no **Anexo 4** [33].

Conclusão: Com esta atividade apercebi-me dos desafios da administração de medicamentos por sonda nasogástrica, e permitiu-me compreender as implicações das alterações das formas farmacêuticas na eficácia, segurança e adesão terapêutica. Proporcionou-me ainda um aprofundamento sobre a necessidade de garantir bioequivalência e segurança nas adaptações realizadas, reforçando o reconhecimento do papel essencial do farmacêutico na otimização da terapêutica e na proteção do doente.

ATIVIDADE 4. QUIMIOEMBOLIZAÇÃO E RADIOEMBOLIZAÇÃO: QUADRO COMPARATIVO

Contextualização: O carcinoma hepatocelular (HCC) representa a quarta principal neoplasia com elevada mortalidade, frequentemente relacionado com deteção tardia, cirrose e à limitação de tratamentos eficazes [42]. Quando a ressecção cirúrgica não é viável, as terapias locorregionais são possíveis alternativas terapêuticas [43]. As terapias intra-arteriais, como a quimioembolização transarterial (TACE) e a radioembolização (TARE) proporcionam uma abordagem que direciona agentes terapêuticos para as células tumorais. Embora ambas terapias estão indicadas para o tratamento do HCC, estas apresentam diferenças significativas nos mecanismos de ação e noutras propriedades [44].

Desenvolvimento: Atualmente, a TACE inclui várias técnicas, como a TACE convencional (c-TACE), a DEB-TACE (*Drug-eluting microsphere*-TACE), a TACE com *degradable starch microsphere* (DSM-TACE), e a TACE com *Balloon-occluded* (b-TACE) [45]. Na ULSSA, utiliza-se principalmente o DEM-TACE, onde esferas carregadas de doxorrubicina ou irinotecano são diretamente injetadas no tumor. A DEM-TACE permite libertação lenta e localizada de agentes quimioterápicos no ambiente tumoral, o que prolonga a exposição ao tumor e aumenta o efeito antitumoral [45]. Deste modo, reduz-se a exposição sistémica e, consequentemente, os efeitos adversos.

De acordo com as *guidelines* da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) e da *Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe* (CIRSE), a TACE é recomendada como tratamento padrão para HCC multinodular (estadio B do BCLC) em pacientes com função hepática preservada (*Child-Pugh score* A) [45-47]. A DEM-TACE não é recomendada para aqueles com cirrose descompensada, carga tumoral extensa, invasão de veia porta ou função hepática deteriorada [46]. A resposta ao tratamento com TACE deve ser avaliada pelos critérios *European Association for the Study of the Liver* (EASL) [48] ou RECIST modificados [49], que medem tanto a redução do tamanho do tumor como a necrose [44, 46].

A radioembolização transarterial (TARE), ou Terapia Seletiva de Radiação Interna (SIRT), é uma abordagem terapêutica que utiliza microsferas radioativas contendo ítrio-90 (⁹⁰Y) ou Hólmio-166 (¹⁶⁶Ho), injetadas diretamente na vasculatura do tumor [50]. Este procedimento emite radiação local, partículas beta, que penetram aproximadamente 2,5 mm nos tecidos, permitindo que a radiação atue localmente no tumor, reduzindo os danos ao tecido saudável circundante [51]. A principal diferença entre a TARE e a TACE é nos seus mecanismos de ação: enquanto a TACE leva à isquemia, a TARE atua exclusivamente emitindo radiação, sem obstruir significativamente o fluxo sanguíneo, devido ao tamanho das partículas [44]. A TARE é indicada para pacientes com função hepática preservada e bilirrubina total abaixo de 2 mg/dL, para prevenir o aparecimento de icterícia e ascite [46].

Segundo as orientações da CIRSE, as complicações mais comuns incluem síndrome pós-embolização na TACE e a síndrome pós-radioembolização (PRS) [45]. As complicações mais graves, apesar de raras, incluem disfunção hepática, abscessos biliares e hepáticos, hipertensão portal, pneumonite por radiação, ulcerações gastrointestinais, lesões vasculares e, em casos isolados, rutura tumoral, para ambos os procedimentos [44, 52].

Por fim, com o objetivo facilitar a análise das indicações e limitações das técnicas de quimioembolização transarterial (DEM-TACE) e radioembolização (TARE), elaborou-se uma comparativa que resume as principais características de cada método.

No

Anexo 5, a tabela está organizada por detalhes de cada regime, incluindo os seus conceitos fundamentais, indicações clínicas, complicações associadas e tipo de microesferas utilizadas.

Conclusão: A escolha desta atividade deveu-se à elevada prevalência e gravidade do carcinoma hepatocelular, bem como ao impacto destas técnicas inovadoras no tratamento de doentes sem alternativa cirúrgica. Partiu também da curiosidade em explorar uma abordagem terapêutica que considero essencial para o conhecimento dos farmacêuticos. Esta experiência contribuiu de forma significativa para a minha formação, permitindo-me compreender em profundidade as diferenças fundamentais entre a quimioembolização transarterial (TACE) e a radioembolização (TARE).

SECÇÃO B: FARMÁCIA COMUNITÁRIA

CONTEXTUALIZAÇÃO

O meu estágio em farmácia comunitária decorreu na Farmácia Central dos Carvalhos, de 31 de março a 31 de julho de 2025. Esta farmácia está aberta num horário alargado, das 8h até à meia-noite, incluindo feriados e fins de semana, todos os dias do ano. É uma farmácia muito movimentada, sendo as horas de maior afluência entre as 8h30 e as 11h e entre as 16h e as 18h. É a maior farmácia da freguesia e está localizada no Largo França Borges, em Pedroso, Vila Nova de Gaia.

Nas imediações existem escolas, paragens de autocarro, bancos, cafés, estacionamento exclusivo da farmácia e vários serviços de proximidade, como barbearias, lojas de produtos ortopédicos, correios e outras pequenas lojas especializadas. Esta localização insere a farmácia num contexto urbano servido por comércio local e serviços essenciais.

Dentro da farmácia, existe uma grande diversidade de produtos e serviços, como consultas de nutrição, podologia e sessões de fisioterapia, que incluem massagens e drenagens linfáticas, disponíveis quinzenalmente ou mediante marcação. Também oferece serviços estéticos, como depilação a laser diodo, que fidelizam muitos utentes. Além disso, avaliação de parâmetros bioquímicos (por exemplo, medição de glicemia e colesterol), medições pontuais da pressão arterial, administração de vacinas e injetáveis, testes de gravidez, testes de COVID-19, furação de orelhas e preparação individual da medicação.

A Dr^a. Sandra Marques é a diretora técnica e lidera uma equipa multidisciplinar com oito farmacêuticos, entre os quais a minha orientadora de estágio, Dr^a. Anabela Santos, e seis técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica. A equipa conta ainda com funcionários responsáveis pela gestão, contabilidade, receção e conferência de encomendas.

A Farmácia Central dos Carvalhos participa no projeto VALORMED, recolhendo embalagens vazias e medicamentos fora de prazo ou não usados e promove formações internas de atendimento e aconselhamento a utentes, dinamizadas pelo Dr. André Pratinha.

CRONOGRAMA

As atividades efetuadas no decorrer dos quatro meses de estágio na farmácia Central dos Carvalhos, estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2. Atividades desenvolvidas durante o estágio por ordem cronológica.

Atividades desenvolvidas	Período Temporal			
	Março/Abril	Maio	Junho	Julho
Receção e conferência de encomendas	x	x	x	x
Armazenamento de medicamentos e produtos de saúde / Reposição de lineares	x	x	x	x
Gestão de reservas e regularização de devoluções	x	x	x	x
Participação em formações	x	x	x	x
Determinação de parâmetros bioquímicos		x	x	x
Aconselhamento e dispensa de medicamentos ou produtos de saúde	Observacional/ Supervisionado	x		
	Autónomo	x	x	x
Gestão de <i>stock</i> e controlo de prazos de validade			x	x
Processamento do receituário e faturação			x	x
Recolha de medicamentos para a VALORMED				x

Durante o primeiro mês de estágio estive dedicada à gestão de *stock*, reservas e devoluções, tendo participado em formações internas sobre conferência e análise de encomendas, bem como sobre procedimentos de armazenamento. Estas competências foram essenciais para compreender o funcionamento do mercado farmacêutico, as relações entre armazenistas, laboratórios e farmácias e a importância de uma gestão de *stock* eficiente. Aprendi a analisar o preço de venda do armazenista (PVA), o preço de venda ao público (PVP) e outros fatores relevantes, incluindo a gestão de produtos sazonais. Além das formações internas, participei também em formações externas e aprendi a repor lineares, assegurando o cumprimento dos prazos de validade.

A receção de encomendas é gerida através do Sifarma2000. As encomendas podem ser de diferentes tipos: diretas, realizadas aos laboratórios farmacêuticos, geralmente para medicamentos sujeitos a quotas ou campanhas específicas; diárias, definidas com base na análise do histórico de vendas e na consulta automática ou manual do inventário, garantindo uma reposição regular; instantâneas, usadas para dar resposta imediata a ruturas de *stock* ou necessidades pontuais; tripartidas, quando existe um acordo que envolve simultaneamente laboratório, armazenista e farmácia, permitindo condições comerciais mais vantajosas; e por plataforma, que podem recorrer a diferentes tipos de *stock*: virtual com reserva de preço, virtual

com reserva de *stock* (unidades limitadas às vendas semanais do armazenista) ou físico, em que o produto é efetivamente guardado em armazém, sendo essencial monitorizar os prazos de validade para evitar perdas. Diariamente, a farmácia recebe encomendas de pelo menos dois armazenistas principais, *Alliance Healthcare* e *Plural*, que garantem entregas regulares e atempadas duas vezes por dia.

Em relação à estrutura de preços, existe uma cadeia de margens e taxas que determina o preço final ao público. Durante as continuadas formações internas, compreendi os acordos definem o Preço de Venda do Armazenista (PVA) e o Preço de Venda do Farmacêutico (PVF), acrescido da taxa de supervisão da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Infarmed). O regime de comparticipação dos medicamentos é igualmente relevante, estando organizado em diferentes escalões (E1 a E6), que definem as margens de lucro aplicáveis. Estes escalões incidem sobre o PVA e variam consoante o valor do medicamento.

A farmácia onde realizei o estágio dispõe de um sistema de armazenamento robotizado, que permite otimizar o espaço disponível e agilizar o processo de dispensa. No entanto, alguns produtos, devido a características específicas como volume, forma farmacêutica ou necessidades de conservação, requerem áreas de armazenamento específicas. Para além do sistema robotizado, existem duas zonas adicionais de armazenamento e uma área de acesso rápido, onde se organizam por forma farmacêutica e ordem alfabética como soluções orais, saquetas, gotas, enemas, supositórios, medicamentos veterinários e de frio, entre outros. Esta organização permite uma resposta rápida e eficaz às necessidades dos utentes, contribuindo para a qualidade e eficiência do serviço farmacêutico.

Durante o mês de maio, iniciei a observação de atendimentos, assimilando a complexidade dos procedimentos adjacentes. Abrange desde a organização e faturação do receituário até à execução de testes bioquímicos, passando pela reposição estratégica de lineares, a realização de inventários e a verificação criteriosa de prazos de validade. Paralelamente, dediquei-me à aquisição de conhecimento técnico sobre os códigos dos planos de saúde, os sistemas de comparticipação e o funcionamento do sistema de pontos exclusivo da Farmácia Central dos Carvalhos, essencial para a prática diária.

Em meados de maio, ganhei confiança para iniciar o atendimento supervisionado e, pouco tempo depois, já o fazia de forma autónoma. Durante esse período, as formações em aconselhamento farmacêutico foram cruciais para o meu desenvolvimento profissional. Estas ajudaram-me a aperfeiçoar a capacidade de formular as perguntas adequadas aos utentes durante o aconselhamento. Cada formação contribuiu para uma compreensão completa das necessidades dos utentes, desde a gestão de obstipação e diarreias até problemas gengivais, refluxo, conjuntivites e a suplementação para dores, ansiedade, sono e memória.

A semana de 11 de julho foi marcada pela celebração do aniversário da farmácia, um evento que promoveu um conjunto diversificado de atividades gratuitas para a comunidade. Foram realizados rastreios oculares, medições da pressão arterial, colesterol e glicemia, entre outras iniciativas que reforçaram o papel da farmácia como um polo de saúde e bem-estar. Estes quatro meses foram acompanhados por várias formações para familiarização de produtos de gamas específicas disponíveis para venda na farmácia.

EXEMPLOS DE ATIVIDADES DESENVOLVIDAS

ATIVIDADE 1. OSPEMIFENO EM MULHERES PÓS-MENOPAUSICAS PARA AUMENTAR A LÍBIDO

Contextualização: No contacto com vários utentes, acompanhei o caso de uma mulher pós-menopáusica a quem foi prescrito ospemifeno 60 mg com o objetivo de melhorar a libido. Após um mês de tratamento, a utente relatou não notar qualquer melhoria e mostrou-se preocupada com a eficácia do medicamento. Referiu ter pesquisado informação e constatado que o ospemifeno é usado sobretudo para tratar a atrofia vulvovaginal associada à menopausa, o que gerou dúvidas sobre a sua utilidade para aumentar o desejo sexual. Dado o custo elevado, pedi aconselhamento para perceber como o fármaco atua e se faz sentido continuar a tomá-lo, caso não surjam benefícios.

Desenvolvimento: A diminuição da libido é comum após a menopausa [53], com uma prevalência de 6 a 19% nos EUA e Europa segundo *International Society for the Study of Women's Sexual Health* (ISSWSH) [54, 55].

Para além das múltiplas alterações fisiológicas associadas à menopausa, como a diminuição da densidade mineral óssea e da massa muscular, que aumentam o risco de quedas, também ocorrem mudanças visíveis na pele, com perda de elasticidade progressivamente [55, 56]. A nível genital, a diminuição dos níveis de estrogénio compromete a vascularização do epitélio vaginal e da mucosa cervical, reduzindo a espessura e a nutrição dos tecidos [57]. Esta diminuição do aporte sanguíneo, associada a uma menor proliferação celular, diminui a produção de glicogénio e altera a composição da microflora vaginal e consequentemente, o pH [57, 58].

Estas alterações estruturais manifestam-se pela perda de elasticidade do tecido vaginal, tornando-o menos distensível, pelo encurtamento e estreitamento do canal vaginal e pelo desaparecimento gradual das pregas características, o que confere à parede vaginal um aspeto

mais liso e pálido, frequentemente com microlesões ou sinais de inflamação [57, 59]. A lubrificação natural torna-se insuficiente e favorece a secura da mucosa, ardor, prurido e dispareunia [60]. Nos casos mais graves, especialmente em mulheres com pouca ou nenhuma atividade sexual, a atrofia pode evoluir para um estreitamento significativo do canal vaginal, agravando o desconforto local [61].

O estrogénio estimula a proliferação e diferenciação do epitélio e promove a acumulação de glicogénio nas células epiteliais [62]. Este glicogénio é convertido em substratos utilizados pelos *Lactobacillus* [63], que ao fermentar estes compostos, produzem ácido láctico, essencial para manter o pH vaginal baixo e inibir microrganismos patogénicos [64]. A alteração deste equilíbrio favorece modificações na composição da microflora vaginal e conduz ao aumento progressivo do pH, criando um ambiente propício a infeções, odor atípico e pequenos sangramentos traumáticos [65].

Para descrever os diferentes perfis microbianos, Ravel *et al.* [66] propuseram a classificação em *Community State Types* (CSTs) [59]. Esta tipologia distingue cinco grupos principais, organizados segundo a espécie de *Lactobacillus* dominante ou a presença de diferentes colónias bacterianas [67]. No entanto, uma microflora protetora é determinada não só pela presença de *Lactobacillus*, mas também pela sua abundância relativa (*L. crispatus* tem ação protetora quando participa em 90% da microbiota, já *L. iners* necessita de mais de 98% de predominância), como representado na Figura 2 [66].

De modo a contornar estes impactos, pode recorrer-se ao tratamento farmacológico com moduladores seletivos dos recetores de estrogénio, como o ospemifeno [68].

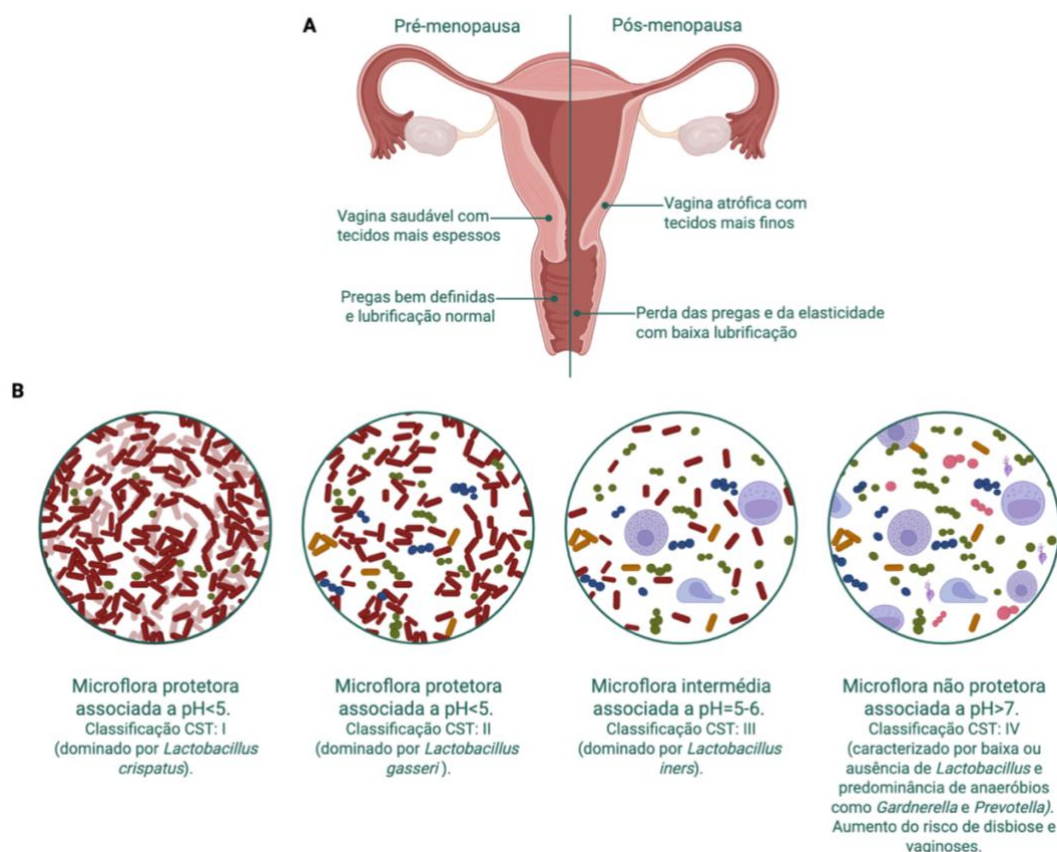


Figura 2: Alterações vaginais na menopausa: (A) Comparação entre pré e pós-menopausa, com redução da espessura, elasticidade, lubrificação e desaparecimento progressivo das pregas vaginais. (B) Diferentes perfis de microflora vaginal segundo o pH: protetora (dominada por *Lactobacillus*), intermédia (*L. iners*) e não protetora (predomínio de anaeróbios, risco de disbiose), sendo frequente a transição para perfis menos favoráveis (CST-III/IV) após a menopausa. Figura criada com BioRender.com.

O ospemifeno está indicado no tratamento da dispareunia na atrofia vulvo-vaginal em mulheres pós-menopáusicas [69]. Este agonista parcial, seletivo dos recetores de estrogénio (SERM), promove a proliferação celular do epitélio vaginal [70]. Assim, aumenta a espessura epitelial e a vascularização local com impacto positivo na lubrificação e na elasticidade dos tecidos [68]. A eficácia do ospemifeno está documentada em ensaios clínicos e foi demonstrada pelo aumento das células superficiais, redução das células parabasais e diminuição do pH vaginal, observados já após 4 semanas de tratamento [71, 72]. O ospemifeno mostrou-se seguro, bem tolerado, com um aumento médio do endométrio de 0,8 mm após 12 meses de uso contínuo [69].

Conclusão: Assim, foi possível alinhar as expectativas da utente com a evidência disponível, ajudando a garantir o uso apropriado, seguro e informado. Explicou-se também, que existem outras abordagens para a disfunção sexual feminina, como a utilização de estrogénios tópicos e o uso de lubrificantes de aplicação local, podem atuar em diferentes dimensões da resposta sexual.

ATIVIDADE 2. AVALIAÇÃO CRÍTICA DA SUPLEMENTAÇÃO ORAL PARA A PROTEÇÃO SOLAR

Contextualização: Durante o estágio foram realizados dois rastreios de pele, nos quais se verificou que, em pelo menos 87% das utentes avaliadas, existiam sinais de danos ou envelhecimento cutâneo induzidos pela exposição solar. Mesmo entre as que utilizavam proteção solar com reaplicação adequada, observou-se alguns casos de elevada sensibilidade cutânea. Perante isto, surgiu a questão da suplementação oral com astaxantina, *Polypodium leucotomos* e vitaminas C e E, de forma a melhorar a tolerância e a proteção da pele face à radiação solar.

Desenvolvimento: A exposição diária à radiação ultravioleta (UV) induz a formação de espécies reativas de oxigénio (ROS) que provocam stress oxidativo em proteínas e ADN, desencadeando respostas inflamatórias, com aumento de mediadores pró-inflamatórios como IL-1 α , IL-6, IL-8 e TNF- α . Estes processos contribuem para a degradação de fibras de colagénio e elastina, comprometendo a função de barreira cutânea que promove o aparecimento de sinais visíveis de fotoenvelhecimento, como rugas, manchas pigmentares e flacidez. Estudos indicam que uma estratégia complementar à fotoproteção tópica passa pelo uso de antioxidantes como reforço interno, com o objetivo de neutralizar as espécies reativas de oxigénio (ROS) provocadas pela radiação UV, que pode ser relevante em populações com pele muito sensível ou até com alergia solar, contribuindo para reduzir a reatividade cutânea e potenciar os resultados da proteção tópica [73, 74]. Apesar da evidência preliminar, a *European Food Safety Authority* (EFSA) não considera suficiente para essas alegações.

A astaxantina é um carotenoide naturalmente presente em microalgas, salmão e crustáceos, reconhecido pela sua elevada atividade antioxidante, capacidade de neutralizar oxigénio *singlet* com uma eficácia até mil vezes superior à da coenzima Q10 [74, 75]. Certos estudos, como Ito *et al.* [75], demonstram que a suplementação com astaxantina é eficaz na proteção da pele contra o fotoenvelhecimento, ao aumentar a dose mínima de eritema e preservar a hidratação cutânea [76]. Estes efeitos devem-se à redução espécies reativas de oxigénio, protegendo lípidos e proteínas de danos oxidativos e modula a resposta inflamatória [77]. No entanto, a EFSA concluiu que não existe, até à data, evidência humana suficiente para estabelecer uma relação de causa-efeito que justifique uma alegação de saúde aprovada, mas carece de mais estudos clínicos em larga escala [78].

O extrato de *Polypodium leucotomos* é reconhecido pelo seu potencial antioxidante, rico em polifenóis, ácidos fenólicos (ácidos ferúlico, cafeico e p-cumárico) e flavonoides [79, 80]. Para além da neutralização de espécies reativas de oxigénio (ROS), diversos estudos demonstram que

exerce uma ação protetora contra o fotoenvelhecimento cutâneo, através da inibição de metaloproteinases da matriz, enzimas responsáveis pela degradação do colagénio e da elastina [81]. Adicionalmente, possui efeito anti-inflamatório, aparentemente mediado pela modulação de vias de sinalização celular como NF- κ B e AP-1, o que resulta numa menor expressão de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β , IL-6)[79, 82, 83].

Do ponto de vista clínico, o extrato *Polypodium leucotomos* pode ser utilizado como adjuvante em diversas dermatoses foto-agravadas, como o lúpus eritematoso cutâneo, o polimorfismo luminoso e a queratose actínica [81, 82]. Atualmente, encontra-se disponível em suplementos, com doses habitualmente recomendadas entre 240 e 480 mg/dia, sendo considerado seguro e bem tolerado em regimes prolongados.

As vitaminas C e E contribuem para a proteção das células contra o stress oxidativo, incluindo a proteção do ADN, proteínas e lípidos contra danos oxidativos, dado o seu papel antioxidante [84, 85]. A vitamina C participa na regeneração da forma reduzida da vitamina E e na formação normal de colagénio, apoiando assim a integridade e a reparação da pele [85].

Neste contexto, a suplementação oral com substâncias como astaxantina, *Polypodium leucotomos* e vitaminas C e E surge como uma estratégia complementar que visa reforçar os mecanismos endógenos de defesa contra o stress oxidativo e modular a resposta inflamatória [80]. Embora compostos como licopeno, luteína e selénio também sejam frequentemente incluídos em suplementos com promessas de fotoproteção, não existem ainda evidências científicas robustas que comprovem, de forma inequívoca, uma relação de causa-efeito que sustente essas alegações [86].

Conclusão: Esta atividade constituiu um exercício de verificação crítica da evidência disponível, confirmando que a suplementação oral com antioxidantes pode ter um papel complementar na fotoproteção, mas não substitui a aplicação correta de protetores tópicos nem outras medidas comportamentais. Embora os suplementos apresentem mecanismos plausíveis e resultados preliminares encorajadores, a evidência clínica ainda é insuficiente. Este ponto revelou-se crítico no aconselhamento das utentes, exigindo prudência na comunicação e reforçando a importância do farmacêutico na gestão de expectativas e na promoção de uma abordagem integrada e segura.

ATIVIDADE 3. ELABORAÇÃO DE UMA TABELA DE APOIO AO USO SEGURO DE CORTICOSTEROIDES TÓPICOS NO ACONSELHAMENTO FARMACÊUTICO

Contextualização: Durante o estágio, foi identificado um risco relacionado com o uso excessivo e a automedicação sem controlo de corticosteroides tópicos, sobretudo os de baixa potência disponíveis sem receita médica. Verificou-se que existe uma confusão frequente entre as diferentes potências, áreas de aplicação seguras e duração de tratamento adequado, o que aumenta o risco de efeitos adversos como atrofia cutânea, fenómenos de dependência ou agravamento de infeções. Para apoiar a intervenção farmacêutica, elaborei uma tabela prática com informação essencial sobre os corticosteroides tópicos comercializados em Portugal, suas potências, indicações, restrições de uso e associações disponíveis. A escolha do formato “tabela” teve também uma justificação pedagógica, permitindo criar um instrumento visual de consulta rápida que reduz a probabilidade de erros no balcão e facilita a memorização e a aplicação prática da informação pelo farmacêutico. Esta ferramenta serve para consulta quer quando o utente solicita diretamente o produto, quer quando o farmacêutico deteta um uso potencialmente inadequado, reforçando assim a educação do utente e a utilização segura e eficaz destes medicamentos.

Desenvolvimento: A elaboração da tabela de apoio (*Anexo 6*) ao aconselhamento foi concebida como ferramenta de consulta rápida e padronização da informação. A sua construção baseou-se na consulta de múltiplas fontes oficiais, desde os Resumos das Características do Medicamento (RCMs), o Formulário Galénico, a base de dados do Infarmed, *guidelines* dermatológicas internacionais e artigos científicos recentes. A divisão por colunas e categorias incluíam o princípio ativo, nomes comerciais, potência, indicação terapêutica, posologia e observações. Assim, foi possível fazer a diferenciação de corticosteroides tópicos por potências (baixa, média e alta), adequação à zona (evitandas áreas sensíveis como face e dobras), orientação sobre tempo de uso recomendado e reforço da quantidade correta (método *finger tip unit*, FTU) para evitar sobredosagem e informação sobre efeitos adversos potenciais e sinais de alerta. O conteúdo foi revisto e validado em conjunto com colegas, assegurando rigor científico e relevância prática.

A atividade ganha particular interesse quando os principais riscos associados ao uso de corticosteroides tópicos dividem-se em efeitos cutâneos e sistémicos [87]. Entre os efeitos cutâneos mais frequentes destacam-se a atrofia cutânea (afinamento da epiderme e derme), o aparecimento de estrias, infeções mascaradas, alterações de pigmentação (hipo ou hiperpigmentação) e cicatrização retardada [88]. Em casos mais extremos e devido ao uso

prolongado, a aplicação em grandes superfícies corporais ou em áreas de pele mais fina e sensível, como a face ou a região genital, podem surgir efeitos sistémicos relevantes, incluindo a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, manifestada por insuficiência adrenal, a Síndrome de Cushing (caracterizada por redistribuição da gordura corporal e face em “lua cheia”), além do aumento do risco de cataratas, glaucoma, diabetes mellitus tipo 2, osteoporose e fraturas ósseas [89].

No entanto, mesmo as formulações de baixa potência, quando aplicadas em crianças ou em áreas anatómicas de maior absorção, elevam consideravelmente a probabilidade destes efeitos adversos. O *Topical Steroid Withdrawal Syndrome* (TSWS) ou *Red Skin Syndrome*, ocorre quando a pele desenvolve dependência farmacológica ao corticosteroide, resultando em erupções cutâneas intensas, eritema difuso, sensação de queimadura e descamação abrupta após a suspensão ou redução do fármaco [87, 90]. Este quadro pode ser interpretado como uma exacerbação da doença de base, levando muitos pacientes a retomar ou mesmo a aumentar a dose, perpetuando assim um ciclo de dependência [91].

Foi ainda incluído o esclarecimento de que a potência não depende apenas da molécula base, mas também do sal ou éster utilizado (acetato, valerato ou butirato), bem como da formulação (creme, pomada, loção, espuma) [92] e do veículo, sendo que formas mais lipofílicas e veículos oclusivos aumentam a absorção sistémica e, conseqüentemente, o risco de efeitos adversos [93]. Este detalhe mostrou-se essencial para evitar interpretações erradas sobre equivalência de potências.

Com o objetivo de minimizar estes riscos, recomenda-se o uso intermitente, o desmame gradual sempre que possível, e a monitorização das áreas de aplicação, sobretudo de regiões sensíveis como o rosto e os genitais.

Conclusão: Esta intervenção demonstrou que o farmacêutico atua como elo entre o doente e o prescritor, garantindo o uso seguro e eficaz dos corticosteroides tópicos, prevenindo complicações como atrofia cutânea, e promovendo a adesão a cuidados complementares, como a hidratação e proteção da barreira cutânea. Para além de esclarecer como fazer uma aplicação correta e segura, o farmacêutico desempenha uma função crítica na verificação das prescrições, atuando como uma salvaguarda contra possíveis erros.

A tabela, aliada à explicação com o método FTU, revelou-se um elemento diferenciador na intervenção, ao reduzir dúvidas frequentes e prevenir usos inadequados. Ao mesmo tempo, esta atividade reforçou as minhas competências em aconselhamento dermatológico e na avaliação crítica de prescrições.

PARTE 2: DESENVOLVIMENTO DE TEMAS

TEMA 1: BIOSSIMILARES NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS: EIXO ENTRE A SUSTENTABILIDADE E OS SISTEMAS DE SAÚDE

1. Contextualização

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) representa um grupo de patologias crónicas do trato gastrointestinal, cuja forma mais prevalente inclui a Doença de Crohn e a Colite Ulcerativa. Estas condições caracterizam-se por um processo inflamatório constante, evoluindo de forma crónica e imprevisível, com períodos de remissão intercalados com recidivas [94].

A epidemiologia da DII é marcada por uma elevada heterogeneidade geográfica. No ocidente (Europa, América do Norte e Oceania), observam-se as taxas mais elevadas tanto de incidência como de prevalência [95], contrastando com taxas mais baixas na Ásia, Médio Oriente e América do Sul. Contudo, estudos recentes demonstram um aumento progressivo nestas áreas, acompanhando a transição para estilos de vida mais ocidentais [96]. Esta evolução confirma a natureza emergente da DII como problema de saúde pública mundial, já não restrito ao Ocidente, mas em expansão para outras partes do mundo.

A Colite Ulcerosa (CU) caracteriza-se por inflamação contínua do cólon, associada à ativação predominante da resposta imunitária do tipo Th2 e ao aumento da produção de IL-13 [97]. Clinicamente, manifesta-se por dor abdominal, diarreia, sangramentos retais, podendo ser acompanhado de sintomas sistémicos como perda de peso, fadiga e febre [98]. A classificação de Montreal categoriza a doença com base na sua extensão ou por gravidade de recaída, no entanto a extensão máxima de envolvimento deve ser o parâmetro principal a registar [99].

A Doença de Crohn (DC), por sua vez, envolve uma resposta imunitária predominantemente Th1/Th17, com aumentos da produção de IL-12, IL-23 e TNF- α [100]. As suas manifestações clínicas são semelhantes às da Colite Ulcerosa, no entanto, afeta qualquer segmento do tubo digestivo, com predileção pelo íleo terminal e cólon. A inflamação é transmural com lesões descontínuas - *skip lesions*, com associação a granulomas e complicações mais graves (estenoses e fistulas, onde há comunicação patológica entre segmentos intestinais ou entre o intestino e outros órgãos) [101]. Segundo a Classificação de Montreal, a DC pode ser definida pelo fenótipo da doença com base em três parâmetros principais: Idade ao Diagnóstico, Localização da Doença e Comportamento da Doença (não estenosante e não penetrante, estenosante ou penetrante) [99].

A complexidade das DII por vezes impossibilita um diagnóstico definitivo entre Colite Ulcerosa e Doença de *Crohn*, levantando a necessidade de uma classificação adicional. Em casos onde o diagnóstico não é conclusivo após uma cirurgia de colectomia e uma análise patológica completa do cólon, usa-se o termo Colite Indeterminada [102].

A origem da DII e a sua suscetibilidade pode resultar, em parte, de fatores genéticos que modulam a resposta imunológica e a interação com a microbiota intestinal [102]. Atualmente, foram identificados mais de 240 loci associados à predisposição para estas doenças [103]. Entre os genes mais relevantes, *NOD2* foi o primeiro a ser relacionado com a DC, cuja função está ligada ao reconhecimento de peptidoglicanos bacterianos e à ativação de vias de sinalização imunitária inata [104]. Outro exemplo é o gene *ATG16L1*, que está envolvido em processos de autofagia e na capacidade de resposta a bactérias intracelulares; a sua alteração compromete a eliminação adequada de microrganismos e favorece a persistência inflamatória [102]. Outras variantes como o *IL23R* demonstram a importância da via IL-23/Th17, influenciando as respostas imunitárias adaptativas pró-inflamatórias [103]. Em conjunto, os defeitos genéticos tanto na imunidade inata como nos mecanismos de regulação adaptativa contribuem para a desregulação da homeostase intestinal observada na DII, evidenciando a complexidade da sua base hereditária [105].

A microbiota intestinal desempenha um papel central na manutenção da homeostase imunológica e na integridade da mucosa gastrointestinal. Na DII, observa-se um desequilíbrio entre espécies com efeito protetor e espécies potencialmente patogénicas - a disbiose [102]. Entre as bactérias com propriedades benéficas destaca-se a *Faecalibacterium prausnitzii*, associada a efeitos anti-inflamatórios [106]. Já espécies como *Mycobacterium avium paratuberculosis* tem sido implicada na promoção de inflamação persistente [107]. Este desequilíbrio contribui não só para a perpetuação da inflamação intestinal, mas também para a perda da tolerância imunológica a antígenos comensais [108].

1.1. Mecanismos celulares e moleculares associados à DII

Na DII, a disfunção da barreira epitelial intestinal constitui um dos fatores centrais da patogénese, com alterações nas *tight junctions*, aumento da permeabilidade e apoptose de enterócitos, facilitando o contacto de antígenos bacterianos com o sistema imunitário da mucosa e perpetuando a inflamação crónica (Figura 3) [102]. A regeneração e reparação tecidual dependem de fatores de crescimento como TGF- β , cuja disfunção compromete a cicatrização da mucosa [109]. Células imunitárias como dendríticas, macrófagos, células NKT e MDSCs contribuem para a cascata inflamatória através da secreção de citocinas-chave, incluindo TNF- α , IL-6, IL-12, IL-23, IL-13 e TL1A, que promovem ativação linfocitária, apoptose epitelial e fibrose

[94]. Além das alterações genéticas e imunitárias, fatores ambientais (como dieta ocidental, stress, uso crónico de anti-inflamatórios não esteroides e infeções intestinais) modulam a gravidade da doença [110], explicando também variações epidemiológicas regionais.

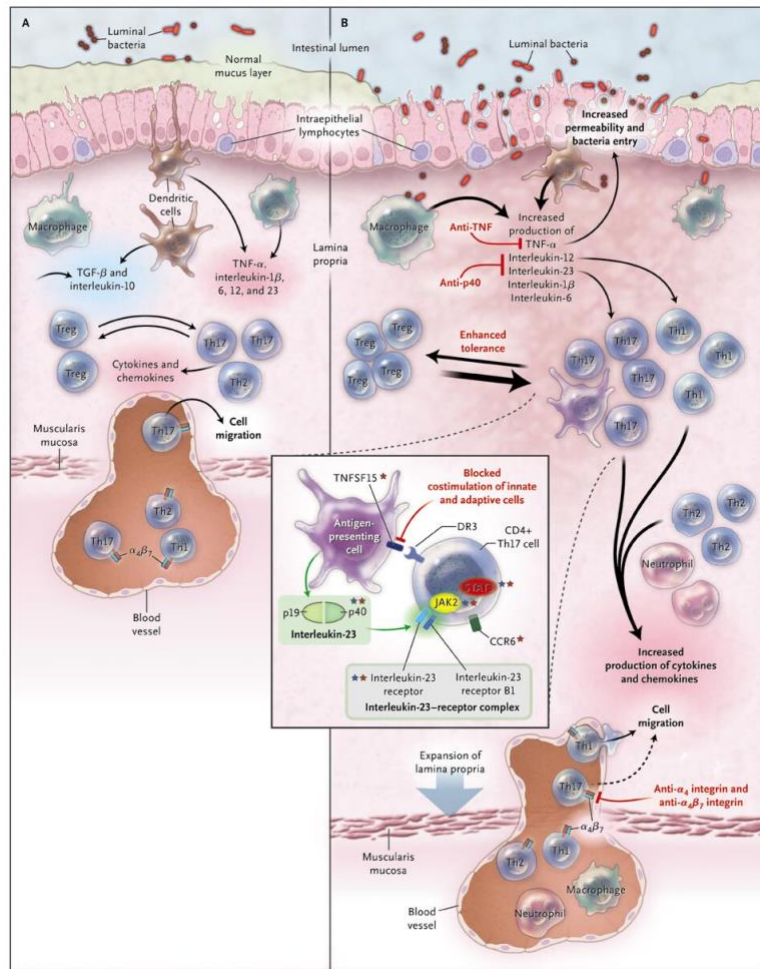


Figura 3: O sistema imunitário intestinal em condições de homeostase (A) e na Doença Inflamatória Intestinal (B). A - Indivíduos saudáveis com barreira epitelial e os mecanismos de defesa inata que mantêm um equilíbrio entre células regulatórias e efetoras. B - Disfunção epitelial e a resposta exacerbada de células imunitárias inatas e adaptativas resultam na produção acrescida de citocinas pró-inflamatórias, ativação linfocitária e perpetuação da inflamação crónica. Adaptado de Abraham & Cho, 2009 [94].

1.1.1. Relevância terapêutica

A compreensão destes mecanismos celulares, moleculares e ambientais permitiu o desenvolvimento de terapêuticas biológicas dirigidos a alvos específicos da resposta inflamatória. O bloqueio do TNF-α foi o primeiro grande marco, seguido da inibição seletiva de IL-12/23, IL-6 e IL-17 [111]. A integração dos conhecimentos sobre genética, microbiota, barreira epitelial, imunidade inata/adaptativa e ambiente, consolidou os biológicos e, mais recentemente os biossimilares, como pilar fundamental no tratamento da DII, promovendo uma abordagem cada vez mais personalizada e baseada no perfil biológico e clínico do doente.

2. Terapêutica e Avanços Recentes

O tratamento da DII segue uma estratégia personalizada, organizada em duas fases: a indução da remissão, com o objetivo de controlar rapidamente os sintomas de um surto agudo, e a manutenção, para evitar recaídas e preservar a integridade da mucosa a longo prazo [112].

2.1. Terapêuticas Convencionais

As abordagens terapêuticas convencionais constituem, frequentemente, a primeira linha de tratamento, sobretudo em formas leves a moderadas da doença. Apesar de amplamente utilizadas, apresentam limitações importantes no que respeita à eficácia sustentada e ao perfil de segurança [112].

- ♦ Aminossalicilatos: São a base do tratamento para a CU leve a moderada, atuando predominantemente a nível local para reduzir a inflamação da mucosa [113]. Contudo, na DC o benefício clínico é limitado, pelo que o seu uso não é comum [114].

- ♦ Corticosteroides: Anti-inflamatórios eficazes na indução da remissão em surtos agudos. No entanto, o seu uso a longo prazo é desaconselhado devido aos efeitos adversos significativos, não sendo uma opção viável para a manutenção [114].

- ♦ Imunomoduladores (azatioprina, mercaptopurina, metotrexato): Usados na fase de manutenção, atuam na supressão da resposta imunitária, particularmente relevantes na DC. Têm um início de ação lento, logo não são adequados para indução rápida de remissão [115]. Requerem monitorização rigorosa, devido a potencial toxicidade hematológica e hepática [114].

2.2. Terapêuticas Biológicas

O conhecimento crescente sobre as vias moleculares e celulares da DII foi determinante para o desenvolvimento de terapias biológicas dirigidas, as quais representam um avanço significativo para o bloqueio seletivo de alvos moleculares envolvidos na cascata inflamatória [112].

- ♦ Anti-TNF (Infliximab, Adalimumab): A neutralização da ação do TNF- α por anticorpos monoclonais é a estratégia de primeira linha no tratamento em casos moderados a graves e para a manutenção da remissão [116].

Esquema Terapêutico do infliximab: administração intravenosa (5 mg/kg) nas semanas 0, 2 e 6 para a indução, seguido de doses de manutenção a cada 8 semanas [114].

Esquema Terapêutico do adalimumab: administração subcutânea de 160 mg na semana 0, 80 mg na semana 2, e 40 mg a cada duas semanas na manutenção [114].

- ♦ Anti-IL-12/23 (Ustekinumab): Anticorpo monoclonal que bloqueia a subunidade p40, comum às citocinas IL-12 e IL-23, interferindo na diferenciação de células Th1 e Th17, relevante na DC [112].

♦ Anti-integrinas (Vedolizumab): Inibe a migração seletiva de linfócitos para a mucosa intestinal, devido ao bloqueio das integrinas (moléculas de adesão que permitem a migração de células imunitárias para os tecidos inflamados). Devido a sua elevada especificidade entérica, tem menor toxicidade sistémica [114].

♦ Inibidores da JAK (Tofacitinib): Apesar de não ser um fármaco biológico, o tofacitinib bloqueia a via de sinalização das quinases Janus (JAK), interferindo com múltiplas citocinas pró-inflamatórias como a IL-6 [114]. Atualmente está indicado para a CU moderada a grave [117].

A DC fistulizante é uma manifestação grave, onde a terapia com anti-TNF, em especial o infliximab, é a primeira escolha, com forte recomendação nas *guidelines* da *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) [118]. O adalimumab pode ser usado, mas a evidência clínica é menor, logo a sua recomendação é baixa [114].

3. Biossimilares

Dado que os biológicos são fármacos de elevado custo [119], representando 35% da despesa farmacêutica na Europa [120], o que provoca o seu uso foi restrito. O fim das patentes destes medicamentos de referência permitiu a entrada dos biossimilares, um marco na gestão da DII e na sustentabilidade dos sistemas de saúde [121].

Um biossimilar é um medicamento biológico altamente semelhante a um medicamento biológico de referência já aprovado (o originador), sem diferenças clinicamente significativas em termos de segurança, eficácia e imunogenicidade [122]. A aprovação pela EMA e pela *Food and Drug Administration* (FDA) é baseada em estudos comparativos e exaustivos que garantem a sua biosimilaridade [123]. Ensaios clínicos confirmam que a transição do originador para o biossimilar (ou entre biossimilares) não compromete a eficácia nem aumenta o risco de eventos adversos, consolidando a sua integração na prática clínica [124].

A introdução de biossimilares teve um impacto clínico e económico significativo na gestão da DII. A sua comercialização promove a concorrência no mercado e contribui para a redução de custos em saúde, resultando num maior acesso dos pacientes a tratamentos biológicos [120]. A poupança orçamental gerada, como os 145 milhões de euros estimados pelo Infarmed em Portugal, pode ser reinvestida para tratar mais doentes ou financiar novas terapias [125].

3.1. Utilização na prática clínica

No âmbito da DII, os biológicos de maior relevância clínica são o infliximab e adalimumab. Estes anticorpos monoclonais têm uma elevada versatilidade terapêutica, não apenas na gastroenterologia, mas também em áreas como a reumatologia e a dermatologia [126], o que os torna alvos estratégicos para o desenvolvimento de biossimilares e reforça o

interesse económico e clínico da sua adoção, permitindo uma maior acessibilidade aos doentes em diferentes especialidades médicas.

A sua utilização na prática clínica pode ser feita através da substituição de um biológico originador para o seu biossimiliar ou através da troca entre biossimilares.

3.1.1. *Switching*

O *switching* de medicamentos biológicos, que consiste na transição de um paciente de um medicamento de referência (originador) para o seu biossimilar, é uma estratégia cada vez mais comum na prática clínica [127]. A viabilidade desta estratégia baseia-se na evidência científica robusta que ateste a eficácia e segurança comparável entre biossimilares e os seus originadores [128, 129]. O *switching* deve ser apoiado por ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas. Estes estudos demonstram consistentemente que a transição de um biológico de referência para o seu biossimilar não compromete a eficácia clínica nem aumenta o risco de eventos adversos ou imunogenicidade [123].

Embora a prática de *switching* entre biológicos e biossimilares já fosse uma realidade em diversos países, o ensaio NOR-SWITCH emergiu como um estudo de referência [128]. Este ensaio multicêntrico, realizado na Noruega, demonstrou que a transição do infliximab de referência para o seu biossimilar (CT-P13) não era inferior ao tratamento contínuo com o medicamento original. O ensaio de 52 semanas, com pacientes que apresentavam diferentes patologias imunomediadas (incluindo DII), concluiu que a mudança para o biossimilar não aumentava o risco de perda de resposta à terapêutica [130]. Um estudo paralelo de extensão, que avaliou a eficácia, segurança e imunogenicidade ao longo de 78 semanas em pacientes que fizeram terapêutica de manutenção com o biossimilar em comparação com aqueles que fizeram a troca, confirmou a segurança e eficácia do *switching* [128].

O caso da Dinamarca é outro excelente exemplo de uma implementação bem-sucedida e do impacto económico no *switching*. Após o fim da patente do adalimumab de referência em 2018, o governo dinamarquês implementou, por concurso nacional, uma política de substituição em que os pacientes passaram a receber o biossimilar, dos quais resultou a seleção de três biossimilares [131, 132]. A adesão a este processo foi rápida e abrangente, alcançando uma proporção maior a 95% em apenas dois meses. A medida gerou uma drástica redução de custos, com os preços do adalimumab a diminuírem em 82,8%.

A relevância do *switching* tem sido reconhecida a nível global. Em 2021, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou que os biossimilares fossem considerados intercambiáveis nas listas nacionais de medicamentos essenciais [133], reforçando a confiança na sua utilização para maximizar o acesso a tratamentos e otimizar os recursos em saúde [134].

3.1.2. *Switching* múltiplo e *cross-switching*

O conceito *switching* múltiplo ou *cross-switching* refere-se à troca entre diferentes biossimilares da mesma molécula. A informação disponível de *cross-switching* é limitada, sobretudo quando comparada com a evidência robusta que já existe para o *switching* entre originador e biossimilar, tal como Cohen, Blauvelt [127] evidenciou em 2018, ainda persistem dúvidas quanto à possibilidade de aumento da imunogenicidade ou perda de eficácia. Este receio estava relacionado com potenciais diferenças estruturais mínimas que poderiam, em teoria, induzir respostas imunitárias indesejadas [124]. Cohen *et al.* conduziu uma revisão sistemática em 2022 [124], onde analisou 23 estudos observacionais envolvendo mais de 3600 doentes, reforçando a segurança e a eficácia do *cross-switching* em várias áreas terapêuticas:

- Infliximab: tanto na DII, reumatologia ou dermatologia, provou-se que a transição entre os seus biossimilares, CT-P13 para SB2, manteve a eficácia e segurança, sem impacto clínico significativo ou alterações nos níveis séricos do fármaco [129, 130, 135].

- Adalimumab: a substituição entre biossimilares (ABP 501, GP2017, SB5, FKB327, entre outros) manteve a eficácia em pacientes com DC [136], com uma elevada persistência terapêutica [137-139].

Ainda assim, a maioria dos estudos disponíveis é de natureza observacional [124], com amostras relativamente pequenas e períodos de seguimento limitados. Estas limitações metodológicas exigem monitorização contínua através de farmacovigilância.

3.2 Monitorização da Imunogenicidade

A Monitorização Terapêutica de Fármacos e Imunogenicidade (TDIM) pode ser usada como uma ferramenta para apoiar a gestão personalizada do tratamento com biológicos, nomeadamente no contexto de o *switching* de biossimilares [140, 141]. Esta abordagem consiste na avaliação dos níveis séricos do fármaco e na deteção de anticorpos antifármaco (ADA), o que possibilita interpretar situações de perda de resposta [142], como observado em cerca de 24% dos doentes em terapêutica biológica [143].

A sua utilização proativa foi associada, em ensaios clínicos, a uma maior probabilidade de controlo sustentado da doença, como demonstrado num estudo multicêntrico norueguês NOR-SWITCH [130]. A deteção de ADA pode ser realizada por diferentes métodos, como ELISA ou electroquimioluminescência [144]. Contudo, a falta de uniformização entre ensaios laboratoriais constitui uma limitação significativa, podendo levar a falsos negativos [142, 145], como referido em 2016 pelo *National Institute for Health and Care Excellence*, NICE [146]. Se validado em ensaios clínicos de maior escala, o TDIM poderá tornar-se uma ferramenta essencial

não só para otimizar o *switching* e o *cross-switching* mas também para garantir a eficácia e a segurança das estratégias terapêuticas a longo prazo [147].

3.3. Regulação de biossimilares

A aprovação de biossimilares na União Europeia é feita pela EMA, que exige uma caracterização analítica exaustiva, acompanhada de estudos não-clínicos e clínicos limitados, suficientes para demonstrar biossimilaridade na qualidade, segurança e eficácia, sem necessidade de repetir todo o programa de ensaios do medicamento de referência [148]. No que respeita à intercambialidade, a EMA sustenta que os biossimilares aprovados podem ser utilizados de forma intercambiável com o originador, embora a decisão sobre substituição caiba às autoridades nacionais [149]. Nos Estados Unidos da América, a FDA criou a categoria de *interchangeable biosimilar*, mas em 2024 propôs a remoção da exigência de estudos adicionais de *switching* [150], aproximando-se progressivamente da posição europeia.

Para incentivar a adoção de biossimilares, vários países recorrem a estratégias regulatórias de preços, como concursos hospitalares, preços de referência internos e sistemas de *price-linkage*, que levam à entrada dos biossimilares no mercado com reduções entre 30 a 40% comparativamente ao medicamento de referência [120].

A Dinamarca e a Noruega alcançaram taxas de introdução dos biossimilares superiores a 90% devido a estas estratégias, levando a poupanças orçamentais e a maior acesso dos doentes a terapêuticas biológicas inovadoras [151, 152].

3.4 Impacto económico

Durante o desenvolvimento de um medicamento biológico, o custo médio pode atingir 680 milhões de euros, enquanto um biossimilar requer entre 85 a 170 milhões de euros [120]. Esta redução significativa traduz-se em poupanças acumuladas superiores a 30 mil milhões de euros na Europa até 2022 [153], reforçando o impacto direto destes fármacos na contenção de custos de aquisição.

3.4.1. Contexto Europeu

Os medicamentos biológicos, incluindo os biossimilares, têm vindo a desempenhar um papel central no tratamento de doenças inflamatórias crónicas, como a doença inflamatória intestinal (DII), e de doenças autoimunes, como a artrite reumatoide [133, 154]. Entre os fármacos mais relevantes destacam-se os inibidores do TNF, nomeadamente infliximab, adalimumab e etanercept, cuja introdução em versão biossimilar tem gerado poupanças significativas em vários sistemas de saúde europeus.

Estudos de mercado demonstram que os primeiros biossimilares de infliximab foram aprovados em 2013, os de etanercept em 2016 e os de adalimumab em 2017, tendo a sua

adoção contribuído para uma redução progressiva de preços e aumento do acesso aos tratamentos [133]. Modelos de impacto orçamental indicam que a introdução de biossimilares de infliximab e etanercept no Reino Unido resultou em poupanças de aproximadamente £38,8 milhões nos dois primeiros anos, devido à concorrência gerada [155, 156]. Segundo projeções da IQVIA, a poupança acumulada com biossimilares na Europa poderá atingir 56 mil milhões de euros até 2024 [133].

3.4.1.1 Evidência Hospitalar: Custos Diretos e Indiretos

Estudos hospitalares demonstram que a introdução de biossimilares em cinco países europeus levou a poupanças anuais entre 2,9 milhões de euros (Bélgica) e 33,8 milhões de euros (Alemanha), possibilitando atender de 250 a 2602 pacientes adicionais por ano [156], evidenciando que os biossimilares aumentam o acesso à terapêutica sem comprometer a sustentabilidade financeira.

3.4.1.1. Reino Unido e Portugal

No Reino Unido, a introdução de biossimilares de adalimumab permitiu poupanças de £400 milhões em três anos, libertando recursos para outras intervenções [154].

Em Portugal, o Infarmed estima que a adoção de cinco biossimilares hospitalares (adalimumab, infliximab, rituximab, trastuzumab e bevacizumab) gere uma poupança anual de 145 milhões de euros [125]. A análise destaca que o aumento da acessibilidade a tratamentos biológicos permite tratar mais doentes com os mesmos recursos, promovendo simultaneamente a competitividade do setor farmacêutico.

3.4.2. Impacto económico na ULS São João

Para avaliar o impacto económico da introdução de biossimilares foram analisados dados agregados e anonimizados da ULS São João, unidade de saúde de referência no Norte de Portugal. O período em estudo (2010–2024) incluiu infliximab e adalimumab e respetivos biossimilares, permitindo comparar a evolução do número de doentes, dos custos globais e do preço médio por dose. As Figura 4, Figura 5, 6 e 7 ilustram de que forma a introdução de biossimilares permitiu uma gestão de recursos financeiros mais eficiente, ao mesmo tempo que promoveu um acesso expandido à terapêutica biológica, o que constitui um dos objetivos primários das políticas de saúde.

3.4.2.1. Adalimumab

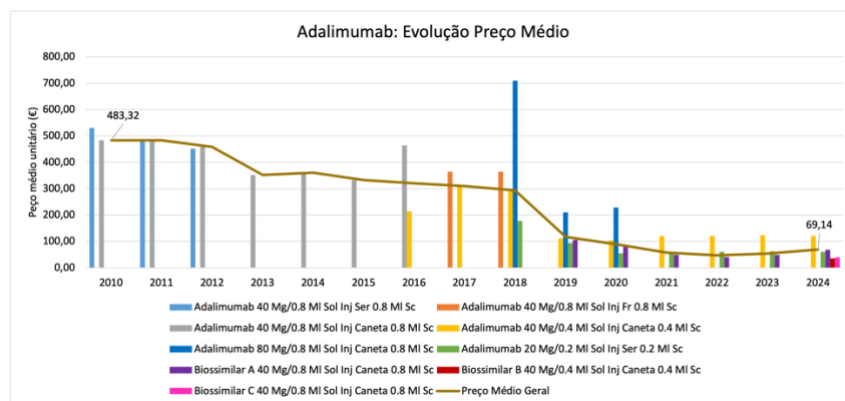


Figura 4: Evolução do preço médio unitário de Adalimumab entre 2010 e 2024, com base nos dados fornecidos pela ULS São João.

A Figura 4 mostra a evolução do custo unitário de aquisição das diversas apresentações e marcas comerciais do Adalimumab, ao longo de 14 anos. Como representada pela linha dourada, o preço médio unitário teve uma queda gradual ao longo dos anos, passando de valores médios superiores a 480 euros para apenas 69 euros em 2024. Este declínio acentuado é sincronizado com a entrada em massa de biossimilares no mercado, que na ULS São João se deu a partir de 2019. A intensa concorrência de preços é, portanto, o catalisador que permitiu o aumento exponencial do número de doentes tratados por uma fração do custo, como perceptível na Figura 5.

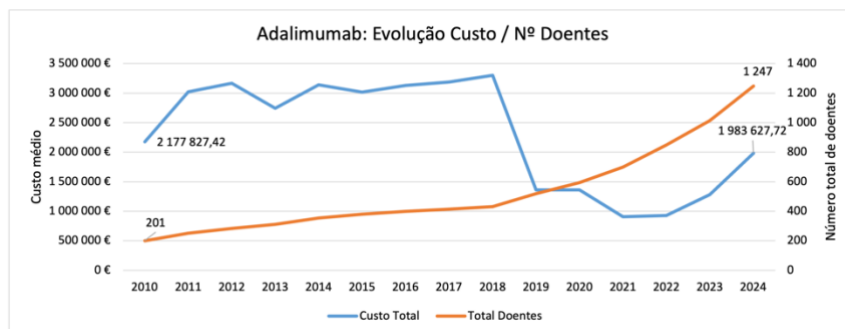


Figura 5: Evolução do custo total com Adalimumab e do número de doentes tratados entre 2010 e 2024, com base nos dados da ULS São João.

Já a Figura 5 evidencia um crescimento exponencial e ininterrupto a laranja, passando de 201 doentes em 2010 para 1247 em 2024; enquanto a curva do custo total (azul) revela um comportamento divergente. Após um período de estabilidade a custos elevados, na casa dos 3 milhões de euros, o custo total sofre uma queda abrupta a partir de 2018, estabilizando num patamar significativamente inferior, em torno de 1 a 1.5 milhões de euros. Em 2023–2024, assinala-se um novo ligeiro aumento dos custos totais, que atinge aproximadamente 2 milhões

de euros. Este acréscimo, contudo, não resulta de um retrocesso económico, mas do alargamento do acesso (1247 doentes em 2024) e da adoção crescente de formulações em caneta pré-cheia. Embora estas tenham preço unitário superior, oferecem vantagens relevantes em termos de gestão hospitalar: reduzem a necessidade de deslocações ao hospital de dia, libertam recursos de enfermagem e promovem maior conveniência para os doentes. Este gráfico demonstra também o aumento de 520% na população de doentes tratados com adalimumab diminuindo a sua despesa total.

3.4.2.2. Infiximab

A evolução do infiximab na ULS São João revela um padrão distinto do observado para o adalimumab. O número de doentes tratados aumentou de cerca de 250 em 2010 para quase 1100 em 2024, um crescimento superior a 300%. Este crescimento foi possibilitado pela introdução do primeiro biossimilar em 2013, que progressivamente substituiu o medicamento de referência e se tornou dominante a partir de 2017. Desde 2021, a chegada da formulação subcutânea (caneta pré-cheia) acrescentou uma dimensão estratégica, ao oferecer maior conveniência para os doentes e libertar recursos preciosos do hospital de dia para outras terapêuticas e outros doentes.

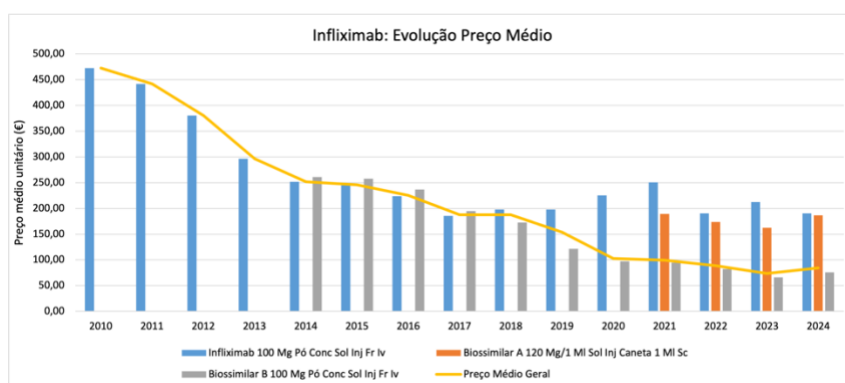


Figura 6: Evolução do preço médio por dose de infiximab entre 2010 e 2024, com base nos dados fornecidos pela ULS São João. A amarelo reflete-se um decréscimo acentuado, impulsionado pela entrada do biossimilar (colunas a cinzento). A barra laranja destaca a formulação subcutânea, que tem um custo superior.

O impacto económico desta transição é visível na Figura 6, que evidencia uma queda abrupta após 2013, estabilizando em níveis significativamente mais baixos nos anos seguintes. Embora a nova formulação subcutânea apresente um custo unitário superior, a sua adoção reflete a estratégia para otimização de recursos, que apesar de mais cara por dose, permite auto-administração em casa (ou acompanhada por profissional de saúde em proximidade), reduzindo a pressão sobre infraestruturas hospitalares e otimizando tempo de enfermagem. Trata-se, portanto, de uma estratégia que privilegia poupanças indiretas e ganhos de qualidade de vida em detrimento da redução imediata do preço.

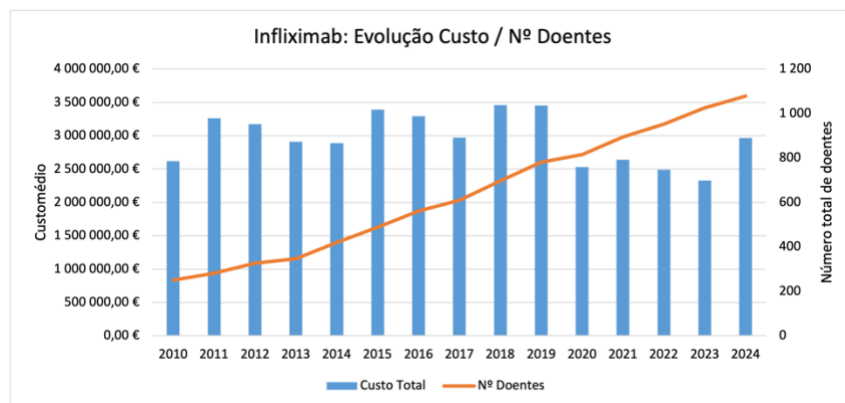


Figura 7: Evolução do custo total (azul) e do número de doentes (laranja) no período de 2010 a 2024, com base nos dados da ULS São João. A análise evidencia que, embora o número de doentes tenha aumentado significativamente, o custo total se manteve relativamente estável.

A Figura 7 descreve a dinâmica anterior, com a descida do preço médio, onde os custos globais mantiveram-se elevados, entre 2,5 e 3,5 milhões de euros, devido ao crescimento contínuo da população tratada. Ao contrário do adalimumab, cujo custo global caiu drasticamente, o principal benefício económico do infliximab foi garantir a expansão sustentada do acesso sem comprometer a sustentabilidade financeira do hospital. O ligeiro aumento dos custos totais após 2021 está diretamente associado à combinação de mais doentes e à adoção da formulação subcutânea, cuja vantagem estratégica reside na eficiência de longo prazo e não na poupança imediata.

3.5. Sustentabilidade Ambiental

O setor da saúde contribui com cerca de 4,4% das emissões globais de gases com efeito de estufa, sendo os fármacos responsáveis por uma parte significativa destas emissões [157]. Por este motivo, a sustentabilidade dos biossimilares deve ser analisada em três dimensões: económica, social e ecológica. A produção de biológicos, como infliximab e adalimumab, consome grandes volumes de energia, de água, fertilizantes e matérias-primas, aumentando o risco de eutrofização e acidificação dos ecossistemas [158]. Os biossimilares surgem como um ponto crítico: embora a maior escala de produção pode intensificar os impactos ambientais, a adoção de práticas de *green chemistry* e de boas práticas de fabrico permite reduzir emissões e desperdícios [157, 158]. Segundo Baehr *et al.* [159], a gestão das embalagens revela que unidades menores diminuem perdas clínicas e custos, mas implicam maior produção de resíduos, enquanto embalagens maiores conseguem diminuir a pegada de carbono em até 80%.

A *Life Cycle Sustainability Assessment* (LCA) avalia o ciclo de vida dos medicamentos integralmente, desde a extração de matérias-primas até ao descarte (padronizada pelas normas ISO 14040 [160] e ISO 14045 [161]), permitindo quantificar os impactos ambientais e

identificar melhorias [159, 162]. Estudos demonstram que a adoção de processos de produção mais eficientes pode reduzir desperdícios e emissões em cerca de 24%, enquanto a utilização parcial de energia solar pode diminuir emissões em até 54% [162]. Do ponto de vista regulatório, tem-se vindo a defender que os processos de *Health Technology Assessment* (HTA) incorporem também critérios ambientais, uma vez que tradicionalmente se concentram apenas em critérios clínicos, económicos e sociais. Apesar da falta de transparência das farmacêuticas sobre os dados ambientais, iniciativas voluntárias como a *Eco-Pharmaco Stewardship*, a *AMR Industry Alliance* e a *Pharmaceutical Supply Chain Initiative* (PSCI) mostram como a própria indústria reconhece a pressão para adotar práticas mais sustentáveis [163].

De acordo com Cammarota *et al.* [157], pequenas moléculas, como os inibidores da JAK, apresentam menor impacto ambiental, consumindo entre 10 e 100 vezes menos água do que os biológicos. Nesse sentido, sempre que a eficácia e a segurança estejam comprovadas, estas opções podem ser consideradas mais sustentáveis, critério que poderia ser incorporado nas normas regulatórias. Já na Suécia e Noruega, deixaram de basear as aquisições exclusivamente no preço e passaram a incluir requisitos de responsabilidade ambiental nas suas decisões [163]. Além disso, Moermond, Puhlmann [158] defendem que entidades reguladoras como EMA e a OMS devem estabelecer diretrizes que promovam a sustentabilidade ambiental aplicáveis aos fármacos [158, 163], incluindo na avaliação de biossimilares os critérios ecológicos, além dos clínicos e económicos. Esta lacuna é também sublinhada em 2024 por Baehr, Göllner-Völker [159], que destacam como o impacto ambiental continua frequentemente negligenciado; enquanto muito se discute a poupança económica e o acesso proporcionado pelos biossimilares, pouco se tem abordado a pegada ecológica associada à sua produção, embalagem e logística.

4. Considerações Finais

A introdução dos biossimilares representa uma estratégia duplamente eficaz: não só permite uma poupança orçamental significativa, como possibilita tratar mais doentes com o mesmo orçamento, reforçando a sustentabilidade social do sistema de saúde. No entanto, o sucesso desta abordagem depende criticamente da aceitação dos doentes. Assim, é essencial assegurar uma comunicação baseada na confiança com a equipa de saúde. A educação do doente sobre o que é um biossimilar, a sua segurança e eficácia e um enquadramento positivo da mudança são aspetos essenciais para mitigar o efeito nocebo e promover um envolvimento informado, garantindo a sustentabilidade da terapêutica a longo prazo.

TEMA 2: AVANÇO NO TRATAMENTO DA PSORÍASE EM PLACAS: DEUCRAVACITINIB

1. Contextualização

Nos últimos anos, a compreensão da psoríase tem-se alterado significativamente, refletindo os avanços na ciência e na prática clínica. Em 2004, a EMA caracterizava a psoríase como uma *“doença comum, geneticamente determinada, inflamatória e proliferativa da pele, cujas lesões mais características consistem em placas crónicas, bem delimitadas, vermelho-escuras e escamosas, que surgem especialmente nas zonas extensoras dos membros e no couro cabeludo”* [164]. Esta definição, embora precisa, refletia o domínio predominantemente cutâneo da patologia. No entanto, nos últimos 10 a 15 anos, os avanços clínicos, genéticos e imunológicos levaram a uma compreensão profunda da psoríase, onde atualmente, a doença é entendida não apenas como uma patologia da pele, mas como uma doença sistémica imuno-mediada, associada a um conjunto de comorbidades metabólicas, cardiovasculares, articulares e psicológicas [165].

De acordo com a revisão mais atual de NICE, a psoríase define-se como uma doença inflamatória sistémica da pele, mediada pelo sistema imunitário, que tipicamente tem um curso crónico, com períodos de remissão e recidiva, e pode também envolver as unhas e as articulações (artrite psoriática) [166, 167].

1.1. Epidemiologia

Aproximadamente 2% da população mundial é afetada pela psoríase [168], no entanto, a sua prevalência demonstra uma grande variabilidade geográfica [169]. Em algumas populações asiáticas e africanas, os valores podem ser inferiores a 0,5%, enquanto em países escandinavos ultrapassam os 8% [170, 171]. O estudo *Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis* (MAPP) evidenciou esta heterogeneidade, com prevalências de 1,4% em Espanha e 3,3% no Canadá [171, 172]. Em crianças, a psoríase permanece rara, com prevalência geralmente abaixo de 0,5% [173].

1.2. Tipos de psoríase

A psoríase apresenta-se de forma heterogénea, com diferentes fenótipos cutâneos que variam em morfologia, distribuição e gravidade [172]. A Organização Mundial de Saúde (OMS), a *European Academy of Dermatology and Venereology* (EADV) e a *American Academy of Dermatology* (AAD) reconhecem um conjunto de subtipos principais, resumidos na Tabela 3, destacando formas menos frequentes, mas clinicamente relevantes, como a psoríase eritrodérmica ou pustulosa, que podem exigir abordagem urgente.

Muitos doentes podem transitar entre diferentes formas de psoríase ao longo da vida, e alguns apresentam manifestações mistas [174]. Além disso, quando afeta unhas, couro cabeludo, pregas cutâneas ou genitais, a psoríase manifesta-se de forma diferente das placas típicas e tende a afetar mais a qualidade de vida [169].

Tabela 3: Principais variantes clínicas da psoríase e prevalência associada. Adaptado de WHO, 2016 [175].

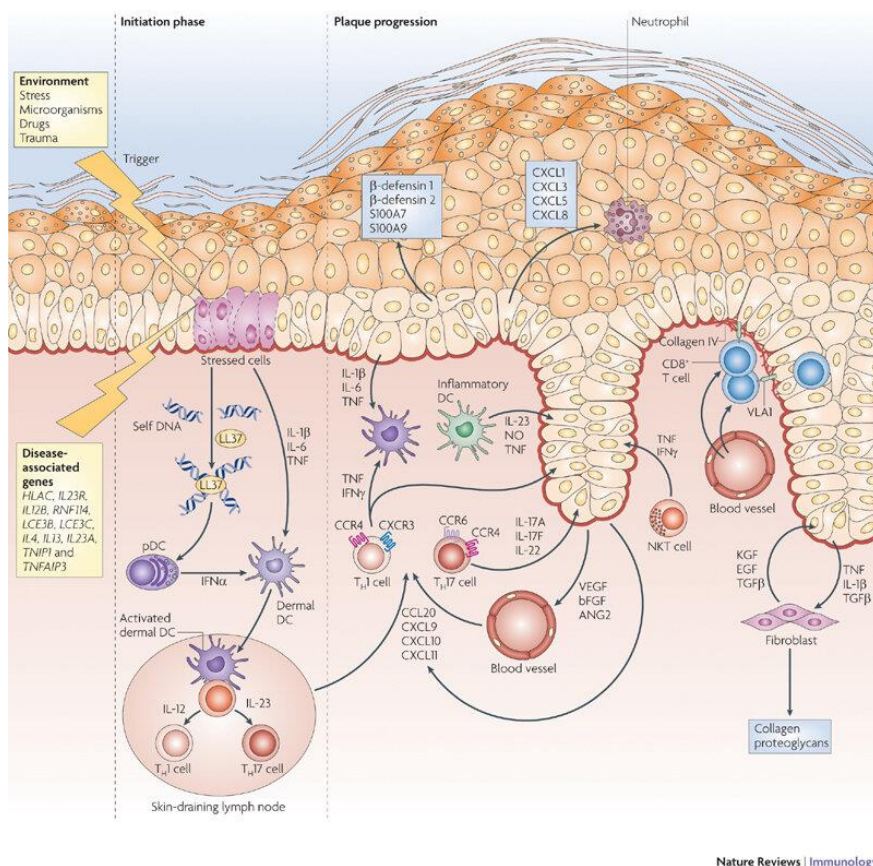
Classificação	Descrição	Frequência
Psoríase em placas (psoríase vulgar)	Lesões eritematosas bem delimitadas, cobertas por escamas <i>silvery-white</i> .	58-97%
Psoríase <i>gutata</i>	Pápulas ou pústulas pequenas, em forma de “gotas de orvalho”, frequentemente após infeção por <i>Streptococcus</i> .	0,6-20%
Psoríase inversa (intertriginosa)	Lesões avermelhadas, brilhantes e pouco escamosas, localizadas em áreas de dobra cutânea (axilas, região inguinal, submamária).	12-26%
Psoríase pustulosa (generalizada e localizada)	Pústulas estéreis sobre pele eritematosa; a forma generalizada pode ser aguda (<i>von Zumbusch</i>) ou subaguda/crónica.	1,1-12%
Psoríase eritrodérmica	Eritrodermia extensa (> 80 % da superfície corporal), com descamação generalizada e risco de desidratação e choque.	0,4-7%
Psoríase das unhas	Alterações ungueais (onicólise, estrias “ <i>pitting</i> ”, espessamento) que podem coexistir com qualquer forma cutânea.	4,2-69%
Artrite psoriásica (doença associada, tipo não cutâneo)	Inflamação articular que pode acompanhar qualquer forma de psoríase.	1,3-34,7%

1.3. Imunopatogénese da psoríase em placas

A psoríase, antes considerada apenas uma doença cutânea, é hoje reconhecida como uma condição imuno-mediada e sistémica, resultante da interação entre predisposição genética e fatores ambientais [165]. O processo patogénico caracteriza-se por uma ativação exagerada do sistema imunitário inato e adaptativo, envolvendo queratinócitos, células dendríticas, linfócitos T e fibroblastos, que estabelecem um ciclo de inflamação crónica [176].

Na fase inicial, estímulos externos como trauma, infeções ou stress ativam queratinócitos e células dendríticas, promovendo a libertação de AMPs, como LL-37 [177]. Estes, ao complexarem com ácidos nucleicos endógenos, ativam células dendríticas plasmocitoides através dos recetores *Toll-like* (TLR7 e TLR9) [178]. Esta ativação desencadeia a produção do interferão- α , TNF- α e interleucinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6), causando a maturação de células dendríticas mielóides. Estas estimulam a diferenciação de linfócitos Th1 e Th17, responsáveis pela secreção de citocinas (IL-17, IL-22, IL-23 e TNF- α) [176]. Este ciclo intensifica a hiperproliferação epidérmica, o recrutamento de neutrófilos e a manutenção da inflamação,

resultando na formação das placas psoriáticas típicas. A Figura 8 sintetiza, de forma esquemática, a cascata de sinalização desde a predisposição genética e fatores ambientais a respostas imunitárias desreguladas.



Nature Reviews | Immunology

Figura 8: Modelo clássico da imunopatogênese da psoríase. Em indivíduos geneticamente predispostos, fatores ambientais desencadeiam a ativação de queratinócitos e células dendríticas, levando à diferenciação de células T (Th1/Th17) e à produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-17, IL-22, TNF-α, IL-23), responsáveis pela proliferação epidérmica e formação das placas. Adaptado de Nestle et al. [179].

Mais recentemente, a via IL-36 foi implicada em formas raras como a psoríase pustular, criando oportunidades para terapias direcionadas [180].

1.4. Estratégias terapêuticas atuais

Para além das manifestações cutâneas, a psoríase associa-se frequentemente a alterações sistêmicas e comorbidades (artrite psoriática, doença cardiovascular e disfunções metabólicas) [165], confirmando necessidade da visualização da psoríase como uma patologia sistémica e complexa. Neste contexto, a avaliação da gravidade desempenha um papel central na decisão da estratégia terapêutica. O índice PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) continua a ser o critério de referência em ensaios clínicos e na aprovação regulatória, dado que combina a extensão da área afetada com a intensidade das lesões, permitindo comparações consistentes entre estudos [181, 182].

Consequentemente, a escolha do tratamento deve ser individualizada, considerando não só a gravidade da doença e a extensão das lesões, mas também as comorbilidades presentes e as preferências do próprio doente, podendo recorrer a terapias tópicas, sistémicas clássicas, biológicas ou pequenas moléculas orais.

1.4.1. Terapêuticas tópicas

As terapias tópicas são a primeira linha para formas leves ou localizadas da psoríase. Entre as opções mais utilizadas destacam-se os corticosteroides, os análogos da vitamina D (ex.: calcipotriol) e as combinações fixas destes agentes [87, 170].

1.4.2. Terapêuticas sistémicas clássicas

Nos casos moderados a graves, utilizam-se terapias sistémicas convencionais como o metotrexato, a ciclosporina e a acitretina [170]. Estes fármacos apresentam eficácia comprovada, mas o seu uso prolongado é limitado devido possível hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, hipertensão e teratogenicidade [183]. Por este motivo, exigem monitorização laboratorial e clínica rigorosa.

1.4.3. Biológicos

A introdução dos agentes biológicos revolucionou o tratamento da psoríase moderada a grave. Estão disponíveis diferentes classes: os anti-TNF (infliximab, adalimumab, etanercept), os anti-IL-12/23 (ustekinumab), os anti-IL-17 (secukinumab, ixekizumab) e os anti-IL-23 (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab) [170, 184]. Estes medicamentos apresentam taxas de resposta elevadas e perfil de segurança favorável, no entanto, tem custo elevado e administração parenteral [120, 183].

1.4.4. Outras terapêuticas

Mais recentemente surgiram terapias orais inovadoras, como o apremilast, um inibidor da fosfodiesterase-4 (PDE-4), indicado em formas moderadas a graves, com boa tolerabilidade e facilidade de administração [170]. Os inibidores da JAK estão em fase de investigação para a psoríase cutânea, ainda sem aprovação na Europa [183].

Entre os diferentes subtipos clínicos, a psoríase em placas constitui a forma predominante da doença [175], é nesta variante que se centra a maioria dos ensaios clínicos e aprovações de novos fármacos [185], refletindo o seu peso epidemiológico e o impacto significativo na qualidade de vida dos doentes. No entanto, a necessidade de terapêuticas orais eficazes, bem toleradas e de fácil administração mantém-se particularmente relevante para doentes que não respondem, não toleram ou não têm acesso aos biológicos. Neste contexto, destaca-se o deucravacitinib, uma alternativa aos fármacos sistémicos convencionais e biológicos.

2. Deucravacitinib

O deucravacitinib é um inibidor seletivo da tirosina cinase 2 (TYK2), pertencente à família das JAK, aprovado pela EMA em 2023 para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave em adultos candidatos a terapêutica sistémica (Figura 9) [186]. Trata-se do primeiro agente oral desta classe com indicação específica para psoríase, oferecendo uma alternativa às terapêuticas sistémicas convencionais e aos fármacos biológicos. Apesar da aprovação europeia, o fármaco ainda não se encontra autorizado pelo Infarmed para comercialização em Portugal.

A posologia recomendada corresponde a 6 mg por via oral, administrada uma vez por dia, sendo necessária a monitorização periódica da resposta clínica [184]. Na ausência de benefício após 24 semanas, considera-se a descontinuação da terapêutica [183]. De uma forma geral, não é necessário ajuste posológico em idosos nem em doentes com compromisso renal ou hepático ligeiro a moderado; no entanto, em indivíduos com idade igual ou superior a 75 anos, em doentes em diálise ou perante compromisso hepático grave, a utilização deve ser ponderada, podendo não ser recomendada [186]. A segurança e eficácia em menores de 18 anos não estão ainda estabelecidas.

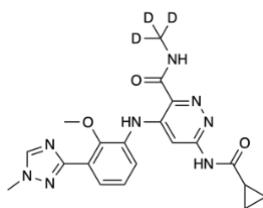


Figura 9: Estrutura química do deucravacitinib. Criado com ChemDraw.

2.1. Mecanismo de Ação

Na Figura 10, descreve como o deucravacitinib exerce a sua ação através da inibição alostérica da TYK2, impedindo a sinalização intracelular de citocinas-chave na fisiopatologia da psoríase: IL-12, IL-23 e interferões do tipo I [187]. Consequentemente, há uma redução da produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-17A, IL-19 e β -defensina, implicadas na hiperproliferação e inflamação cutânea [186].

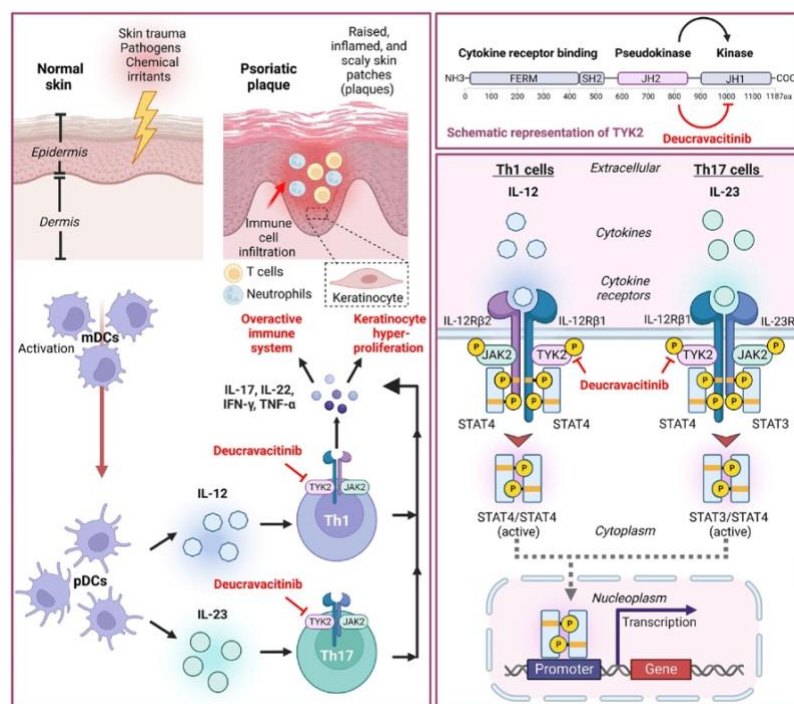


Figura 10: Mecanismo de ação do deucravacitinib. A patologia é conduzida por ativação desregulada de células Th1 e Th17, mediada pelas vias de IL-12 e IL-23 através da tirosina cinase 2 (TYK2). O deucravacitinib liga-se de forma alostérica ao domínio JH2 da TYK2, bloqueando a sinalização intracelular dependente de STAT e reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-17, IL-22, IFN- γ , TNF- α), responsáveis pela hiperproliferação dos queratinócitos e formação das placas. Adaptado de Granau et al.[188].

2.2. Farmacocinética

O deucravacitinib apresenta absorção oral rápida e quase completa, com biodisponibilidade de 99% e semi-vida de cerca de 10 horas. A distribuição é ampla, com ligação moderada a proteínas plasmáticas. Sofre metabolização por várias enzimas (CYP1A2, CES2, UGT, CYP2B6/2D6), mas a atividade farmacológica é sobretudo atribuída ao fármaco inalterado. A eliminação ocorre por via renal e fecal, maioritariamente sob a forma de metabolitos, sem influência significativa de alimentos ou moduladores do pH gástrico [186].

2.3. Considerações de segurança

Relativamente às contraindicações, destaca-se as infeções ativas clinicamente relevantes, incluindo tuberculose [186]. O efeito adverso mais comum foi a nasofaringite, que representou 19% dos casos de infeções respiratórias ligeiras a moderadas [189]. Durante a gravidez e o aleitamento, o uso de deucravacitinib não é recomendado, por falta de estudos suficientes em humanos. Não demonstrou teratogenicidade em animais, mas foi observada excreção no leite.

Durante os ensaios clínicos [190], foram notificados casos de linfomas e de carcinoma cutâneo não-melanoma [191]. Apesar de não haver uma relação causal confirmada, há necessidade de monitorização a longo prazo devido ao que já se observa com outros inibidores de JAK [186]. Do mesmo modo, apesar de não ter sido registado um aumento significativo da

incidência de eventos cardiovasculares ou tromboembólicos nos estudos, a proximidade estrutural com esta classe farmacológica sustenta a necessidade de precaução em doentes com risco cardiovascular elevado [186].

2.3.1. Eficácia Clínica

A eficácia foi avaliada nos ensaios clínicos POETIK PSO-1 e POETIK PSO-2, comparando deucravacitinib com apremilast e placebo em doentes com psoríase em placas moderada a grave [190]. Os resultados demonstraram superioridade do deucravacitinib relativamente a placebo e a apremilast na obtenção de PASI 75 e de uma avaliação global estática do médico (sPGA) de “limpo” ou “quase limpo” às 16 semanas. As respostas foram mantidas até às 52 semanas em doentes que permaneceram sob tratamento [186]. Além da melhoria clínica, registaram-se benefícios significativos em parâmetros de qualidade de vida (DLQI) e nos sintomas relatados pelos doentes (como prurido, dor e descamação) [190].

3. Considerações Finais

A psoríase é uma doença crónica e complexa, sendo que cerca de 30% dos doentes evoluem para artrite psoriática, condição que afeta não apenas a pele, mas também as articulações [165]. Acresce ainda a elevada frequência de comorbilidades, como diabetes e hipertensão, o que reforça a necessidade de uma abordagem terapêutica integrada. Neste contexto, a farmácia comunitária assume um papel central, pela proximidade com a comunidade e pela capacidade de apoiar a adesão ao tratamento e integração de diferentes regimes terapêuticos.

A intervenção farmacêutica estende-se também à educação para a saúde, sensibilizando para fatores desencadeantes, como tabagismo, stress, obesidade ou má adesão terapêutica [172], e orientando sobre medidas de autocuidado, incluindo higiene cutânea e fotoproteção. Além disso, contribui para reduzir o estigma social, ajudando o doente a compreender a natureza não contagiosa da psoríase.

O surgimento do deucravacitinib representa um avanço importante no tratamento da psoríase moderada a grave. Apesar dos benefícios, este fármaco exige monitorização rigorosa, sobretudo face ao risco de infeções, malignidades e eventos cardiovasculares, o que reforça a importância da farmacovigilância e da educação do doente. O farmacêutico comunitário, pela sua acessibilidade, é frequentemente o primeiro profissional de saúde a quem o doente recorre em caso de infeções recorrentes, alterações cutâneas, sintomas digestivos ou sinais de toxicidade, permitindo a identificação precoce de situações que exigem referenciação médica.

Assim, com a inovação nos tratamentos, aliado à proximidade da farmácia comunitária, a gestão da psoríase torna-se mais eficaz e, sobretudo, mais humanizada.

CONSIDERAÇÕES GLOBAIS

Todo o percurso de estágio foi um desafio exigente, marcado pela intensidade das aprendizagens e pela diversidade de contextos. A riqueza desta experiência torna inevitavelmente difícil condensar em poucas páginas tudo o que vivi e desenvolvi ao longo destes meses.

A experiência hospitalar proporcionou-me uma visão integral e geral sobre o funcionamento de uma farmácia hospitalar e das funções do farmacêutico, na garantia de segurança do paciente e na eficácia dos tratamentos. Cada unidade exige diferentes valências e competências pessoais, oferecendo-me uma perspetiva única do papel do farmacêutico, que vai desde a validação de prescrições e manipulação de medicamentos estéreis e citotóxicos, até à gestão de ensaios clínicos e distribuição em ambulatório. No contexto pessoal, a interação com profissionais de saúde, enquanto equipa multidisciplinar, foi fundamental para compreender o que transcende às funções técnicas do farmacêutico, promovendo o desenvolvimento das minhas habilidades de comunicação e realçando a importância das relações interpessoais no contexto hospitalar.

Por outro lado, o estágio em farmácia comunitária mostrou-me um lado diferente e igualmente essencial do farmacêutico: o mais humano e próximo do doente. Durante quatro meses, aprendi que a empatia, a escuta ativa e a capacidade de criar confiança são tão importantes quanto a competência técnica. Descobri que *as pessoas fazem a farmácia* e que o contacto direto é o que dá verdadeiro sentido à prática comunitária. Foi também uma oportunidade valiosa para aprender com profissionais experientes, desenvolver pensamento crítico e treinar a resposta rápida às necessidades de cada utente.

Concluir este ciclo de estudos através de uma experiência tão completa e diversificada foi, sem dúvida, um ótimo desfecho para o meu percurso académico. Saio desta etapa com orgulho não apenas pela futura profissão de farmacêutica, mas também pelo crescimento pessoal que todo este processo me proporcionou.

BIBLIOGRAFIA

1. Saúde, S.o.N.d. *Apresentação Centro Hospitalar Universitário de Santo António*. 2023; Available from: <https://www.chporto.pt/v0B0A/apresentacao>
2. Saúde, S.o.N.d. *Grupos e Instituições*. 2017; Available from: https://benchmarking-acss.min-saude.pt/BH_Enquadramento/GrupoInstituicoes.
3. Saúde, S.o.N.d. *Centros de Referência*. 2023; Available from: <https://www.chporto.pt/v0I0B/centros-de-referencia>.
4. (CEIC), C.d.É.p.a.I.C., *Circuito dos produtos medicinais investigacionais e auxiliares em ensaio clínico*. 2013.
5. Medi-RadioPharma, *Catalogue of in vivo Kits For Tc-99m Labelling*.
6. Medi-RadioPharma, *Core summary of product characteristics*.
7. Adrian D. Nunn, M.D.L., and R. A. Conley, *A Structure-Distribution-Relationship Approach Leading to the Development of Tc-99m Mebrofenin: An Improved Cholescintigraphic Agent*. THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, 1983. **24**.
8. (EANM), E.A.o.N.M., *RADIOPHARMACY: AN UPDATE A TECHNOLOGIST'S GUIDE* 2019.
9. Arntz, P.J.W., et al., *Joint EANM/SNMMI/IHPBA procedure guideline for [(99m)Tc]Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy SPECT/CT in the quantitative assessment of the future liver remnant function*. HPB (Oxford), 2023. **25**(10): p. 1131-1144.
10. Treves, S.T., M. Lassmann, and E.S.P.D.H.W. Group, *International Guidelines for Pediatric Radiopharmaceutical Administered Activities*. Journal of Nuclear Medicine 2014. **55**(6): p. 869-70.
11. Agency, I.A.E., *Technetium-99m radiopharmaceuticals: manufacture of kits, in Technical reports series*. 2008.
12. (IAEA), I.A.E.A., *Quality control in the production of radiopharmaceuticals*. IAEA TECDOC series. 2018.
13. (ANSM), L.A.n.d.s.d.m.e.d.p.d.s., *Résumé Des Caractéristiques Du Produit*. 2017.
14. E. Mikiciuk-Olasik, I.B., E. Wojewoda, M. Witczak, *HPLC method for determination of the purity of a mebrofenin-ligand for 99mTc-complexes*. Department of Pharmaceutical Chemistry and Drugs Analysis, Muszynskiego, Poland, 2005.
15. Moline, H.L., et al., *Early Estimate of Nirsevimab Effectiveness for Prevention of Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalization Among Infants Entering Their First Respiratory Syncytial Virus Season - New Vaccine Surveillance Network, October 2023-February 2024*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2024. **73**(9): p. 209-214.
16. Francisco, L., et al., *Nirsevimab para la prevención de la enfermedad por virus respiratorio sincitial en niños. Posicionamiento de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica*. Anales de Pediatría, 2023. **99**(4): p. 257-263.
17. (EMA), E.M.A., *Resumo das Características do Medicamento: Beyfortus, INN - nirsevimab*.
18. (DGS), D.G.d.S., *Imunização Sazonal contra o Vírus Sincicial Respiratório em Idade Pediátrica: Outono-Inverno 2024-2025, in Norma 05/2024*. 2024.

19. Griffiths, C., S.J. Drews, and D.J. Marchant, *Respiratory Syncytial Virus: Infection, Detection, and New Options for Prevention and Treatment*. Clin Microbiol Rev, 2017. **30**(1): p. 277-319.
20. INFARMED, D.a.o.d.A.a.o.d.T.d.S.d.D., *Relatório Público de Avaliação Beyfortus (Nirsevimab)*. 2024.
21. (CDC), U.S.C.f.D.C.a.P. *Respiratory Syncytial Virus Infection (RSV)*. 30 September 2024]; Available from: <https://www.cdc.gov/rsv/index.html>.
22. Domachowske, J.B., E.J. Anderson, and M. Goldstein, *The Future of Respiratory Syncytial Virus Disease Prevention and Treatment*. Infect Dis Ther, 2021. **10**(Suppl 1): p. 47-60.
23. Jorgensen, S.C.J., *Nirsevimab: review of pharmacology, antiviral activity and emerging clinical experience for respiratory syncytial virus infection in infants*. J Antimicrob Chemother, 2023. **78**(5): p. 1143-1149.
24. (EMA), E.M.A., *European Union Risk Management Plan (EU RMP) for BEYFORTUS™ (Nirsevimab)*. 2023.
25. (EMA), E.M.A., *Beyfortus (nirsevimab): EPAR - Medicine Overview*. 2024. **EMA/394366/2024**
26. (INFARMED), A.N.d.M.e.P.d.S., *Lista de AUE de lote concedidas*. Versão 1.31.
27. Hernandez Martin, J., et al., *[How to prescribe for patients with dysphagia: a review for the adaptation of the pharmaceutical guide in a socio-sanitary hospital]*. Farm Hosp, 2013. **37**(3): p. 198-208.
28. Stegemann, S., M. Gosch, and J. Breitreutz, *Swallowing dysfunction and dysphagia is an unrecognized challenge for oral drug therapy*. Int J Pharm, 2012. **430**(1-2): p. 197-206.
29. Ojo, O., *The challenges of home enteral tube feeding: a global perspective*. Nutrients, 2015. **7**(4): p. 2524-38.
30. Ana I. S. Rodrigues, Á.M.F.B., Carlos P. Santos, *Guia de Administração de Medicamentos por Sonda*, ed. E.P.E. Centro Hospitalar do Porto, Serviços Farmacêuticos. 2013.
31. Kunieda, K., et al., *A Safe Way to Administer Drugs Through a Nutrition Tube-The Simple Suspension Method*. Dysphagia, 2022. **37**(2): p. 318-322.
32. Ana Isabel Gago Sánchez, M.C.G.M.d.A., Alfonso Calañas Continente, Maria José Molina Puerta, *Guia de Administración de Fármacos por Sonda Nasogástrica*. Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba y Servicio de Nutrición y Endocrinología del Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.
33. Bradnam, R.W.a.V., *Handbook of Drug Administration via Enteral Feeding Tubes on Behalf of the British Pharmaceutical Nutrition Group*. 2007.
34. Lutomski, D.M., et al., *Sorbitol content of selected oral liquids*. Ann Pharmacother, 1993. **27**(3): p. 269-74.
35. Service, S.P.S.S.U.N.H., *Choosing Equivalent Doses of Oral Benzodiazepines*. 2022.
36. Dundee, J.W., et al., *Comparison of the actions of diazepam and lorazepam*. Br J Anaesth, 1979. **51**(5): p. 439-46.
37. Government, A.f.D.o.H.o.S., *Drug misuse and dependence: UK guidelines on clinical management*. Clinical Guidelines on Drug Misuse and Dependence, 2017.

38. Centre, N.G.M.I., *Guidelines for the Administration of Medicines to Adults via Enteral Tubes within NHS Grampian*, NHSG/Guid/EnteralTubesA/MGPG1096, Editor. 2023.
39. Cock, H.R. and A.H. Schapira, *A comparison of lorazepam and diazepam as initial therapy in convulsive status epilepticus*. QJM, 2002. **95**(4): p. 225-31.
40. Cicek, N., et al., *Comparison of Enoxaparin and Rivaroxaban in the Prophylaxis of Deep Venous Thrombosis in Arthroplasty*. Emerg Med Int, 2021. **2021**: p. 2945978.
41. Xie, J., et al., *Comparison of Enoxaparin and Rivaroxaban in Balance of Anti-Fibrinolysis and Anticoagulation Following Primary Total Knee Replacement: A Pilot Study*. Med Sci Monit, 2017. **23**: p. 704-711.
42. Brown, A.M., et al., *TACE versus TARE for patients with hepatocellular carcinoma: Overall and individual patient level meta analysis*. Cancer Med, 2023. **12**(3): p. 2590-2599.
43. Tsurusaki, M. and T. Murakami, *Surgical and Locoregional Therapy of HCC: TACE*. Liver Cancer, 2015. **4**(3): p. 165-75.
44. Sangro, B., *Chemoembolization and radioembolization*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2014. **28**(5): p. 909-19.
45. Lucatelli, P., et al., *CIRSE Standards of Practice on Hepatic Transarterial Chemoembolisation*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2021. **44**(12): p. 1851-1867.
46. Vogel, A., et al., *Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2018. **29**(Suppl 4): p. iv238-iv255.
47. Gordan, J.D., et al., *Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline Update*. J Clin Oncol, 2024. **42**(15): p. 1830-1850.
48. Bruix, J., et al., *Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference*. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol, 2001. **35**(3): p. 421-30.
49. Lencioni, R. and J.M. Llovet, *Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma*. Semin Liver Dis, 2010. **30**(1): p. 52-60.
50. Ahmadzadehfard, H., H.J. Biersack, and S. Ezziddin, *Radioembolization of liver tumors with yttrium-90 microspheres*. Semin Nucl Med, 2010. **40**(2): p. 105-21.
51. Fidelman, N., et al., *Radioembolization with (90)Y glass microspheres for the treatment of unresectable metastatic liver disease from chemotherapy-refractory gastrointestinal cancers: final report of a prospective pilot study*. J Gastrointest Oncol, 2016. **7**(6): p. 860-874.
52. Riaz, A., et al., *Complications following radioembolization with yttrium-90 microspheres: a comprehensive literature review*. J Vasc Interv Radiol, 2009. **20**(9): p. 1121-30; quiz 1131.
53. Christmas, M.M. and S. Reed, *Sexual Dysfunction After Menopause: Guidelines for Assessment and Management*. Obstet Gynecol Clin North Am, 2024. **51**(2): p. 341-364.
54. Parish, S.J., et al., *The Evolution of the Female Sexual Disorder/Dysfunction Definitions, Nomenclature, and Classifications: A Review of DSM, ICSM, ISSWSH, and ICD*. Sex Med Rev, 2021. **9**(1): p. 36-56.

55. Ginecologia, S.P.d., *Consenso Nacional sobre Menopausa 2021*. 2021: <https://spginecologia.pt/wp-content/uploads/2021/10/Consenso-Nacional-Menopausa-2021.pdf>.
56. Gimenez, C., M. Alperin, and R. De Vita, *The Effect of Menopause on Vaginal Tissue Mechanics: A Brief Review*. J Biomech Eng, 2024. **146**(6).
57. Levine, K.B., R.E. Williams, and K.E. Hartmann, *Vulvovaginal atrophy is strongly associated with female sexual dysfunction among sexually active postmenopausal women*. Menopause, 2008. **15**(4 Pt 1): p. 661-6.
58. Chen, Y.C., et al., *The Vaginal Microbiome: Associations with Vaginal pH, Menopause and Metabolic Parameters*. Microorganisms, 2025. **13**(6).
59. De Seta, F., et al., *The Vaginal Community State Types Microbiome-Immune Network as Key Factor for Bacterial Vaginosis and Aerobic Vaginitis*. Front Microbiol, 2019. **10**: p. 2451.
60. Mark, J.K.K., et al., *Vaginal dryness: a review of current understanding and management strategies*. Climacteric, 2024. **27**(3): p. 236-244.
61. Sturdee, D.W., N. Panay, and G. International Menopause Society Writing, *Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy*. Climacteric, 2010. **13**(6): p. 509-22.
62. Li, S., et al., *Estrogen Action in the Epithelial Cells of the Mouse Vagina Regulates Neutrophil Infiltration and Vaginal Tissue Integrity*. Sci Rep, 2018. **8**(1): p. 11247.
63. Mirmonsef, P., et al., *Free glycogen in vaginal fluids is associated with Lactobacillus colonization and low vaginal pH*. PLoS One, 2014. **9**(7): p. e102467.
64. Wagner, R.D. and S.J. Johnson, *Probiotic lactobacillus and estrogen effects on vaginal epithelial gene expression responses to Candida albicans*. J Biomed Sci, 2012. **19**(1): p. 58.
65. Cagnacci, A., et al., *Lower urinary tract symptoms and their relation to vaginal atrophy in women across the menopausal age span. Results from the ANGEL multicentre observational study*. Maturitas, 2020. **140**: p. 8-13.
66. Ravel, J., et al., *Vaginal microbiome of reproductive-age women*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011. **108** Suppl 1(Suppl 1): p. 4680-7.
67. Lee, S., et al., *Community State Types of Vaginal Microbiota and Four Types of Abnormal Vaginal Microbiota in Pregnant Korean Women*. Front Public Health, 2020. **8**: p. 507024.
68. Constantine, G., et al., *Female sexual function improved with ospemifene in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy: results of a randomized, placebo-controlled trial*. Climacteric, 2015. **18**(2): p. 226-32.
69. (EMA), E.M.A., *Resumo das Características do Medicamento: Senshio (INN-ospemifeno)*. 2018, European Medicines Agency.
70. Shin, J.J., et al., *Ospemifene: A Novel Option for the Treatment of Vulvovaginal Atrophy*. J Menopausal Med, 2017. **23**(2): p. 79-84.
71. Administration, U.S.F.a.D., *Label / Prescribing Information for OSPHENA*. 2019, FDA.
72. Portman, D., et al., *Ospemifene, a non-oestrogen selective oestrogen receptor modulator for the treatment of vaginal dryness associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: a randomised, placebo-controlled, phase III trial*. Maturitas, 2014. **78**(2): p. 91-8.

73. Calvo, M.J., et al., *Antioxidants in Photoaging: From Molecular Insights to Clinical Applications*. Int J Mol Sci, 2024. **25**(4).
74. Baswan, S.M., et al., *Orally administered mixed carotenoids protect human skin against ultraviolet A-induced skin pigmentation: A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial*. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2020. **36**(3): p. 219-225.
75. Ito, N., S. Seki, and F. Ueda, *The Protective Role of Astaxanthin for UV-Induced Skin Deterioration in Healthy People-A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial*. Nutrients, 2018. **10**(7).
76. Singh, K.N., S. Patil, and H. Barkate, *Protective effects of astaxanthin on skin: Recent scientific evidence, possible mechanisms, and potential indications*. J Cosmet Dermatol, 2020. **19**(1): p. 22-27.
77. Cantrell, A., et al., *Singlet oxygen quenching by dietary carotenoids in a model membrane environment*. Arch Biochem Biophys, 2003. **412**(1): p. 47-54.
78. *Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to astaxanthin and protection of the skin from UV-induced damage (ID 1687, 1979), defence against Helicobacter pylori (ID 1686), contribution to normal spermatogenesis (ID 1688), contributi*. EFSA Journal, 2011. **9**(6).
79. Mawia, D., et al., *An Insight into the Mechanism, Safety and Efficacy for Photoprotection and Dermatological Conditions of Polypodium leucotomos Extract*. The Natural Products Journal, 2024. **14**(7).
80. Kersmanc, P., et al., *Effects of Eight-Week Supplementation Containing Red Orange and Polypodium leucotomos Extracts on UVB-Induced Skin Responses: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial*. Nutrients, 2025. **17**(7).
81. Feng, C., et al., *Matrix Metalloproteinases on Skin Photoaging*. J Cosmet Dermatol, 2024. **23**(12): p. 3847-3862.
82. Sharifzadeh, A., H. Gochbauer, and J.E. Harris, *Improvement in light tolerance with oral Polypodium leucotomos extract in a patient with nonsegmental vitiligo treated with narrow-band UV-B phototherapy*. JAAD Case Rep, 2024. **49**: p. 65-67.
83. Middelkamp-Hup, M.A., et al., *Oral Polypodium leucotomos extract decreases ultraviolet-induced damage of human skin*. J Am Acad Dermatol, 2004. **51**(6): p. 910-8.
84. *Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to vitamin C and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 129, 138, 143, 148), antioxidant function of lutein (ID 146), maintenance of vision (ID 141, 142), collagen*. EFSA Journal, 2009. **7**(10).
85. *Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to vitamin C and reduction of tiredness and fatigue (ID 139, 2622), contribution to normal psychological functions (ID 140), regeneration of the reduced form of vitamin E (ID 202), contribu*. EFSA Journal, 2010. **8**(10).
86. *Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to a combination of lycopene, vitamin E, lutein and selenium and protection of the skin from UV-induced (including photo-oxidative) damage pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1*. EFSA Journal, 2012. **10**(9).

87. DiRuggiero D, D.M., *Beyond Skin Deep: The Systemic Impact of Topical Corticosteroids in Dermatology*. Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology, 2025. **18**(1-2 Suppl 1): p. S16-S20.
88. Coondoo, A., et al., *Side-effects of topical steroids: A long overdue revisit*. Indian Dermatol Online J, 2014. **5**(4): p. 416-25.
89. Hodgens, A.S., Tariq, *Corticosteroids*, S. Publishing, Editor. 2023, StatPearls Publishing.
90. Barnes, L., G. Kaya, and V. Rollason, *Topical corticosteroid-induced skin atrophy: a comprehensive review*. Drug Saf, 2015. **38**(5): p. 493-509.
91. Orr, N., et al., *Reviewing the Evidence Base for Topical Steroid Withdrawal Syndrome in the Research Literature and Social Media Platforms: An Evidence Gap Map*. J Med Internet Res, 2024. **26**: p. e57687.
92. S;, G., N. TA;, and Z. PM. *Topical Corticosteroids*. 2025 4 Julho 2025]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532940/>.
93. Zvidzayi, M., et al., *A Novel Approach to Assess the Potency of Topical Corticosteroids*. Pharmaceutics, 2021. **13**(9).
94. Abraham, C. and J.H. Cho, *Inflammatory bowel disease*. N Engl J Med, 2009. **361**(21): p. 2066-78.
95. Caron, B., S. Honap, and L. Peyrin-Biroulet, *Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease across the Ages in the Era of Advanced Therapies*. J Crohns Colitis, 2024. **18**(Supplement_2): p. ii3-ii15.
96. Ng, W.K., S.H. Wong, and S.C. Ng, *Changing epidemiological trends of inflammatory bowel disease in Asia*. Intest Res, 2016. **14**(2): p. 111-9.
97. Nakase, H., et al., *The influence of cytokines on the complex pathology of ulcerative colitis*. Autoimmun Rev, 2022. **21**(3): p. 103017.
98. P;, S., et al., *IBS-Symptoms in IBD Patients—Manifestation of Concomitant or Different Entities*. Journal of Clinical Medicine, 2021. **10**(1): p. 31.
99. Satsangi, J., et al., *The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications*. Gut, 2006. **55**(6): p. 749-53.
100. Petagna, L., et al., *Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence*. Biol Direct, 2020. **15**(1): p. 23.
101. Feuerstein, J.D. and A.S. Cheifetz, *Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management*. Mayo Clin Proc, 2017. **92**(7): p. 1088-1103.
102. Yu, L.C., *Microbiota dysbiosis and barrier dysfunction in inflammatory bowel disease and colorectal cancers: exploring a common ground hypothesis*. J Biomed Sci, 2018. **25**(1): p. 79.
103. Guan, Q., *A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease*. J Immunol Res, 2019. **2019**: p. 7247238.
104. Yamamoto, S. and X. Ma, *Role of Nod2 in the development of Crohn's disease*. Microbes Infect, 2009. **11**(12): p. 912-8.
105. Liang, Y., et al., *Ulcerative colitis: molecular insights and intervention therapy*. Mol Biomed, 2024. **5**(1): p. 42.
106. Sokol, H., et al., *Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008. **105**(43): p. 16731-6.

107. Naser, S.A., et al., *Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis causes Crohn's disease in some inflammatory bowel disease patients*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(23): p. 7403-15.
108. Bunt, D.V., A.J. Minnaard, and S. El Aidy, *Potential Modulatory Microbiome Therapies for Prevention or Treatment of Inflammatory Bowel Diseases*. Pharmaceuticals (Basel), 2021. **14**(6).
109. Lu, Q., et al., *Immunology of Inflammatory Bowel Disease: Molecular Mechanisms and Therapeutics*. J Inflamm Res, 2022. **15**: p. 1825-1844.
110. Abegunde, A.T., et al., *Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review*. World J Gastroenterol, 2016. **22**(27): p. 6296-317.
111. Leong XB, T.C., Lee CZY, Lee ZLH, Koo TH, *Comparative role of anti-TNF agents versus IL-12/23 inhibitors in inflammatory bowel disease: An updated review*. The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy, 2024. **25**(3).
112. (ECCO), E.C.s.a.C.O. *Algorithms | ECCO E-Guide*. 2024 16 Setembro 2025]; Available from: <https://www.e-guide.ecco-ibd.eu/algorithms>.
113. Ford, A.C., et al., *Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis*. Am J Gastroenterol, 2011. **106**(4): p. 601-16.
114. Vermeire, S., et al., *Efficacy and Safety of the Anti-mucosal Adhesion Molecule-1 Antibody Ontamalimab in Patients with Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis or Crohn's Disease*. J Crohns Colitis, 2024. **18**(5): p. 708-719.
115. Mantzaris, G.J., *Thiopurines and Methotrexate Use in IBD Patients in a Biologic Era*. Curr Treat Options Gastroenterol, 2017. **15**(1): p. 84-104.
116. (ECCO), E.C.s.a.C.O. *ECCO e-Guide 2.0: Algorithm – Anti-TNF Therapy*. 2019 15 Setembro 2025]; Available from: <https://www.e-guide.ecco-ibd.eu/algorithm/anti-tnf-therapy>.
117. (EMA), E.M.A. *Resumo das Características do Medicamento: Tofacitinib*. 2022 8 Setembro 2025].
118. (ECCO), E.C.s.a.C.O. *Algorithm: Fistulating Perianal Disease (ECCO e-Guide)*. 2024 8 Setembro 2025]; Available from: <https://www.e-guide.ecco-ibd.eu/algorithm/fistulating-perianal-disease-0>.
119. Tubic, B., et al., *Availability and accessibility of monoclonal antibodies in Bosnia and Herzegovina: Findings and implications*. Med Access Point Care, 2021. **5**: p. 23992026211027692.
120. Machado, S., et al., *Policy measures and instruments used in European countries to increase biosimilar uptake: a systematic review*. Front Public Health, 2024. **12**: p. 1263472.
121. Allocati, E., et al., *Switching Among Biosimilars: A Review of Clinical Evidence*. Front Pharmacol, 2022. **13**: p. 917814.
122. Petric, Z., J. Goncalves, and P. Paixao, *Under the Umbrella of Clinical Pharmacology: Inflammatory Bowel Disease, Infliximab and Adalimumab, and a Bridge to an Era of Biosimilars*. Pharmaceuticals, 2022. **14**(9).
123. Knox, R.P., V. Desai, and A. Sarpatwari, *Biosimilar approval pathways: comparing the roles of five medicines regulators*. J Law Biosci, 2024. **11**(2): p. Isae020.

124. Cohen, H.P., et al., *Switching from One Biosimilar to Another Biosimilar of the Same Reference Biologic: A Systematic Review of Studies*. BioDrugs, 2022. **36**(5): p. 625-637.
125. INFARMED, I.P., *Biossimilares no SNS: Poupança anual estimada de 145 M€*. 2025.
126. Mithun, C.B. and B. Harikrishnan, *Biologicals in the management of rheumatodermatologic conditions and beyond*. Clinical Dermatology Review, 2019. **3**(1).
127. Cohen, H.P., et al., *Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes*. Drugs, 2018. **78**(4): p. 463-478.
128. Goll, G.L., et al., *Long-term efficacy and safety of biosimilar infliximab (CT-P13) after switching from originator infliximab: open-label extension of the NOR-SWITCH trial*. J Intern Med, 2019. **285**(6): p. 653-669.
129. Glintborg, B., et al., *A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry*. Ann Rheum Dis, 2017. **76**(8): p. 1426-1431.
130. Jorgensen, K.K., et al., *Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial*. Lancet, 2017. **389**(10086): p. 2304-2316.
131. Jensen, T.B., et al., *Shift From Adalimumab Originator to Biosimilars in Denmark*. JAMA Intern Med, 2020. **180**(6): p. 902-903.
132. Nabi, H., et al., *Comparative effectiveness of two adalimumab biosimilars in 1318 real-world patients with inflammatory rheumatic disease mandated to switch from originator adalimumab: nationwide observational study emulating a randomised clinical trial*. Ann Rheum Dis, 2021. **80**(11): p. 1400-1409.
133. Troein, P., et al., *The Impact of Biosimilar Competition in Europe*. 2025, IQVIA.
134. *WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines: Twenty-third report*. 2021, World Health Organization.
135. Kapuria, D. and R. Chhabra, *The Role of Infliximab Biosimilar CT-P13 in Inflammatory Bowel Disease*. Journal of Exploratory Research in Pharmacology, 2017. **1**(2): p. 1-6.
136. Cingolani, L., et al., *Adalimumab biosimilars, ABP501 and SB5, are equally effective and safe as adalimumab originator*. Sci Rep, 2021. **11**(1): p. 10368.
137. Casanova, M.J., et al., *Real-world outcomes of switching from adalimumab originator to adalimumab biosimilar in patients with inflammatory bowel disease: The ADA-SWITCH study*. Aliment Pharmacol Ther, 2023. **58**(1): p. 60-70.
138. Mocci, G., et al., *Adalimumab biosimilar ABP 501 is equally effective and safe in long-term management of inflammatory bowel diseases patients when used as first biologic treatment or as replace of the ADA originator for a non-medical reason*. Frontiers in Gastroenterology, 2023. **2**.
139. Mocci, G., et al., *Adalimumab Biosimilar GP2017 versus Adalimumab Originator in Treating Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Real-Life, Multicenter, Observational Study*. Biomedicines, 2022. **10**(8).
140. Albader, F., et al., *Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: The dawn of reactive monitoring*. World J Gastroenterol, 2021. **27**(37): p. 6231-6247.

141. Syversen, S.W., et al., *Effect of Therapeutic Drug Monitoring vs Standard Therapy During Maintenance Infliximab Therapy on Disease Control in Patients With Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2021. **326**(23): p. 2375-2384.
142. Ben-Horin, S. and Y. Chowers, *Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2011. **33**(9): p. 987-95.
143. Pereira, J.R., et al., *Abordagem da perda de resposta aos fármacos biológicos em doentes com doença inflamatória intestinal*. Revista Portuguesa de Coloproctologia, 2018. **15**(2): p. 17-26.
144. Vroemen, W.H.M., et al., *Therapeutic Drug Monitoring of Infliximab and Adalimumab through Concentration and Anti-Drug Antibodies Assessment; Comparison of Sanquin Diagnostics and Theradiag Assays*. Antibodies (Basel), 2024. **13**(3).
145. Papamichael, K., et al., *Therapeutic drug monitoring of biologics in inflammatory bowel disease: unmet needs and future perspectives*. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022. **7**(2): p. 171-185.
146. NICE. *Therapeutic monitoring of TNF-alpha inhibitors in Crohn's disease (LISA-TRACKER ELISA kits, IDKmonitor ELISA kits, and Promonitor ELISA kits)*. DG22 2016 18 Setembro 2025]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg22/resources/therapeutic-monitoring-of-tnfalpha-inhibitors-in-crohns-disease-lisatracker-elisa-kits-idkmonitor-elisa-kits-and-promonitor-elisa-kits-pdf-1053686896837>.
147. Jain, D., et al., *Comparison of Two Clinical Laboratory Assays for Measuring Serum Adalimumab and Antibodies to Adalimumab*. J Appl Lab Med, 2023. **8**(6): p. 1054-1064.
148. EMA, *Reflection paper on a tailored clinical approach in biosimilar development*. 2025, European Medicines Agency.
149. Agency, E.M., *Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU*. 2023.
150. Administration, U.S.F.a.D., *Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product: Update (Draft Guidance)* 2024, U.S. Food and Drug Administration.
151. Azuz, S., et al., *Uptake of biosimilar trastuzumab in Denmark compared with other European countries: a comparative study and discussion of factors influencing implementation and uptake of biosimilars*. Eur J Clin Pharmacol, 2021. **77**(10): p. 1495-1501.
152. Jahnsen, J. and K. Kaasen Jorgensen, *Experience with Biosimilar Infliximab (Remsima(R)) in Norway*. Dig Dis, 2017. **35**(1-2): p. 83-90.
153. IQVIA, *The Impact of Biosimilar Competition in Europe 2022*. 2022.
154. England, N., *Commissioning framework for best value biological medicines*. 2025.
155. Aladul, M.I., R.W. Fitzpatrick, and S.R. Chapman, *Impact of Infliximab and Etanercept Biosimilars on Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs Utilisation and NHS Budget in the UK*. BioDrugs, 2017. **31**(6): p. 533-544.
156. Jha, A., et al., *The Budget Impact of Biosimilar Infliximab (Remsima(R)) for the Treatment of Autoimmune Diseases in Five European Countries*. Adv Ther, 2015. **32**(8): p. 742-56.

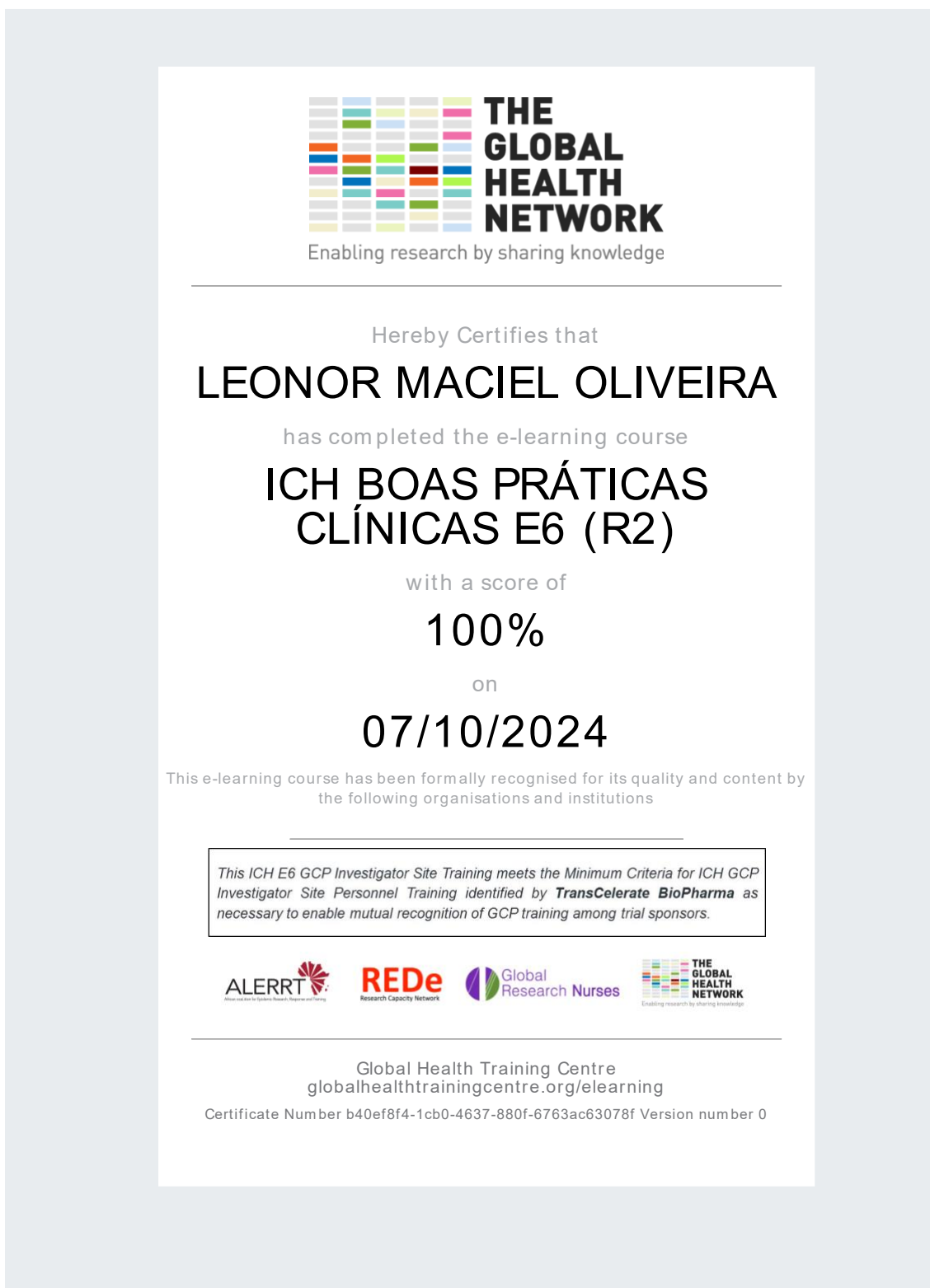
157. Cammarota, G., et al., *Review Article: Green Management of IBD-New Paradigms for an Eco-Friendly Approach*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2025. **61**(1): p. 65-74.
158. Moermond, C.T.A., et al., *Eco-pharma dilemma: Navigating environmental sustainability trade-offs within the lifecycle of pharmaceuticals – A comment*. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 2025. **43**.
159. Baehr, J., et al., *Life cycle assessment of pharmaceutical and clinical packaging required for medication administration practices*. *The International Journal of Life Cycle Assessment*, 2023. **29**(3): p. 416-432.
160. International Organization for Standardization, I., *ISO 14040:2006 Environmental management, Life cycle assessment: Principles and framework*. 2006, ISO. p. 20.
161. International Organization for Standardization, I., *ISO 14045:2012 Environmental management, Eco-efficiency assessment of product systems: Principles, requirements and guidelines*. 2012, ISO. p. 38.
162. Ijaz, T., et al., *Development of green manufacturing implementation framework based on life-cycle assessment*. *Sustainable Environment Research*, 2024. **34**(1).
163. Riikonen, S., J. Timonen, and T. Sikanen, *Environmental considerations along the life cycle of pharmaceuticals: Interview study on views regarding environmental challenges, concerns, strategies, and prospects within the pharmaceutical industry*. *Eur J Pharm Sci*, 2024. **196**: p. 106743.
164. EMA, *GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS INDICATED FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS*, C.f.M.P.f.H.U. (CHMP), Editor. 2004, European Medicines Agency.
165. Yan, B.X., et al., *Cutaneous and Systemic Psoriasis: Classifications and Classification for the Distinction*. *Front Med (Lausanne)*, 2021. **8**: p. 649408.
166. (NICE), N.C.G.C., *Psoriasis: Assessment and management of psoriasis. Clinical guideline: Methods, evidence and recommendations*. 2012, National Clinical Guideline Centre, Royal College of Physicians.
167. National Institute for Health and Care Excellence, N. *Psoriasis: What is it?* 2024; Available from: <https://cks.nice.org.uk/topics/psoriasis/background-information/definition/>.
168. Almenara-Blasco, M., et al., *Multimorbidity of Psoriasis: A Large-Scale Population Study of Its Associated Comorbidities*. *J Clin Med*, 2024. **13**(2).
169. Griffiths, C.E.M., et al., *Psoriasis*. *Lancet*, 2021. **397**(10281): p. 1301-1315.
170. Rendon, A. and K. Schakel, *Psoriasis Pathogenesis and Treatment*. *Int J Mol Sci*, 2019. **20**(6).
171. Ghaediyan, A., D. Firouzabadi, and M.M. Zarshenas, *A Glimpse into the Pathophysiology, Classification, Clinical Presentations, and Management of Psoriasis*. *Trends in Pharmaceutical Sciences*, 2025.
172. Skayem, C., et al., *Epidemiology of Psoriasis: A Worldwide Global Study*. *Acta Derm Venereol*, 2025. **105**: p. adv42945.
173. National Institute for Health and Care Excellence, N. and C. Clinical Knowledge Summaries. *Psoriasis: Background information – Prevalence*. 2024 18 Setembro 2025]; Available from: <https://cks.nice.org.uk/topics/psoriasis/background-information/prevalence/>.
174. Parisi, R., et al., *Global Epidemiology of Psoriasis: A Sistematic Review of Incidence and Prevalence*. *Journal of Investigative Dermatology*, 2013. **133**(2): p. 377 - 385.

175. WHO, W.H.O. *Global report on psoriasis*. 2016 [22 Setembro 2025]; Available from: https://psoriasisCouncil.org/wp-content/uploads/2022/04/9789241565189_eng.pdf.
176. Ortiz-Lopez, L.I., V. Choudhary, and W.B. Bollag, *Updated Perspectives on Keratinocytes and Psoriasis: Keratinocytes are More Than Innocent Bystanders*. *Psoriasis (Auckl)*, 2022. **12**: p. 73-87.
177. Takahashi, T. and K. Yamasaki, *Psoriasis and Antimicrobial Peptides*. *Int J Mol Sci*, 2020. **21**(18).
178. Albanesi, C., et al., *The Interplay Between Keratinocytes and Immune Cells in the Pathogenesis of Psoriasis*. *Front Immunol*, 2018. **9**: p. 1549.
179. Nestle, F.O., et al., *Skin immune sentinels in health and disease*. *Nat Rev Immunol*, 2009. **9**(10): p. 679-91.
180. Capon, F., *IL36RN mutations in generalized pustular psoriasis: just the tip of the iceberg?* *J Invest Dermatol*, 2013. **133**(11): p. 2503-2504.
181. Strober, B., et al., *Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International Psoriasis Council*. *J Am Acad Dermatol*, 2020. **82**(1): p. 117-122.
182. Belinchon Romero, I., et al., *PASI 100 response rates in moderate to severe psoriasis: a systematic literature review and analysis of clinical practice guidelines*. *J Dermatolog Treat*, 2022. **33**(3): p. 1661-1669.
183. Yi, R.C., et al., *Therapeutic Advancements in Psoriasis and Psoriatic Arthritis*. *J Clin Med*, 2025. **14**(4).
184. Ferrara, F., et al., *Current therapeutic overview and future perspectives regarding the treatment of psoriasis*. *Int Immunopharmacol*, 2024. **143**(Pt 1): p. 113388.
185. Drakos, A. and R. Vender, *A Review of the Clinical Trial Landscape in Psoriasis: An Update for Clinicians*. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2022. **12**(12): p. 2715-2730.
186. European Medicines Agency, E., *Summary of Product Characteristics: Sotyktu (Annex I)*.
187. Roskoski, R., Jr., *Deucravacitinib is an allosteric TYK2 protein kinase inhibitor FDA-approved for the treatment of psoriasis*. *Pharmacol Res*, 2023. **189**: p. 106642.
188. Granau, A.M., et al., *Deucravacitinib (Sotyktu) for plaque psoriasis*. *Trends Pharmacol Sci*, 2023. **44**(4): p. 252-253.
189. Qiu, J., et al., *The efficacy and safety of tyrosine kinase 2 inhibitor deucravacitinib in the treatment of plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *Front Med (Lausanne)*, 2023. **10**: p. 1264667.
190. Armstrong, A.W., et al., *Deucravacitinib Improves Patient-Reported Outcomes in Patients with Moderate to Severe Psoriasis: Results from the Phase 3 Randomized POETIK PSO-1 and PSO-2 Trials*. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2024. **14**(8): p. 2235-2248.
191. Armstrong, A.W., et al., *Safety and Efficacy of Deucravacitinib in Moderate to Severe Plaque Psoriasis for Up to 3 Years: An Open-Label Extension of Randomized Clinical Trials*. *JAMA Dermatol*, 2025. **161**(1): p. 56-66.
192. INFARMED, *Resumo das Características do Medicamento*.
193. Alrfooh, A., A. Patel, and S. Laroia, *Transarterial Radioembolization Agents: a Review of the Radionuclide Agents and the Carriers*. *Nucl Med Mol Imaging*, 2021. **55**(4): p. 162-172.

194. European Society for Medical Oncology (ESMO), T.T.d.B., *Radioembolization for liver tumors (but HCC): The role of radiologic techniques in biliary tract cancer (RT, SIRT, SBRT, Cryo, MWA)*. 2019.
195. Microspheres, Q.H.-. *Instruções de Uso*. INFARMED: Pesquisa de Dispositivos Médicos, 2024.
196. LifePearl, T., *Instruções de Uso*. INFARMED: Pesquisa de Dispositivos Médicos, 2018.
197. TheraSphere, B., *Microesferas de vidro de Ítrio-90 TheraSphere®: Instruções de Utilização*. INFARMED: Pesquisa de Dispositivos Médicos, 2019.
198. Laurent, A., *Microspheres and nonspherical particles for embolization*. Tech Vasc Interv Radiol, 2007. **10**(4): p. 248-56.
199. Reinders, M.T.M., et al., *Holmium-166 Microsphere Radioembolization of Hepatic Malignancies*. Semin Nucl Med, 2019. **49**(3): p. 237-243.

ANEXOS

Anexo 1. Certificado de ICH Boas Práticas Clínicas E6 (R2).



Anexo 2. Quadro resumo com protocolos de CCF para o controlo de qualidade de pureza do complexo ^{99m}Tc -mebrofenina, relativo à atividade 1, Secção A.

Referência Bibliográfica	Fase Móvel	Fase Estacionária	Tempo de Retenção (R_f)		Especificações	Ensaio
BROMO-BILIARON Kit (Instruções de preparação). ¹	Solução NaCl a 2.0%	iTLC –SG	$^{99m}\text{TcO}_4^-$ (livre)	$R_f = 0.9 - 1.0$	PRQ $\geq 94\%$	Suportado por CHOI O. J. et al. ²
			^{99m}Tc hidrolizado	$R_f = 0.0$		
Pirrot, C. et al. ³	I	Acetonitrilo: Água, 6:4 (v/v)	$^{99m}\text{TcO}_4^-$ (livre)	$R_f = 0.8 - 1.0$	PRQ $\geq 98\%$	Ph. Eur recomenda a saturação preliminar com bicarbonato de sódio (25 g/L).
		Acetona	^{99m}Tc hidrolizado	$R_f = 0.0 - 0.2$		
	II	Acetato de amônio 10% e metanol 1:1 (v/v) e acetona.	$^{99m}\text{TcO}_4^-$ (livre)	$R_f = 0.8 - 1.0$		–
			^{99m}Tc hidrolizado	$R_f = 0.0 - 0.2$		
ANSM, Résumé des caractéristiques du produit. ⁴	Acetato de amônio a 10% + metanol 1:1 (v/v) e MEK	Whatman 1 CHR	$^{99m}\text{TcO}_4^-$ (livre)	$R_f = 1.0$	PRQ $\geq 95\%$	–
			^{99m}Tc hidrolizado	$R_f = 0.0$		
Nunn, A.D. et al. ⁵	Solução saturada de NaCl	iTLC-SA	$^{99m}\text{TcO}_4^-$ (livre)	$R_f = 1.0$	PRQ $\geq 90\%$	Pré-tratamento: Mergulhar a iTLC-SA em solução de NaCl a 10%, secando-as a 75-80°C durante 20 min. Suportado por EANM ⁶
			^{99m}Tc hidrolizado	$R_f = 0.0$		
	Acetonitrilo: Água, 3:1 (v/v)	iTLC-SG	$^{99m}\text{TcO}_4^-$ (livre)	$R_f = 1.0$		–
			^{99m}Tc hidrolizado	$R_f = 0.0$		
EANM ⁶	Etilenoglicol: Água, 1:1 (v/v)	Whatman 1 CHR	$^{99m}\text{TcO}_4^-$ (livre)	$R_f = 0.8 - 1.0$	PRQ $\geq 95\%$	–
			^{99m}Tc hidrolizado	$R_f = 0.0$		

MEK: Metil etilcetona; iTLC-SA: Tiras de ácido silílico; iTLC-SG: Tiras de sílica gel; PRQ: Pureza Radioquímica; Ph. Eur: Farmacopeia Europeia; CCF: Cromatografia em camada fina.

BIBLIOGRAFIA:

¹ Medi-Radiopharma Ltd. Instruções de preparação de *Bromo-Biliaron 5.0 mg powder for solution for injection*. [online]. <https://www.mediradiopharma.com/sites/default/files/2020-08/Bromo-Biliaron-SPC-EN-MRP-PPM-128ETv03.pdf>.

² Choi OJ, Hong YD, Gwon HJ, Choi SM, Choi SJ. "Preparation of N-(3-Bromo-2,4,6-Trimethylacetanilide)iminodiacetic Acid and Its ^{99m}Tc -Complex for Hepatobiliary Imaging." Nuclear

Engineering and Technology, Korea Atomic Energy Research Institute 37, no. 4 (2005). <https://koreascience.kr/article/JAKO200504840691910.pdf>.

³ Pirot, C., D. Peyronnet, and J. Vigne. "Optimised Quality Control Method for Determination of the Radiochemical Purity of [(99m)Tc]Tc-Mebrofenin and [(99m)Tc]Tc-Etifenin in a Clinical Context." *Eur J Hosp Pharm* 31, no. 4 (2024). <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2022-003512>.

⁴ (ANSM), L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. "Résumé Des Caractéristiques Du Produit." (2017). <https://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0302099.htm>.

⁵ Nunn, A. D., Loberg, M. D., & Conley, R. A. A Structure-Distribution-Relationship Approach Leading to the Development of Tc-99m Mebrofenin: An Improved Cholescintigraphic Agent. *The Journal of Nuclear Medicine*. Vol. 24(5) (1983).

⁶ European Association of Nuclear Medicine. *Radiopharmacy: An Update – A Technologist's Guide*. (2019) <https://doi.org/10.52717/GXUO4736>.

Anexo 3. Poster do VSR para exposição no Centro Materno Infantil do Norte, relativo à atividade 2, Secção A.

Imunização contra o Vírus Sincicial Respiratório no recém-nascido

Leonor Maciel, Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

■ Vírus Sincicial Respiratório | VSR

Vírus transmitido por gotículas respiratórias e contato com superfícies contaminadas.

Sintomas

- Tosse
- Febre
- Dificuldade respiratória (dispneia)
- Chiado ao respirar (sibilância)
- Corrimento nasal intenso (rinorreia)

Infeção grave leva a... bronquiolite e pneumonia.

! A população com mais risco são os **bebés prematuros e com < 6 meses**.

VSR é responsável por **306 hospitalizações** na última época sazonal

10% em cuidados intensivos

54% dos internamentos em crianças com menos de 3 meses

NIRSEVIMAB | Beyfortus

É um anticorpo monoclonal desenvolvido especificamente para prevenir infeções graves causadas pelo VSR, **com uma única dose que oferece proteção durante toda a época do VSR**.

Mecanismo de ação

Liga-se às proteínas de fusão do VSR e inibe a entrada do vírus na células respiratórias, bloqueando a sua replicação.

Época ativa do VSR

UMA VEZ por época

OUT NOV DEZ
JAN FEV MAR

U.PORTO FACULDADE DE FARMÁCIA UNIVERSIDADE DO PORTO

CMIN

Anexo 4. Tabela relativa à atividade 3 na Secção A, com o plano terapêutico e recomendações.

Plano Terapêutico				
Medicamento	Via administração / Forma Farmacêutica	Posologia	Pulverizar para SNG	Recomendação
Bisoprolol	PO / comprimido	2.5 mg ao pequeno-almoço	Não	Comprimido revestido. Suspende em 10 mL água, sem pulverizar, e administrar imediatamente [30].
Mirtazapina	PO / comprimido	15 mg na ceia	Não	Comprimido revestido. Suspende em 10 mL água ou substituir por orodispersão [30]. Os microgrânulos flutuam para o topo da dispersão e agregam-se na parede da seringa. A deposição é rápida. Há risco de oclusão se não forem redispersos na seringa antes da administração. É difícil administrar a dose completa [33].
Sertralina	PO / comprimido	50 mg ao pequeno-almoço	Não	Dispersar em 10 mL água e agitar durante vários minutos, sem pulverizar, e administrar imediatamente [30].
Domperidona	PO / comprimido	10 mg de 8h/8h	Sim	Pulverizar e dispersar em água ou recorrer a solução oral 1mg/mL [30].
Olanzapina	PO / comprimido	5 mg na ceia	Não	Optar por orodispersão (sublingual), que pode ser disperso em água [32].
Multivitaminas	PO / comprimido	1 comp. 1x/dia	Sim	Pulverizar e dispersar em água.
Rivaroxabano	PO / comprimido	20 mg 1x/dia	Sim	Pode ser triturado e misturado com água ou puré de maçã. Alteração de medicamento para enoxaparina sódica, SC / solução injetável [30].
Esomeprazol	PO / comprimido	40 mg em jejum	Não	Comprimido gastroresistente, revestido por película, com núcleo de microgrânulos. Formulação própria para administração por SNG [192].
Lorazepam	PO / comprimido (SOS)	500 ug na ceia	Sim	Pulverizar e dispersar em água [32].
Diazepam	PR / solução retal (SOS)	5mg/2.5mL	—	[35-37, 39]
Paracetamol	PO / comprimido (SOS)	1000 mg de 8h/8h	Não	Dispersar em água, sem pulverizar. Optar por solução injetável [30].

SNG: Sonda Nasogástrica;

— : Descontinuado

Anexo 5. Análise comparativa dos regimes TARE e DEM-TACE, relativa à atividade 4, Secção A.

		TARE	DEM-TACE
Conceito [44, 46]		Embolização com microesferas radioativas que atuam diretamente na artéria que alimenta o tumor.	Embolização da artéria que irriga o tumor, bloqueando o fluxo de sangue e oxigênio para o mesmo, o que inibe seu crescimento. Como? Agentes embolizadores carregados com agentes quimioterápicos permitem a sua libertação controlada no tumor.
		As microesferas emitem radiação beta, que penetram nos tecidos, sem bloquear o fluxo sanguíneo - evita isquemia.	
Administração [46]		Via intra-arterial	Via intra-arterial
Indicações Clínicas [46]		HCC com invasão vascular ou em utentes que não respondem à TACE. Utilizada também para tumores não ressecáveis, como terapia de ponte para transplante e redução tumoral para resseção ou transplante.	HCC em estádios iniciais e intermediários com função hepática preservada.
Critérios [51, 193]	Classificação BCLC (estadio do tumor)	Indicada para BCLC B e C, incluindo casos com invasão vascular onde a TACE não é indicada.	Indicada para BCLC A e B, com tumores localizados e sem invasão vascular significativa.
	Função hepática (Child-Pugh)	Funcional; <i>Score A</i>	Funcional; <i>Score A</i>
	Outros	Bilirrubina total < 2 mg/dL; ausência de ascite ou encefalopatia recente.	Contraindicado para utentes com cirrose descompensada.
Método de avaliação do tumor [46, 194]		Imagiologia pós-procedimento para avaliação da resposta radioterápica ao tumor.	Critérios EASL e RECIST modificados para avaliação da resposta tumoral (tamanho e necrose).
Tempo de progressão [42]		Demonstrado um maior tempo de progressão do tumor, especialmente em casos com invasão vascular.	Prolongamento da exposição ao fármaco antitumoral pode retardar o crescimento tumoral.
Complicações associadas / efeitos adversos [45, 46]		PRS (20-55% dos pacientes); Disfunção hepática; Sequelas biliares; Hipertensão portal; Náuseas; Pneumonite por radiação e Ulcerações gastrointestinais.	Síndrome pós-embolização (40% dos pacientes); Disfunção hepática e abscessos hepáticos (raros); Dor abdominal e Febre.
Comparação [42]		Taxa de sobrevivência e resultados clínicos semelhantes em casos de HCC.	
		Mostrou diminuir a dor e aumentar a fadiga; Economicamente é 3 vezes mais dispendioso que o TACE.	A combinação TACE + TARE melhora a resposta tumoral e a sobrevida de até 5 anos.

TARE: Transarterial Radioembolization; DEM-TACE: Drug-Eluting Microspheres Transarterial Chemoembolization;
HCC: Carcinoma Hepatocelular; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer.

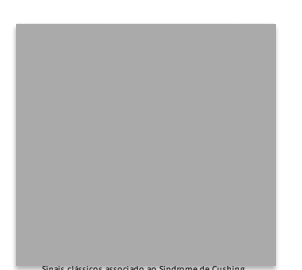
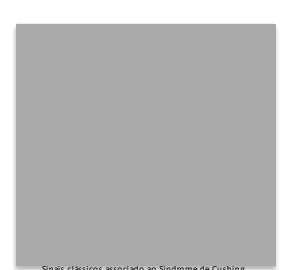
		TARE		DEM-TACE	
Tecnologia		Microesferas radioativas que emitem radiação diretamente no tecido tumoral [50].		Agentes quimioterápicos misturados com microesferas calibradas para retenção do fármaco no tumor [44].	
Em uso no CHUdSA		Ítrio-90	Hólmio-166	Doxorrubicina	Irinotecano
Tamanho das Microesferas [193, 195-197]		20 a 30 µm	25 a 35 µm	100 ± 25 µm 200 ± 50 µm 400 ± 50 µm	
		As partículas calibradas podem ser escolhidas por tamanho de acordo com o tamanho dos vasos sanguíneos do tumor [198].			
Tipo de material [51, 193]		Vidro (também pode ser de Resina)	Polímeros (também pode ser de Vidro ou Resina)	Hidrogel de Polietilenoglicol	
		A biocompatibilidade influencia a inflamação gerada no organismo. Para a resina é média e para os restantes é alta. Relativamente ao tempo de permanência no organismo, o vidro e a resina não são biodegradáveis, nos polímeros é variável.			
Critérios [51, 193, 194]	Semi-vida	~ 64.1 horas	~ 26.8 horas		
	Emissão de radiação	Beta	Beta de alta energia e Gama (obtenção imagens por Ressonância Magnética e SPECT <i>in vivo</i>) [199].		
	Alcance médio de penetração	2,5 mm	8,7 mm com média de 2,5 mm.		
Vantagens e Desvantagens [51, 193, 196]	Vidro	Alta estabilidade, elevado peso específico (pode causar problemas de fluxo e pressão).	Alta estabilidade, elevado peso específico (pode causar problemas de fluxo e pressão).	Estabilidade Física e Química: 14 dias (de 2-8°C); se misturada com solução de contraste é de 7 dias (de 2-8°C).	Estabilidade Física e Química: 14 dias (de 2-8°C); se misturada com solução de contraste deve ser de uso imediato.
	Resina	Alta capacidade de carga, não biodegradável. Pode causar síndrome pós-embolização.	Alta estabilidade, alta retenção no fígado; Matriz facilmente modificada; Exige a administração de grande quantidade de partículas.		
	Polímeros	NA	Ácido poli-L-láctico (PLLA).		

SPECT: *Single Photon Emission Computed Tomography*; NA: Não aplicável.

		TARE		DEM-TACE	
Em uso no CHUdSA		Ítrio-90	Hólmio-166	Doxorrubicina	Irinotecano
Exemplos comerciais [195-197]		TheraSphere®	QuiremSpheres™	LifePearl™	
		Administração por cateter hepático. Para obtenção de imagiologia é necessário administração de ^{99m} Tc-MAA [43, 197].	Implante permanente administrado na artéria hepática através de um microcateter [195, 199].	Seringa pré-carregada com suspensão em solução salina fisiológica, não pirogênica e esterilizada. O rótulo com código de cor indica o tamanho específico das microesferas. Injetada lentamente no cateter de administração, próximo do local de tratamento, com monitorização por visualização fluoroscópica de contraste não iónico para garantir a distribuição adequada [196].	
Especificações [194]	Efeito Embólico Relativo	Baixa	Alta		
	Número de partículas	5 milhões	30 milhões		
	Atividade específica (Bq/microesfera)	1250-2500	330-450		

Bq: Becquerel (unidade internacional de medida); mCi: milliCurie; ^{99m}Tc-MAA: Complexo de Técnico-99 metaestável com Albumina Macroagregada.

Anexo 6: Tabela de exposição relativa à organização por potências dos corticosteroides tópicos e associações, relativamente à atividade 3, Secção B.

Potência de corticosteroides tópicos e associações					
Princípio ativo	Nomes Comerciais	Potência	Indicação terapêutica	Posologia	Observações
Desonida	Fármacos	Baixa	Dermatite leve, eczema, psoríase, prurido, intertrigo, queimaduras, picadas de inseto	2-3x/dia	Restrições gerais Evitar face, dobras, genitais, áreas extensas, feridas abertas; Evitar penso oclusivo (usar apenas se indicado); Evitar exposição solar direta na área tratada; Aplicar em camada fina (máx. 1 FTU = 0,5 g = 2 palmas mão adulta); Crianças: uso restrito, máx. 4 semanas. Contraindicações Tuberculose cutânea, herpes simplex, varicela, lesões ulceradas, rosácea, dermatite perioral, acne vulgaris, atrofia cutânea, reação pós vacina;  Atrofia Cutânea Sinais de alerta Atrofia cutânea, estrias, infeções, pigmentação alterada. Efeitos sistêmicos: face inchada, ganho de peso, sintomas de Cushing  Sinais clássicos associado ao Síndrome de Cushing Medidas de suporte Hidratação diária com emolientes, evitar coçar, manter pele limpa e seca. Gravidez/Amamentação Potencial teratogénico - evitar uso, exceto se razão benefício/risco justificada; precaução na amamentação: quantidades detetáveis no leite. Referenciar: Lesão piora, sinais de infeção (pus, odor, dor, inflamação), extensão da lesão. Ou lesões recorrentes, necessidade de corticóide de potência média/alta.
Hidrocortisona		Baixa-Média NOTA	Dermatite leve, prurido	1-3x/dia ou 2-3x/semana Máx. 7 dias sem supervisão	
Metilprednisolona		Média	Dermatite atópica, de contacto, degenerativa, disidrotica, numular e infantil	1x/dia Máx. 12 semanas adultos	
Mometasona		Média	Dermatite atópica, eczema e psoríase inflamatória ou pruriginosa	1x/dia	
Fluticasona		Média	Dermatite atópica, eczema e psoríase inflamatória ou pruriginosa	2x/dia Máx. 2 semanas crianças	
Dexametasona		Média	Dermatite, eczema, neurodermite, urticária, lúpus, psoríase, prurido, acne e queimaduras	2-3x/dia	
Fluocinolona		Média-Alta (0.01% - 0.025%)	Dermatite leve e alérgica, pruridos	4x/dia Máx. 2 semanas	
Betametasona		Média-Alta NOTA	Psoríase resistente ou grave	2x/dia (dose de manutenção: 1x/semana --> 3 aplicações consecutivas com 12h de intervalo)	
Clobetasol		Muito Alta	Psoríase resistente, líquen, lúpus	1-2x/dia Máx. 4 semanas adultos e crianças >1ano Creme: lesões húmidas ou exsudadas. Pomada: lesões secas, espessas ou escamosas. A dose máx semanal: 50g Casos resistentes: ação potenciada por oclusão noturna.	
ASSOCIAÇÕES					
Hidrocortisona + Ácido fusídico	Fármacos	Baixa + Antibiótico espectro estreito	Dermatite infetada	Máx. 2 semanas	 Sinais clássicos associado ao Síndrome de Cushing
Hidrocortisona + Miconazol		Baixa + Antifúngico	Infeções interdigitais (candidíase inflamatória)	1-2x/dia Máx. 5 semanas	
Betametasona + Ácido fusídico		Alta + Antibiótico espectro estreito	Dermatite e eczema alérgico	2-3x/dia Máx. 2semanas	
Betametasona + Gentamicina		Alta + Antibiótico largo espectro	Dermatite e eczema atópico, numular, impetiginado ou perianal.	2x/dia Máx. 4semanas	
Betametasona + Clotrimazol		Alta + Antifúngico	Micoses cutâneas (Infeções fúngicas da pele como pé de atleta, tinea cruris e tinea corporis; candidíase)	2x/dia Máx. 4semanas	
Difluocortolona + Isoconazol		Alta + Antifúngico	Micoses cutâneas (Infeções fúngicas com eczema, principalmente mãos, entre os dedos dos pés e nas áreas da virilha e genital)	2x/dia Máx. 2 semanas	
Dexametasona + Clotrimazol		Média + Antifúngico	Micoses inflamatórias	2x/dia Máx. 2 semanas	
Dexametasona + Clotrimazol + Cloquinoxol		Média + Antifúngico	Dermatite alérgicas e pruriginosas com infeção	3x/dia Máx. 2 semanas	
Dexametasona + Neomicina	Fármacos	Média + Antibiótico largo espectro	Eczema inflamatório e alérgico	2-3x/dia Máx. 2semanas	Referenciar: Lesão piora, sinais de infeção (pus, odor, dor, inflamação), extensão da lesão. Ou lesões recorrentes, necessidade de corticóide de potência média/alta.
Fluocinolona + Neomicina		Média + Antibiótico largo espectro	Eczema inflamatório, alérgico e pruriginoso	4x/dia Máx. 2 semanas	
Desonida + Neomicina		Baixa + Antibiótico largo espectro	Dermatoses inflamatórias com infeção (eczemas, psoríase, prurido, eritema, picadas de inseto, queimaduras solares).	2-3x/dia	
Nota: A potência de alguns corticosteroides varia conforme o sal ou éster usado, por exemplo: - Hidrocortisona (base: baixa potência; valerato/butirato: potência média); - Betametasona (valerato: potência média; dipropionato: potência alta/muito alta); - Formas "augmented" ou veículos específicos (ex.: espuma, pomada) também podem aumentar absorção. Questões: Para que lesão é o corticóide? Há quanto tempo? Tem diagnóstico médico? Quantidade: FTU (fingertip unit) - explicar visualmente: desde a ponta do dedo indicador até à primeira prega. Relação Parte do Corpo / Quantidade de FTUs Rosto e pescoço: 2,5 FTUs; Tronco (frente e costas): 7 FTUs; Um braço completo: 3 FTUs; Uma perna completa: 6 FTUs; Uma mão: 1 FTU; Um pé: 2 FTUs					



farmácia
central

Leonor Maciel

Julho 2025

Nota: A tabela apresentada foi adaptada, tendo os nomes comerciais dos medicamentos sido censurados por motivos de conformidade académica.



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

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