



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Beatriz Araújo Marques

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Beatriz Araújo Marques

Hospital Privado de Braga Sul

Janeiro a março de 2025

Farmácia Costa Macedo

Março a julho de 2025

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

Orientador: Professora Doutora Susana Casal
Monitor Farmácia Hospitalar: Dr.^a Marta Pinto
Monitor Farmácia Comunitária: Dr.^a Ricarda Pereira

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, 16 de setembro de 2025

Beatriz Araújo Marques

Resumo

O presente relatório tem como finalidade descrever o estágio curricular realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, o qual decorreu no Hospital Privado de Braga Sul, entre janeiro e março de 2025, e na Farmácia Costa Macedo, entre março e julho do mesmo ano.

A primeira parte do documento encontra-se dividida em duas secções, estruturadas de forma semelhante, correspondentes às componentes hospitalar e comunitária do estágio, respetivamente. Após um breve enquadramento do local, procedo à apresentação das atividades executadas, acompanhadas de suporte temporal e da sua descrição detalhada. De seguida, descrevo três situações que surgiram no contexto de cada uma das valências de estágio e que, por salientarem o contributo da intervenção farmacêutica a vários níveis, achei pertinente incluir no relatório. Relativamente ao estágio na farmácia hospitalar, estas incidiram na dispensa de comprimidos de enzalutamida a um paciente com cancro da próstata, na prevenção de interações medicamentosas associadas à toma de colestiramina e na proteção adequada de fármacos fotossensíveis antes, durante e após a sua dispensa, abordando o caso particular da amiodarona. Por sua vez, na componente comunitária desenvolvi a preparação de uma solução alcoólica a 60% de ácido bórico à saturação, a utilização de diosmina e de hesperidina no tratamento de hemorroidas e o contributo do farmacêutico no acompanhamento de novas terapêuticas, referindo o exemplo da tirzepatida.

Na segunda parte do relatório, apresento dois temas de carácter científico desenvolvidos de forma mais aprofundada e igualmente relacionados com o estágio – o primeiro é relativo à infeção por *Helicobacter pylori*, em que abordo ainda os desafios associados à sua erradicação e perspetivas futuras, e o segundo incide no uso *off-label* da tansulosina em mulheres com disfunção miccional. Em ambos procurei elucidar o papel do farmacêutico, evidenciando de que modo a sua ação pode ser determinante e abranger diversos contextos.

Agradecimentos

Aos meus pais, que, desde sempre, investiram na minha educação, proporcionando-me as condições necessárias para que pudesse dedicar-me inteiramente aos estudos, agradeço pelo apoio incondicional e pela paciência e compreensão inesgotáveis;

À minha irmã – e melhor amiga –, agradeço a sua leveza, boa disposição e generosidade inigualáveis, a disponibilidade incansável e o apoio e encorajamento constantes;

À minha avó materna, uma referência de trabalho árduo e de sabedoria que caminhará sempre comigo;

Ao Lourenço, sou grata pela paciência e pelo apoio motivacional e suporte tecnológico;

Aos meus gatos, agradeço o amor, o conforto e a companhia ao longo das intermináveis horas de estudo;

À Julieta, que me ensinou a ver sempre o lado positivo nos momentos mais desafiantes;

Ao Romeu, que, mesmo com a sua energia exorbitante, me mostrou que, por vezes, é necessário descansar um pouco para voltarmos mais fortes, capazes e confiantes;

À Mariana, com a qual tive o privilégio de me cruzar nesta jornada, agradeço pela amizade verdadeira, por ser uma excelente ouvinte e conselheira e por todas as gargalhadas partilhadas, que sem dúvida tornaram este percurso mais leve e inesquecível;

À Irmã Margarida, por todas as energias positivas;

À Dr.^a Marta Pinto, à equipa da Farmácia Costa Macedo e à professora Susana Casal, pela orientação e disponibilidade ao longo do estágio;

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, onde concluí com orgulho a minha formação académica.

Somos aquilo que fazemos repetidamente.

A excelência, portanto, não é um ato, mas um hábito.

Aristóteles

Índice geral

PARTE 1 – Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar	1
1. Contextualização	1
2. Cronograma de atividades	2
3. Atividades desenvolvidas na farmácia hospitalar	4
Atividade 1 – Dispensa de comprimidos de enzalutamida a um paciente em tratamento para o cancro da próstata	4
Atividade 2 – Prevenção de interações medicamentosas associadas à toma de colestiramina	6
Atividade 3 – Proteção adequada de fármacos fotossensíveis antes, durante e após a sua dispensação: o caso da amiodarona	8
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária	10
1. Contextualização	10
2. Cronograma de atividades	11
3. Atividades desenvolvidas na farmácia comunitária	13
Atividade 1 – Preparação de uma solução alcoólica a 60% de ácido bórico à saturação	13
Atividade 2 – Utilização de diosmina e de hesperidina no tratamento de hemorroidas	15
Atividade 3 – O contributo do farmacêutico no acompanhamento de novas terapêuticas: o caso da tirzepatida	17
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento	20
Tema 1 – Infecção por <i>Helicobacter pylori</i> : os desafios da sua erradicação e perspetivas futuras	20
1. Introdução	20
2. Patogénese da infeção pelo HP	20
3. Diagnóstico	22
4. Estratégias de tratamento	23
5. Obstáculos ao tratamento	24
6. Novas abordagens	25
6.1. Terapia personalizada	25
6.2. Bloqueadores de ácido competitivos com o potássio (P-CABs)	26
6.3. Fitoterapia	26
6.4. Probióticos	27
6.5. Nanotecnologia	27

6.6. Terapia bacteriofágica	28
6.7. Vacina.....	28
6.8. Lactoferrina.....	28
7. Impacto da intervenção farmacêutica no sucesso da terapêutica.....	29
8. Conclusão.....	29
Tema 2 – Uso <i>off-label</i> da tansulosina em mulheres com disfunção miccional	31
1. Introdução.....	31
2. Disfunção miccional.....	31
2.1. Etiologia	31
2.2. Sintomas e fatores de risco	32
2.3. Diagnóstico	33
2.4. Tratamento	33
3. Antagonistas dos recetores adrenérgicos α_1	34
4. Evidência científica acerca do uso de tansulosina em mulheres	35
4.1. Estudo 1 (2007)	35
4.2. Estudo 2 (2009)	35
4.3. Estudo 3 (2008)	36
4.4. Estudo 4 (2010)	36
4.5. Estudo 5 (2014)	36
5. Escolha da tansulosina no tratamento da disfunção miccional feminina	37
6. Contributo do farmacêutico no uso <i>off-label</i> da tansulosina.....	39
7. Conclusão.....	40
Conclusão global	41
Bibliografia	42

Índice de Figuras

Figura 1 – <i>Guidelines</i> do Consenso de Maastricht IV/Florença	23
Figura 2 – Mecanismo de ação da tansulosina	Erro! Marcador não definido.

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Cronograma de atividades (HPBS)	3
Tabela 2 – Cronograma de atividades (Farmácia Costa Macedo).....	11
Tabela 3 – Etiologia da disfunção miccional	32
Tabela 4 – Classificação dos STUI	32
Tabela 5 – Seletividade dos antagonistas dos recetores adrenérgicos α_1	38

Lista de abreviaturas

CRISPR – *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*

FEFO – *First-expired-first-out*

FGP – Formulário Galénico Português

GIP – Polipeptídeo insulínico dependente da glucose

GLP-1 – Peptídeo-1 semelhante ao glucagon

GTS – Grupo Trofa Saúde

HP – *Helicobacter pylori*

HPBS – Hospital Privado de Braga Sul

IBP – Inibidor da bomba de prótons

IISP – Índice Internacional de Sintomas da Próstata

LASA – *Look-alike-sound-alike*

MALDI-TOF MS – *Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation Time-Of-Flight Mass Spectrometry*

P-CABs – Bloqueadores de ácido competitivos com o potássio

PCR – *Polymerase Chain Reaction*

PVR – Volume residual pós-miccional

Q_{máx.} – Fluxo urinário máximo

RPA – *Recombinase Polymerase Amplification*

STAT3 – Transdutor de sinal e ativador da transcrição 3

STUI – Sintomas do trato urinário inferior

Parte 1 – Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1. Contextualização

O Grupo Trofa Saúde (GTS) constitui, atualmente, uma das maiores e mais prestigiadas redes privadas de saúde em Portugal, compreendendo um total de 20 hospitais no país, dos quais faz parte o Hospital Privado de Braga Sul (HPBS). Localizado na freguesia de Nogueira, este hospital, onde realizei o meu estágio, possui um especial destaque por ter sido o primeiro hospital privado do distrito. A sua oferta abrange mais de 40 especialidades médicas e uma ampla gama de serviços, entre os quais maternidade, fisioterapia, gastroenterologia e medicina dentária, para além da sua forte componente cirúrgica e atendimento permanente e não programado, garantindo um serviço de urgência completo.

O meu estágio decorreu entre 16 de janeiro e 7 de março de 2025 sob a monitorização da Dr.^a Marta Pinto, diretora técnica da farmácia do HPBS. Durante este período, adquiri uma visão abrangente e prática das responsabilidades do farmacêutico em contexto hospitalar, participando ativamente nas tarefas diárias ao seu encargo. Gradualmente, fui adquirindo destreza para exercer as minhas funções de forma mais autónoma, mas sempre com supervisão, para o caso de ser necessário receber a devida orientação.

A farmácia do HPBS assume uma localização estratégica na lateral do hospital, no piso -1, o que otimiza toda a logística inerente à receção de mercadorias. No interior, o espaço encontra-se minuciosamente organizado – os medicamentos são dispostos, por forma farmacêutica ou por especialidade médica, em diferentes gavetas e estantes, com exceção dos estupefacientes e dos produtos de frio, que se encontram, respetivamente, no cofre e no frigorífico. Existem ainda duas zonas distintas, uma destinada aos soros e outra aos detergentes e produtos inflamáveis, estes últimos armazenados num armário apropriado. Todos os produtos estão organizados por ordem alfabética da substância ativa, cujas sílabas passíveis de criar confusão ou dosagem, no caso de serem semelhantes, são de alguma forma destacadas. Para além disso, junto à bancada de trabalho estão afixadas imagens comparativas do acondicionamento primário ou secundário dos principais

medicamentos LASA (*look-alike-sound-alike*) bem como a respetiva designação, medidas que visam evitar a escolha do medicamento errado.

No HPBS, os serviços farmacêuticos estão disponíveis de segunda a sexta-feira, das 9h às 18h, com interrupção de uma hora para almoço, das 13h às 14h, perfazendo um total de 8h diárias – horário que realizei no decorrer do meu estágio, mas com uma folga por semana (32h semanais).

Através do sistema informático utilizado pelo hospital, o farmacêutico consegue, entre outras operações, receber e satisfazer pedidos, validar prescrições médicas e gerar mapas para proceder à distribuição individual em dose unitária. Esta plataforma, em paralelo com os endereços eletrónicos e os números de telefone internos, possibilita uma comunicação mais célere e eficiente entre colaboradores e, assim, uma melhor gestão dos serviços de saúde. Deste modo, os serviços farmacêuticos constituem um importante setor do hospital e exercem um impacto significativo na premissa do GTS de prestar cuidados de saúde de excelência.

2. Cronograma de atividades

Na Tabela 1 encontra-se discriminada a lista das principais atividades realizadas ao longo do estágio no HPBS.

A minha rotina enquanto estagiária nos serviços farmacêuticos do HPBS tinha início por volta das 9h, com a abertura. No caso do desprovimento de algum fármaco durante o período em que a farmácia se encontra fechada, e uma vez contactados os restantes serviços da unidade hospitalar, o último recurso deve ser a farmácia, cuja chave fica ao encargo da receção da urgência. Assim, o enfermeiro responsável, fazendo-se acompanhar por outro profissional, preferencialmente de outro serviço que não o seu, pode solicitar a chave e dirigir-se à farmácia para levantar o medicamento pretendido. O ato não se dá por terminado sem antes preencher a folha de registo de levantamento de medicação, onde ficam registadas, entre outras informações, a identificação dos dois colaboradores bem como qual o medicamento requisitado e em que quantidade. Adicionalmente, a situação é reportada via correio eletrónico ao farmacêutico, o qual, no dia útil seguinte, confere os registos realizados e regulariza os respetivos movimentos logísticos.

Conforme as admissões hospitalares encaminhadas para internamento, acompanhei a Dr.^a Marta Pinto na análise do registo clínico de cada paciente e na validação da terapêutica proposta pelo médico, o que exigia bastante concentração e espírito crítico a fim de detetar algum equívoco. No início da tarde, procedíamos à preparação e distribuição individual diária em dose unitária pelos serviços de internamento. De modo a

perfazer a quantidade de substância ativa estipulada, o fracionamento de comprimidos, por vezes, tornava-se necessário. A farmácia dispõe de uma zona reservada para o efeito, competindo ao farmacêutico o seu registo em folha própria.

Tabela 1 – Cronograma de atividades (HPBS).

Atividades	Janeiro	Fevereiro	Março
Conferência do stock e, com base neste, realização do pedido mensal geral dos psicotrópicos (no final do mês), dos soros e do paracetamol intravenoso (a meio do mês) e dos manipulados	✓	✓	—
Admissão e retificação de encomendas, seguidas da disposição dos produtos do local correto	✓	✓	✓
Receção, preparação e satisfação dos pedidos de cada serviço de forma a repor os seus <i>stocks</i> ideais	✓	✓	✓
Permuta de produtos com unidades hospitalares do GTS de diferentes regiões, evitando desperdício	✓	✓	✓
Reposição dos carrinhos de emergência dos vários pisos	✓	✓	✓
Aferição de novos registos de levantamento de medicação na folha destinada ao efeito e regularização dos respetivos movimentos logísticos	✓	✓	✓
Interpretação e validação de prescrições médicas com correção das mesmas, no caso da existência de lapsos	✓	✓	✓
Geração de mapas e preparação de módulos para a dispensa da dose individual diária nos serviços de internamento	✓	✓	✓
Fragmentação de comprimidos e acondicionamento e etiquetagem dos mesmos	✓	✓	✓
Confirmação do prazo de validade dos produtos e priorização do uso daqueles cuja expiração se encontra mais próxima – organização de acordo com a metodologia FEFO (<i>first-expired-first-out</i>) e sinalização com etiquetas	✓	✓	✓
Inventário total	—	—	✓
Receção e arquivo dos gráficos em que são registadas as condições ambientais da farmácia e do frigorífico	✓	✓	✓
Controlo da utilização de psicotrópicos, hemoderivados e gases medicinais	✓	✓	✓

Ao longo do mês, as várias unidades clínicas submetiam informaticamente os seus pedidos – algumas semanalmente (como o bloco operatório), outras apenas conforme a necessidade. Para além da sua preparação, cabe ao farmacêutico a gestão do inventário e, com base neste, a realização do pedido mensal ao armazém central de forma a assegurar a provisão contínua dos serviços prestados pelo hospital.

Por serem medicamentos de controlo especial, a reposição da quantidade mínima de estupefacientes de cada serviço é um procedimento rigoroso e implica a sua solicitação formal à farmácia. A administração desta classe de fármacos só é possível mediante prescrição médica, sendo sucessivamente registada num impresso próprio, com a assinatura dos profissionais de saúde envolvidos (médico e enfermeiro). Por sua vez, o farmacêutico confere se este foi corretamente preenchido e se a quantidade solicitada está em conformidade com o histórico de consumo. Qualquer movimento deste tipo de medicamentos carece de registo pelo farmacêutico, num documento de suporte informático, para além do seu inventário ser realizado com maior regularidade.

Por outro lado, o exercício da profissão farmacêutica inclui a garantia da conformidade dos medicamentos, nomeadamente no que concerne ao prazo de validade, âmbito no qual também pude desempenhar um papel ativo. Durante o meu estágio, foi-nos comunicado, por parte do fabricante, o risco acrescido da formação de produtos de degradação em dois medicamentos de diferentes dosagens de vitamina K1 sintética sob a forma de solução injetável, num período igual ou superior a 24 meses. Apesar da ausência de toxicidade, o fabricante decidiu reduzir o seu prazo de validade em 12 meses, elencando um conjunto de lotes ainda inscritos com a data anterior. Deste modo, foi-me incumbida a tarefa de verificar se as ampolas de que dispúnhamos pertenciam a algum dos lotes mencionados e, em caso positivo, de atualizar o seu prazo de validade.

Finalmente, acompanhei ainda a gestão do sistema de rampas de gases medicinais bem como a receção dos gráficos da temperatura e humidade da farmácia e da temperatura do frigorífico, enviados semanalmente pela equipa de manutenção. Em qualquer um dos casos, o farmacêutico deve validar os documentos e proceder ao seu arquivo.

3. Atividades desenvolvidas na farmácia hospitalar

Atividade 1 – Dispensa de comprimidos de enzalutamida a um paciente em tratamento para o cancro da próstata

Contextualização:

A atividade que se segue surgiu aquando da dispensa de enzalutamida a um paciente com diagnóstico de cancro da próstata – uma responsabilidade exclusiva do farmacêutico –, evidenciando não só o seu papel no contacto direto com o paciente, mas também a importância da sua integração nas equipas hospitalares multidisciplinares.

Desenvolvimento:

O cancro da próstata é uma das neoplasias malignas mais frequentes no género masculino – em Portugal, no ano de 2022, foram registados cerca de 63 novos casos por 100 000 habitantes.^[1] Dada a possibilidade de permanecer impercetível por um longo período, aquando do diagnóstico, a maioria dos indivíduos apresenta mais de 65 anos, com a história natural da doença num estadio já mais avançado.^[2, 3] Assim, não excluindo os indivíduos mais jovens, o avanço da idade constitui um fator de risco significativo, o qual está associado a piores prognósticos e a índices de letalidade mais elevados.^[2, 4]

A biossíntese das hormonas sexuais masculinas ocorre nas células de Leydig das gónadas sob a regulação do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal. Ao nível da próstata, parte da testosterona é convertida num androgénio mais potente – 5 α -dihidrotestosterona –, crucial para o desenvolvimento desta glândula. Após a sua ligação aos recetores androgénicos, os complexos resultantes deslocam-se para o núcleo, onde interagem com o DNA e modulam a transcrição genética. Todavia, num cenário de malignidade, estes processos estão profundamente desregulados, culminando na expressão de genes que promovem o crescimento anómalo e a divisão descontrolada das células e, por conseguinte, a génese e a proliferação tumorais.^[3, 5]

Intervenção:

Entre as múltiplas abordagens terapêuticas disponíveis, a seleção da mais adequada deve considerar não só as características intrínsecas à própria patologia, como também a heterogeneidade da população geriátrica e a sua condição global de saúde.^[4, 6] No caso de um paciente seguido no HPBS, o médico optou pela enzalutamida, pertencente ao grupo farmacoterapêutico dos antiandrogénios de segunda geração.^[7, 8]

Ao contrário de outros fármacos oncológicos, que requerem infusão intravenosa ou injeções subcutâneas ou intramusculares, a administração oral diária da enzalutamida revela-se particularmente vantajosa pois permite uma acumulação cerca de oito vezes superior à que se esperaria com uma dose única.^[7] Para além disso, aumenta a comodidade do paciente e, assim, a adesão à terapêutica.

A enzalutamida atua como um indutor de várias isoformas do citocromo P450, entre as quais a CYP3A4 e a CYP2C19, intensificando a sua capacidade metabólica.^[7] Com o envelhecimento, dá-se um conjunto de alterações de natureza biopsicossocial, sendo frequente o desenvolvimento de comorbilidades e, por conseguinte, a toma simultânea de vários medicamentos.^[4] Contudo, se os fármacos concomitantes forem substratos das enzimas anteriormente mencionadas, o uso de enzalutamida pode comprometer a sua eficácia, aumentando o risco de efeitos adversos.^[4, 7] Neste sentido, o farmacêutico deve analisar a medicação habitual do paciente, bem como qualquer outra que venha a iniciar, instruí-lo a estar alerta e, caso seja necessário, encaminhá-lo, para uma consulta médica para o ajuste da posologia.

Por outro lado, no âmbito de estudos clínicos, verificou-se uma possível associação entre a utilização de enzalutamida e o surgimento de neoplasias malignas noutras locais, tal como o adenocarcinoma do cólon.^[7] Recentemente, durante a realização de análises no contexto da vigilância ativa, foi detetada no paciente uma neoplasia maligna no cólon ascendente, motivo que o levou a ser submetido a uma colectomia urgente. Embora a

terapêutica não tenha sido suspensa, o paciente deve permanecer atento a sinais como hematoquezia, informando de imediato o médico em caso positivo.

Para terminar, durante a entrega presencial do medicamento, devemos ser proativos e mostrar total disponibilidade para o esclarecimento de eventuais dúvidas. O contacto direto com o paciente proporciona um acompanhamento mais próximo e individualizado, estabelecendo uma relação de confiança que está no cerne da profissão farmacêutica.

Conclusão:

Esta atividade demonstrou que a integração do farmacêutico nas equipas multidisciplinares hospitalares constitui uma mais-valia, contribuindo para a segurança do doente, nomeadamente através da prevenção de interações medicamentosas e da identificação de efeitos adversos, e para a prestação de uma assistência mais completa, o que permite que os utentes tirem o máximo proveito da terapêutica.

Atividade 2 – Prevenção de interações medicamentosas associadas à toma de colestiramina

Contextualização:

Uma vez que podem diminuir a eficácia da terapêutica e constituir um fator de risco para o utente, as interações medicamentosas devem ser evitadas sempre que possível. No decurso do meu estágio, após a validação de uma extensa prescrição médica que incluía colestiramina, foi necessário advertir o enfermeiro responsável relativamente à gestão da sua toma a fim de evitar a ocorrência de interações medicamentosas.

Desenvolvimento:

Como glândula anexa ao sistema digestivo, o fígado produz diariamente cerca de 500 a 600 mililitros de bile, um fluido de natureza aquosa que desempenha múltiplas funções, nomeadamente ao nível da digestão dos lípidos. Apesar da sua variabilidade interindividual, os constituintes comuns da bile incluem ácidos gordos, fosfolípidos, colesterol, pigmentos biliares, sais inorgânicos e, por fim, ácidos biliares, consideravelmente mais abundantes entre os referidos solutos.^[9, 10]

A biossíntese dos ácidos biliares primários pode ocorrer nos hepatócitos por duas vias distintas, ambas com o colesterol como precursor – a via clássica, predominante em condições fisiológicas normais, e, com menor expressão, a via alternativa ou ácida, na qual se verifica a formação de intermediários acídicos. Findo este processo complexo, que

envolve um total de dezassete enzimas, os ácidos biliares são secretados nos canalículos biliares e, posteriormente, armazenados na vesícula biliar. Na fase pós-prandial, a colecistocinina estimula a motilidade vesicular e, por conseguinte, o esvaziamento da bile no duodeno. Quando em contacto com o bolo alimentar, os ácidos biliares são responsáveis pela emulsificação dos lípidos, facilitando o acesso das lípases e a sua absorção. No intestino delgado, por intermédio de reações de desconjugação, desidroxilação, epimerização e redução, os ácidos biliares primários podem ser biotransformados pela microbiota comensal, originando ácidos biliares secundários. A maioria desta classe heterogénea de moléculas, com estrutura e hidrofobicidade distintas, é reabsorvida e retorna, através da corrente sanguínea, aos hepatócitos (circulação entero-hepática).^[11, 12, 13]

Intervenção:

Do ponto de vista estrutural, a colestiramina é um copolímero de estireno e divinilbenzeno com grupos funcionais de amónio quaternário ligados covalentemente. Sendo uma resina de troca iónica com ação ao nível do intestino, esta adsorve os ácidos biliares, por interação eletrostática, devido às suas cargas opostas. Visto que são insolúveis, os complexos resultantes são eliminados por via fecal, reduzindo parcialmente a reabsorção dos ácidos biliares e, assim, a sua passagem para a circulação entero-hepática. Consequentemente, por um mecanismo de retroalimentação negativa, a síntese de ácidos biliares é impulsionada, diminuindo os níveis plasmáticos de colesterol e de lipoproteínas de baixa densidade.^[13, 14]

Todavia, a utilização da colestiramina apresenta algumas limitações, nomeadamente um elevado número de interações medicamentosas – são conhecidas 137, das quais 106 de gravidade moderada.^[15] Visto que pode dificultar a absorção de diversos fármacos, culminando na potencial diminuição da sua eficácia, estes devem ser administrados uma hora antes ou quatro a seis horas depois da colestiramina, indicação esta que foi transmitida pelos serviços farmacêuticos ao enfermeiro.

Conclusão:

Embora não intencionais, são diversos os fatores que podem contribuir para a utilização incorreta dos medicamentos, com possíveis complicações adicionais para o doente.^[16] A presente atividade reforçou o papel fulcral do farmacêutico na prevenção de erros de medicação, uma vez que o tratamento farmacológico só foi implementado após a validação da prescrição médica, acompanhada das devidas orientações. Para além disso, a comunicação eficaz entre profissionais de saúde de diferentes áreas revelou-se

imprescindível, garantindo o sucesso da farmacoterapia e, sobretudo, a segurança do paciente.

Atividade 3 – Proteção adequada de fármacos fotossensíveis antes, durante e após a sua dispensação: o caso da amiodarona

Contextualização:

A ideia de desenvolver esta atividade surgiu quando, no contexto do estágio, foram solicitadas ampolas de amiodarona, um fármaco antiarrítmico classificado como fotossensível.^[17, 18]

Desenvolvimento:

Aquando da exposição direta a fontes de luz natural ou artificial, algumas moléculas podem absorver radiação e fragmentar-se, dando origem a outras de menor massa molecular.^[19, 20] Nos medicamentos, este processo – denominado fotodegradação – é prejudicial e, portanto, indesejável, pois para além da alteração das suas propriedades físico-químicas, pode reduzir a sua eficácia e culminar na formação de impurezas, comprometendo a saúde dos pacientes.

Neste sentido, a fotossensibilidade deve ser precocemente aferida durante o desenvolvimento de um produto para que, em caso afirmativo, se proceda ao estudo detalhado dos mecanismos reacionais envolvidos e à determinação do intervalo de comprimentos de onda responsáveis pela fotodecomposição. Com base neste conhecimento completo, é possível avaliar a estabilidade do produto e, se necessário, otimizá-la, nomeadamente através da alteração dos excipientes ou do tipo de forma farmacêutica, quando a utilização de materiais com proteção parcial contra a luz não é suficiente.^[19, 21] Em 1996, o Conselho Internacional para a Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano publicou a diretriz Q1B, onde propõe um conjunto de ensaios para auxiliar o estudo da fotoestabilidade de novas substâncias ativas e do produto farmacêutico final.^[22]

Intervenção:

Após a absorção de radiação ultravioleta, a amiodarona é promovida a um nível de energia superior – o estado excitado singlete –, ao qual sucede o estado excitado tripleto. Embora seja mais estável sob o ponto de vista energético, este pode interagir com o oxigénio, originando, através da transferência de eletrões, espécies altamente reativas

(como o anião superóxido), ou sofrer fotodesalogenação, com a formação de fotoprodutos.^[18]

Assim, para garantir a estabilidade da amiodarona na presença de luz, é imprescindível um sistema de acondicionamento adequado. No que diz respeito à embalagem primária de preparações líquidas fotossensíveis, é comum optar-se por materiais escuros e parcialmente opacos, como o vidro âmbar. Ao contrário do vidro convencional (sem pigmentação), o vidro âmbar bloqueia a passagem da radiação ultravioleta, sendo indicado para a conservação de fármacos que absorvam radiação nesta gama de comprimentos de onda.^[21] Contudo, tal não se aplicava às ampolas de amiodarona disponíveis na farmácia do HPBS, o que exigia a adoção de medidas adicionais. Durante o armazenamento, estas nunca eram retiradas da embalagem secundária, a qual, conforme indicado na mesma, permanecia sempre fechada. Por outro lado, na prateleira devidamente identificada com a designação do produto encontrava-se um símbolo alusivo à sua fotossensibilidade. Assim, o farmacêutico lembrava-se de cobrir as ampolas com um revestimento opaco adicional aquando da sua dispensa – no caso, utilizamos folha de alumínio.

Conclusão:

Esta atividade veio sublinhar o importante papel do farmacêutico no que diz respeito à conservação adequada dos fármacos. Enquanto especialista no medicamento, este possui um conhecimento aprofundado sobre os fármacos fotossensíveis e as medidas necessárias para assegurar a sua preservação. Sem a devida proteção da luz, rigorosamente controlada pelo farmacêutico desde o armazenamento até à dispensa, a estabilidade dos fármacos fotossensíveis pode ser comprometida, com impacto na qualidade, segurança e eficácia – os três pilares dos medicamentos.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1. Contextualização

A segunda parte do meu estágio, compreendida entre 10 de março e 25 de julho de 2025, decorreu na Farmácia Costa Macedo, uma farmácia comunitária localizada no município de Vila Verde, no distrito de Braga.

Situada na periferia da cidade, a cerca de onze quilómetros do centro, a farmácia encontra-se junto à estrada nacional EN201, uma via de intenso fluxo diário. Assim, para além da elevada visibilidade, os transportes públicos regulares garantem o fácil acesso à farmácia, considerada uma referência pelos seus fiéis clientes. O público-alvo é vasto e bastante diversificado, abrangendo desde crianças e jovens até adultos e idosos.

No interior, o espaço é amplo e luminoso, criando um ambiente agradável e acolhedor. Atrás dos balcões de atendimento – seis, no total –, encontra-se disposto por categorias um vasto leque de produtos, refletindo a grande variedade de oferta (os restantes são acondicionados no robô, no *back office* ou no armazém, cujo acesso se restringe aos colaboradores). As instalações dispõem ainda de um laboratório para a preparação de medicamentos manipulados e de seis gabinetes.

A farmácia, aberta ao público diariamente, no horário das 8h30 às 23h, é composta por uma equipa de seis farmacêuticos, sete técnicos de farmácia e uma técnica administrativa, sendo a direção técnica assumida pela Dr.^a Natacha Pereira. Em relação aos serviços disponíveis, para além do aconselhamento farmacêutico e da dispensa clínica de medicamentos sujeitos e não sujeitos a receita médica, destacam-se a preparação de fórmulas magistrais e oficinais, a administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação e de medicamentos injetáveis, a quantificação de parâmetros bioquímicos, como a glicemia e a pressão arterial, a preparação individualizada da medicação, consultas de nutrição, entre outros. Por outro lado, a Farmácia Costa Macedo assume um papel ativo nas redes sociais, partilhando regularmente conteúdos informativos sobre diversos temas relacionados com saúde e bem-estar. É de sublinhar, ainda, a promoção de rastreios, programas de aconselhamento com especialistas e a realização de *workshops* com profissionais.

2. Cronograma de atividades

Na Tabela 2 estão listadas as atividades por mim realizadas no decurso do estágio na Farmácia Costa Macedo.

Tabela 2 – Cronograma de atividades (Farmácia Costa Macedo).

Atividades	Março	Abril	Maio	Junho	Julho
Receção e retificação de encomendas, importação da fatura para o sistema informático e organização dos produtos no devido local	✓	✓	✓	✓	✓
Gestão e organização dos espaços comerciais, incluindo os lineares e o ponto de venda automático de produtos não sujeitos a receita médica	✓	✓	✓	✓	✓
Registo das condições ambientais da farmácia, dos frigoríficos e do robô	✓	✓	✓	✓	✓
Inventário parcial	✓	✓	–	✓	✓
Controlo dos prazos de validade, com organização dos produtos segundo o sistema FEFO e separação dos que se encontram perto da data de expiração numa estante específica localizada no <i>back office</i>	✓	✓	✓	✓	✓
Encomenda instantânea de produtos indisponíveis no momento da solicitação e gestão da respetiva reserva	–	✓	✓	✓	✓
Devolução de artigos e regularização dos movimentos logísticos	✓	✓	–	–	–
Recolha e entrega de medicamentos e de embalagens em desuso ou fora de validade à Valormed (entidade nacional responsável)	✓	✓	✓	✓	✓
Manipulação de medicamentos	–	–	✓	✓	✓
Preparação individualizada da medicação	✓	✓	✓	✓	✓
Medição de parâmetros bioquímicos	✓	✓	✓	✓	✓
Observação da administração de formas farmacêuticas injetáveis	✓	✓	✓	✓	✓
Controlo da venda de psicotrópicos	✓	✓	✓	✓	✓
Observação de atendimentos	✓	–	–	–	–
Atendimento assistido	–	✓	–	–	–
Atendimento autónomo	–	✓	✓	✓	✓
Formações	✓	✓	✓	✓	✓

O exercício das minhas funções no âmbito do estágio na Farmácia Costa Macedo começou precisamente no ponto de partida do circuito dos medicamentos e dos restantes produtos comercializados – a receção de encomendas no *back office*. Dado o seu movimento acentuado, a farmácia recebe diariamente várias encomendas, muitas vezes em simultâneo, provenientes de diferentes fornecedores. Assim, com o intuito de simplificar os procedimentos subsequentes, numa fase inicial as encomendas são devidamente separadas. Quando o destino dos produtos é o frigorífico, os lineares ou, em última instância, o *back office* ou o armazém – caso estes últimos já se encontrem completos –, o número de unidades rececionadas é confirmado manualmente. Em contrapartida, no caso dos medicamentos armazenados no robô, a sua contagem é efetuada automaticamente, o que torna este processo mais célere. Excluindo os produtos que

necessitam de refrigeração – e que, precisamente por este motivo, são armazenados com a maior brevidade possível –, os restantes apenas seguem para o respetivo local após a retificação e o lançamento da fatura no sistema informático. Independentemente do seu destino final, todos os produtos, incluindo os que seguem para o robô, são organizados de acordo com o sistema FEFO.

Os produtos disponíveis no espaço aberto ao público devem ir ao encontro das necessidades de cada época do ano, procurando-se assegurar a maior variedade possível. Apesar do seu horário alargado, a Farmácia Costa Macedo dispõe de um ponto de venda automático no exterior, disponível 24 horas por dia, destinado à aquisição de diversos artigos não sujeitos a receita médica, como, por exemplo, produtos de higiene pessoal e de primeiros socorros. Assim, é imperativo que, à semelhança dos lineares, estes sejam repostos com regularidade.

Como profissional de saúde ao qual compete, entre outras responsabilidades, o aconselhamento e a dispensação de medicamentos e de produtos de saúde, o farmacêutico desempenha um papel crucial na gestão dos respetivos prazos de validade, garantindo, assim, a sua qualidade, segurança e eficácia. Neste sentido, a fim de assegurar a estabilidade dos produtos durante o prazo de validade estipulado, as condições ambientais – nomeadamente a temperatura e, no caso dos frigoríficos, também a humidade – são continuamente monitorizadas e registadas. No entanto, quando a data de expiração dos produtos se aproxima são adotadas medidas para o seu escoamento ou, em última análise, estes são devolvidos ao fornecedor, o qual efetua uma remuneração total ou parcial, sob a forma de nota de crédito ou através da reposição dos mesmos. Por sua vez, os utentes também podem entregar na farmácia medicamentos em desuso ou fora de validade, bem como as suas embalagens, que posteriormente enviamos para o Valormed.

Após iniciar o atendimento ao público, contactei com os diversos acordos existentes com o Serviço Nacional de Saúde, entre outras entidades públicas e privadas. Ao longo deste período, tive a oportunidade de colocar em prática todo o conhecimento adquirido nos últimos anos para interpretar prescrições médicas e detetar eventuais problemas relacionados com os medicamentos, como, por exemplo, interações medicamentosas e contraindicações. Previamente à dispensa dos medicamentos, é essencial assegurar que os mesmos são necessários e adequados, que a posologia está correta e que o utente reúne todas as condições para os tomar com segurança. Quanto ao caso particular dos psicotrópicos, estes são sujeitos a um controlo mais rigoroso, sendo obrigatória a apresentação do documento de identificação por parte do requerente, bem como o arquivo do comprovativo da sua aquisição por parte da farmácia para que as listagens sejam enviadas mensalmente ao Infarmed.

Aquando da necessidade de uma opinião ou orientação relativamente a situações ligeiras, a farmácia constitui o local a que grande parte da população recorre. Após a escuta ativa de cada caso em particular, cabe ao farmacêutico prestar um aconselhamento adequado, encaminhando o utente para o médico sempre que achar pertinente. Para além disso, fazendo uso de uma linguagem empática e adequada a cada utente, o farmacêutico desempenha um papel determinante na promoção da adesão à terapêutica e da utilização responsável dos medicamentos. Para concluir o assunto da intervenção farmacêutica, importa ainda referir que esta não se restringe apenas a medicamentos humanos, abrangendo igualmente medicamentos de uso veterinário.

Outras funções por mim desempenhadas no âmbito do estágio incluíram a preparação de medicamentos manipulados e a medição de parâmetros fisiológicos, como a glicemia e a pressão arterial. Para além disso, a farmácia disponibiliza aos utentes o serviço de preparação individualizada da sua medicação, o qual é facilitado pelos equipamentos inovadores de que dispõe – um destinado à preparação das saquetas e o outro à conferência e deteção de possíveis lapsos. Após a elaboração de uma base de dados completa, com fotografias dos medicamentos utilizados, captadas de diferentes ângulos, e uma descrição detalhada da sua aparência – desde a forma, o tamanho e a cor até à presença ou ausência de ranhura –, este último equipamento verifica individualmente o conteúdo das saquetas de cada utente, identificando erros variados como unidades em falta e comprimidos mal fracionados. Porém, é necessária uma verificação final por parte de um colaborador de modo a assegurar que os medicamentos seguem em conformidade.

Por fim, uma vez que o conhecimento deve estar em constante atualização, participei em inúmeras ações formativas, quer na própria farmácia, quer noutras instituições, com o objetivo de, enquanto futura farmacêutica, ser capaz de exercer a minha profissão da forma mais competente possível.

3. Atividades desenvolvidas na farmácia comunitária

Atividade 1 – Preparação de uma solução alcoólica a 60% de ácido bórico à saturação

Contextualização:

Apesar da sua evolução acentuada, a manipulação de medicamentos é uma prática antiga que permanece, até hoje, como parte integrante da atividade farmacêutica. No decurso do meu estágio, tive a oportunidade de preparar diversos medicamentos

manipulados, entre os quais uma solução alcoólica a 60% de ácido bórico à saturação, cujo processo descrevo de seguida.

Desenvolvimento:

De acordo com o Decreto-Lei n.º 95/2004, a definição de medicamento manipulado inclui “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”.^[23]

A utilização de medicamentos manipulados justifica-se por vários motivos. Primeiramente, no que diz respeito à oferta do mercado, a dosagem pretendida da substância ativa nem sempre está disponível ou, quando é comercializada, pode verificar-se alergia ou intolerância a um dos excipientes do medicamento. Para além disso, associações muito específicas de diferentes substâncias ativas ou, ainda, fármacos que apenas são úteis em nichos com necessidades especiais – como as crianças –, por serem pouco procurados, não motivam a indústria farmacêutica a introduzi-los no mercado. Assim sendo, a manipulação de medicamentos tem como objetivo colmatar estas lacunas.

Intervenção:

Dada a sua ação bacteriostática e fungistática, a solução alcoólica de ácido bórico requerida constitui uma opção no tratamento tópico de otites externas e, por vezes, de otites médias crónicas, sendo também utilizada no período pós-operatório de cirurgias otológicas.

Para a preparação deste medicamento manipulado, consultei a respetiva monografia presente na Secção A da Parte II do Formulário Galénico Português (FGP) – medicamentos usados em afeções otorrinolaringológicas. Uma vez que na fórmula estava especificado o álcool a 70% (V/V), mas o médico prescriptor solicitou a utilização de um grau inferior – 60% –, verificando-se, assim, a alteração da mesma, este medicamento manipulado trata-se de uma fórmula magistral.^[24]

Após a verificação do estado de limpeza da bancada e dos materiais, comecei por preparar uma solução alcoólica a 60% (V/V), recorrendo, para tal, às tabelas de diluição do FGP. De seguida, transferei aproximadamente três quartos do volume total de solução a preparar para uma proveta rolhada de 30 mililitros, à qual adicionei, aos poucos e agitando vigorosamente durante 20 segundos após cada adição, o ácido bórico. Posteriormente, completei o volume da proveta com a solução alcoólica a 60% (V/V) e agitei por mais 20 segundos. Na hora seguinte, a proveta foi agitada a cada quinze minutos, permanecendo em repouso no intervalo entre cada agitação. No final, procedeu-se à filtração da solução saturada com um filtro de pregas e ao seu acondicionamento num frasco de vidro âmbar com conta-gotas. Para além da identificação do medicamento e do utente, no rótulo foram

incluídas informações relevantes como a posologia, o prazo de validade e o modo de conservação.

À semelhança do que acontece à escala industrial, os medicamentos manipulados, como quaisquer outros, devem obedecer aos parâmetros de qualidade, segurança e eficácia. Dado que a avaliação da qualidade e da segurança recai sobre o farmacêutico, procedi aos ensaios de verificação onde avalei as características organoléticas da solução – nomeadamente o aspeto e a cor –, a conformidade com a monografia de preparações para uso auricular da Farmacopeia Portuguesa e a quantidade preparada.

Para finalizar, procedeu-se ao cálculo do seu preço de venda ao público, conforme estipulado na Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho, obtido pelo somatório do custo das matérias-primas utilizadas, dos honorários de manipulação e do material de embalagem.^[25]

Conclusão:

No decurso do meu estágio, com a preparação de medicamentos manipulados – dos quais a solução alcoólica a 60% de ácido bórico à saturação foi um exemplo – consegui colocar em prática as competências adquiridas ao longo das aulas laboratoriais, agora no contexto da prática profissional farmacêutica. Esta atividade sublinhou que, para além da simples dispensa de medicamentos, o farmacêutico também é responsável pela sua preparação quando, por algum motivo, estes não se encontram disponíveis no mercado, garantindo a sua qualidade e segurança.

Atividade 2 – Utilização de diosmina e de hesperidina no tratamento de hemorroidas

Contextualização:

Um utente procurou esclarecimento acerca do uso de bioflavonoides no tratamento de hemorroidas, uma condição com relevância clínica significativa.

Desenvolvimento:

As hemorroidas são estruturas fisiológicas altamente irrigadas localizadas na submucosa da região anorretal. Constituídas pelos plexos hemorroidários, almofadas vasculares sustentadas pelo tecido conjuntivo e pelas fibras musculares envolventes, estas desempenham um papel importante ao nível da contenção e da evacuação das fezes.^[26] No entanto, quando, por diversos motivos, estas estruturas sofrem alterações – tais como uma dilatação venosa anormal ou a degeneração dos tecidos fibroelásticos – surge a doença hemorroidária, frequentemente acompanhada por sintomas como prurido, desconforto, dor e sangramento.^[27]

Dada a sua ação abrangente, a diosmina – um bioflavonoide presente em espécies vegetais cítricas – contribui para o tratamento da doença hemorroidária de diversas formas.^[28, 29] Para além de potencializar a drenagem linfática, contribuindo, assim, para a redução do edema local, este composto promove a homeostasia dos capilares, nomeadamente através da diminuição da sua permeabilidade e da inibição da libertação de mediadores inflamatórios.^[28] Adicionalmente, favorece a ação da vitamina C, a qual contribui para o fortalecimento capilar, para além dos seus efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores.^[28, 30] Por outro lado, uma vez que leva à diminuição dos níveis plasmáticos de moléculas de adesão endotelial e bloqueia a ativação dos neutrófilos, a diosmina reduz ainda a inflamação local, proporcionando, deste modo, uma proteção a nível microcirculatório. Por fim, esta molécula prolonga a ação vasoconstritora da norepinefrina, aumentando o tónus e reduzindo a distensibilidade e estase venosa, sendo responsável por um efeito flebotómico acentuado.^[28]

Nas formulações disponíveis no mercado, é comum a associação da diosmina com outros flavonoides, como a hesperidina. Tal como a diosmina, esta promove a redução da permeabilidade e o aumento da resistência capilar, mas através de um mecanismo de ação distinto que envolve a inibição da atividade da enzima hialuronidase. Este efeito sinérgico mostra-se particularmente benéfico no tratamento da doença hemorroidária.^[30]

Intervenção:

Apesar da sua benignidade, a doença hemorroidária é frequente e influencia negativamente a qualidade de vida dos utentes.^[26, 27] Deste modo, a sua gestão adequada – onde o farmacêutico desempenha um papel ativo – é de grande importância.

Numa fase inicial, o farmacêutico pode recomendar a implementação de medidas não farmacológicas, entre as quais a adoção de uma alimentação saudável e equilibrada, particularmente focada no aporte aumentado de fibras e numa boa hidratação, a prática de exercício físico e a correta higienização da região anal. Se considerar pertinente, pode sugerir a toma de agentes venotrópicos – como a associação de diosmina e hesperidina – e de analgésicos orais, assim como a administração de agentes lubrificantes e emolientes, anestésicos, corticoides, antiespasmódicos, antissépticos e de ácido hialurónico, alguns dos quais disponíveis sob a forma de formulações tópicas ou supositórios. Caso os sintomas persistam por vários dias, ou se o farmacêutico identificar sinais sugestivos de uma situação mais grave, este deve encaminhar o utente para o médico, uma vez que poderá ser necessária uma intervenção mais complexa, como, por exemplo, proceder a uma cirurgia.^[26, 31]

Conclusão:

Dado o seu fácil acesso, a existência de balcões individuais e a confiança depositada nos profissionais, muitos utentes dirigem-se à farmácia com o intuito de resolver situações ligeiras e agudas, sobretudo quando envolvem temas pouco abordados e potencialmente desconfortáveis. Esta atividade evidenciou a importância da atuação direta do farmacêutico na gestão de uma destas situações – no caso, na doença hemorroidária –, através da sugestão de medidas não farmacológicas bem como do aconselhamento e dispensação dos medicamentos não sujeitos a receita médica que lhe pareçam mais adequados. Uma intervenção farmacêutica adequada pode contribuir significativamente para a melhoria da qualidade de vida da população.

Atividade 3 – O contributo do farmacêutico no acompanhamento de novas terapêuticas: o caso da tirzepatida**Contextualização:**

A nível mundial, estima-se que o número de adultos diagnosticados com diabetes seja de 589 milhões, sendo esperado um aumento de cerca de 264 milhões até 2050.^[32] Tal cenário tem motivado a investigação e o desenvolvimento de novas opções terapêuticas destinadas a esta patologia, pelo que é essencial que o farmacêutico se mantenha permanentemente atualizado. Na presente atividade irei destacar o seu papel no acompanhamento da utilização da tirzepatida, um fármaco antidiabético introduzido em novembro de 2024 no mercado português e cuja procura por parte dos utentes tem vindo a aumentar.^[33]

Desenvolvimento:

As incretinas, entre as quais o GIP (polipeptídeo insulínico dependente da glucose) e o GLP-1 (peptídeo-1 semelhante ao glucagon), são hormonas libertadas ao nível do intestino após as refeições.^[34] Estas moléculas, cujos recetores estão presentes em vários órgãos – tais como no pâncreas, nas regiões cerebrais que participam no controlo do apetite e, no caso do GIP, ainda nos adipócitos –, estão ativamente envolvidas na regulação do metabolismo da glucose. Na presença deste açúcar, as incretinas promovem a libertação de insulina e inibem a produção de glucagon, respetivamente, pelas β e α pancreáticas.^[34, 35, 36] Contudo, por diversas causas, o organismo pode revelar-se incapaz de assegurar a produção adequada de insulina ou tornar-se resistente à sua presença, surgindo a diabetes *mellitus* – uma patologia caracterizada pela elevação crónica da glicemia.^[37]

A tirzepatida atua de forma seletiva e sustentada como agonista dos recetores do GIP e do GLP-1, potenciando o efeito incretínico. Uma vez que, na presença de glucose, favorece uma secreção de insulina mais eficiente e diminui os níveis de glucagon em jejum e no período pós-prandial, verifica-se uma maior sensibilidade à insulina acompanhada da normalização dos níveis de glucose. Para além disso, a tirzepatida retarda o esvaziamento do estômago e, por conseguinte, a absorção pós-prandial de glucose, proporcionando, por um lado, a melhoria do efeito antidiabético através da otimização do controlo glicémico, e, por outro, o controlo do apetite com diminuição do percentual de gordura e do peso corporal.^[36]

Tendo em conta os efeitos farmacodinâmicos referidos, a tirzepatida constitui uma opção para o tratamento da diabetes *mellitus* do tipo dois e da obesidade em indivíduos adultos. A terapêutica deverá iniciar-se com uma dose semanal de 2,5 miligramas, podendo ser aumentada em 2,5 miligramas a cada quatro semanas, conforme necessário, sem nunca ultrapassar os 15 miligramas por semana.^[36]

Intervenção:

Dado que a comercialização da forma farmacêutica injetável da tirzepatida é relativamente recente em Portugal, é essencial que o farmacêutico se mantenha atualizado de modo a conseguir prestar um aconselhamento adequado no que toca à sua utilização.

Independentemente de se tratar da primeira dispensa ou de uma dispensa de continuidade, o farmacêutico deve frisar alguns aspetos relevantes que visem o uso correto e responsável do medicamento. Após a assepsia local com álcool a 70% (V/V), este deve ser cuidadosamente administrado por injeção no tecido subcutâneo do abdómen, da coxa ou da região posterior e proximal do braço, formando, para tal, uma pequena prega cutânea. O farmacêutico deve ainda referir que, embora a zona escolhida possa ser a mesma nas administrações seguintes, o local exato da injeção deve variar.^[36]

No que concerne ao esquema posológico, a administração deste medicamento é realizada semanalmente, em qualquer horário, não sendo esta condicionada pela ingestão de alimentos. Por se tratar de um fármaco que também é utilizado para o emagrecimento, o farmacêutico deve alertar o utente para não aumentar a dose autonomamente, pois tal pode desencadear efeitos secundários como hipoglicemia, náuseas e vômitos.^[36]

Por fim, se mesmo com a utilização correta e segura do medicamento forem detetados efeitos indesejáveis – como níveis de glucose sanguínea anormalmente baixos, manifestações gastrointestinais ou intolerância a algum dos excipientes (nomeadamente ao álcool benzílico, um potencial indutor de reações alérgicas) –, o farmacêutico deve encaminhar o utente para uma reavaliação médica, podendo ser necessário ajustar ou alterar a terapêutica farmacológica.^[36]

Conclusão:

Com a evolução do setor farmacêutico, da qual tem advindo o aumento do número de opções terapêuticas disponíveis – tal como a tirzepatida, que integrou o mercado português no ano passado –, a atualização contínua de conhecimentos na prática farmacêutica torna-se crucial. Só assim o farmacêutico, enquanto agente de saúde pública, consegue prestar um serviço de qualidade e promover o uso correto e seguro dos medicamentos.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Infecção por *Helicobacter pylori*: os desafios da sua erradicação e perspetivas futuras

1. Introdução

A bactéria *Helicobacter pylori* (HP) é um bacilo Gram-negativo que se adapta e instala com eficiência na mucosa do estômago e do duodeno, constituindo a infeção bacteriana crónica mais prevalente a nível mundial.^[38, 39] Em Portugal, a proporção de população portadora do agente infeccioso encontrar-se-á entre os 60 e 70%.^[40]

O desenvolvimento da infeção é influenciado por fatores socioeconómicos – como a crescente densidade populacional, frequentemente acompanhada pela expansão desordenada das áreas urbanas e condições de saneamento precárias –, bem como pela idade e estilo de vida de cada indivíduo.^[39, 41, 42] Assim, a taxa de infeção nos países em desenvolvimento (85-95%) é significativamente superior à dos países desenvolvidos (30-50%).^[42]

Na maioria dos casos, a infeção pelo HP é adquirida, direta ou indiretamente, entre o nascimento e a puberdade, por transmissão interpessoal ou zoonótica, assumindo as rotas oral-oral e fecal-oral maior relevância.^[38, 42, 43, 44] Uma vez que pode permanecer assintomática durante vários anos, a infeção é frequentemente diagnosticada apenas quando começa a comprometer a qualidade de vida dos indivíduos, sobretudo ao nível do trato gastrointestinal.^[44, 45] As manifestações mais comuns incluem eructação, náuseas e vómitos (por vezes, com vestígios de sangue), dor e inchaço abdominal, dispepsia e hematoquezia, podendo culminar, eventualmente, numa neoplasia maligna.^[38, 44] O HP consta na lista de agentes carcinogénicos do grupo I da Agência Internacional para a Investigação do Cancro, superando, no que ao número de novos casos de cancro diz respeito, os vírus da hepatite B e C.^[38, 41, 46] Contudo, podem surgir outras complicações, abrangendo diferentes sistemas de órgãos, como resultado da sua exposição prolongada à inflamação sistémica.^[47]

2. Patogénese da infeção pelo HP

No organismo, a migração dos bacilos do HP em direção ao estômago (o seu órgão alvo) é conduzida pela deteção de diversos estímulos químicos, como, por exemplo, o gradiente de ureia, gerados pelas células epiteliais gástricas.^[44] Para assegurar a sua

sobrevivência, é necessário que o HP ultrapasse os mecanismos de defesa do hospedeiro que fazem do lúmen estomacal um ambiente particularmente inóspito, tais como a produção de muco, os movimentos peristálticos e o pH ácido.^[39] Com vista à neutralização do meio, o HP não só recorre à sua urease para catalisar a hidrólise da ureia em dióxido de carbono e amônia, como também limita a síntese da H^+/K^+ -ATPase, comprometendo, assim, a secreção de ácido gástrico.^[38, 39] A diminuição da acidez, juntamente com a menor produção de moléculas de mucina, tornam a consistência do muco mais fluida. Tal alteração, associada à morfologia espiralada e flagelada da bactéria, bem como à secreção de proteínas que degradam as junções celulares, facilita a sua penetração gradual na mucosa gástrica.^[39, 49]

À semelhança de outras espécies bacterianas, o HP possui diversos fatores de virulência, como proteínas da membrana interna e externa, proteínas periplásmicas, lipopolissacarídeos, peptidoglicano, DNA e toxinas, cujo sinergismo, para além de favorecer a sua replicação eficaz e sustentada, amplifica a sua patogenicidade.^[38, 48] Após a sua ligação à superfície das células do epitélio – assegurada, nomeadamente, pelas adesinas BabA, SabA e HopQ –, a bactéria escapa com sucesso à ação do sistema imunitário do hospedeiro, iniciando o processo de colonização propriamente dito.^[38, 39]

No decurso da infeção das células do hospedeiro, a internalização dos fatores de virulência é mediada por vesículas de membrana externa ou por sistemas de secreção especializados, como o Sistema de Secreção do Tipo IV.^[39] Para além de material genético, heptose-1,7-bifosfato e de peptidoglicano, esta estrutura permite a transferência de CagA, uma proteína efetora que compromete diversas vias de sinalização celular, induz cascatas pró-inflamatórias e promove a quebra do DNA de cadeia dupla.^[38, 39, 49]

Complementarmente, outra toxina expressa pelo HP, designada por VacA, desencadeia múltiplas alterações intracelulares, como a formação de vacúolos e de poros transmembranares e a libertação de citocromo C, à qual sucede a disfunção mitocondrial e a ativação de mecanismos de morte celular programada por apoptose. Para além disso, devido aos seus efeitos imunomoduladores, inibe a ativação e a proliferação dos linfócitos T e estimula a produção de mediadores pró-inflamatórios, como $TNF-\alpha$, IL-1, IL-6 e prostaglandinas.^[38, 39]

Juntamente com a componente genética e epigenética do indivíduo, a inflamação persistente pode favorecer a ocorrência de mutações e, assim, contribuir para instabilidade do genoma das células da mucosa gástrica, criando um ambiente propício à oncogénese.^[44]

3. Diagnóstico

A presença do HP pode ser confirmada através de métodos não invasivos, nomeadamente testes serológicos, fecais e respiratórios, bem como outros métodos, designados invasivos, dada a necessidade da recolha de uma pequena amostra de tecido por endoscopia. Nestes últimos incluem-se a análise histológica, a cultura bacteriana e o teste rápido da urease. É de referir, ainda, a possibilidade da utilização de métodos moleculares, como a *Polymerase Chain Reaction* (PCR) e a hibridização *in situ* de fluorescência.^[47] Por norma, a obtenção de um diagnóstico fidedigno requer a combinação de vários testes, cuja escolha depende de vários fatores como a prevalência da infeção pelo HP e de cancro do estômago na região, a idade e os sintomas do paciente, sendo de considerar, ainda, o histórico pessoal ou familiar de neoplasias ou de úlceras gástricas ou duodenais.^[41, 44]

Uma vez que a maioria dos indivíduos infetados pela bactéria não apresenta quaisquer sintomas, a sua deteção precoce é altamente desafiante, o que tem impulsionado a procura de novos métodos de diagnóstico que sejam precisos e sensíveis e, simultaneamente, rápidos e acessíveis.^[44]

A *Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation Time-Of-Flight Mass Spectrometry* (MALDI-TOF MS) consiste numa técnica já muito utilizada por vários laboratórios de microbiologia clínica. Após a colheita da amostra, procede-se ao cultivo da bactéria sob condições rigorosamente controladas, seguido da extração e da lise do respetivo conteúdo proteico. Os peptídeos obtidos, específicos do HP, são então ionizados por um laser ultravioleta e direcionados através de um canal a vácuo com corrente até ao detetor, onde os seus tempos de voo, proporcionais à razão massa/carga, são registados. Por fim, a presença da bactéria na amostra é confirmada pela comparação do espectro gerado com os perfis de referência disponíveis na biblioteca da espécie.^[57, 50]

No que diz respeito a novos métodos, a combinação da técnica *Recombinase Polymerase Amplification* (RPA) e do sistema de *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* (CRISPR) associada à proteína Cas12a, denominada por RPA/CRISPR/Cas12a, mostrou ser uma abordagem promissora para a deteção do HP. Caso os genes associados aos fatores de virulência CagA e VacA, bem como o gene 16S rDNA, estejam presentes na amostra colhida, previamente amplificada por RPA, o sistema CRISPR-Cas12a reconhece e liga-se às respetivas sequências. De seguida, a atividade de transclivagem não específica da Cas12a é ativada, gerando sinais de fluorescência que são posteriormente detetados.^[44, 51]

Por outro lado, no que concerne à amostragem, em 2020 um grupo de investigadores propôs uma alternativa à biópsia, habitualmente realizada no contexto do diagnóstico pelo teste rápido da urease – o designado método de varredura. Neste método,

um cotonete absorvente percorre a mucosa gástrica em movimento de varredura, apresentando como vantagens a recolha de um maior número de microrganismos, dado que abrange uma área de superfície gástrica superior, e a ausência do risco de hemorragia. Contudo, não permite a obtenção de informações histológicas, as quais podem ser especialmente úteis nos casos em que há lesão da mucosa.^[41, 52]

4. Estratégias de tratamento

Uma vez que a resolução espontânea da infecção é altamente improvável, evoluindo, assim, para a cronicidade, o objetivo do tratamento incide em erradicar a bactéria e reduzir a inflamação, promovendo a regeneração da mucosa gástrica e minimizando as complicações associadas, e o risco de transmissão.^[41, 53]

No que concerne às opções de tratamento consideradas na Europa, estão representadas na Figura 1 as diretrizes do Consenso de Maastricht IV/Florença, em vigor desde 2022.^[54]

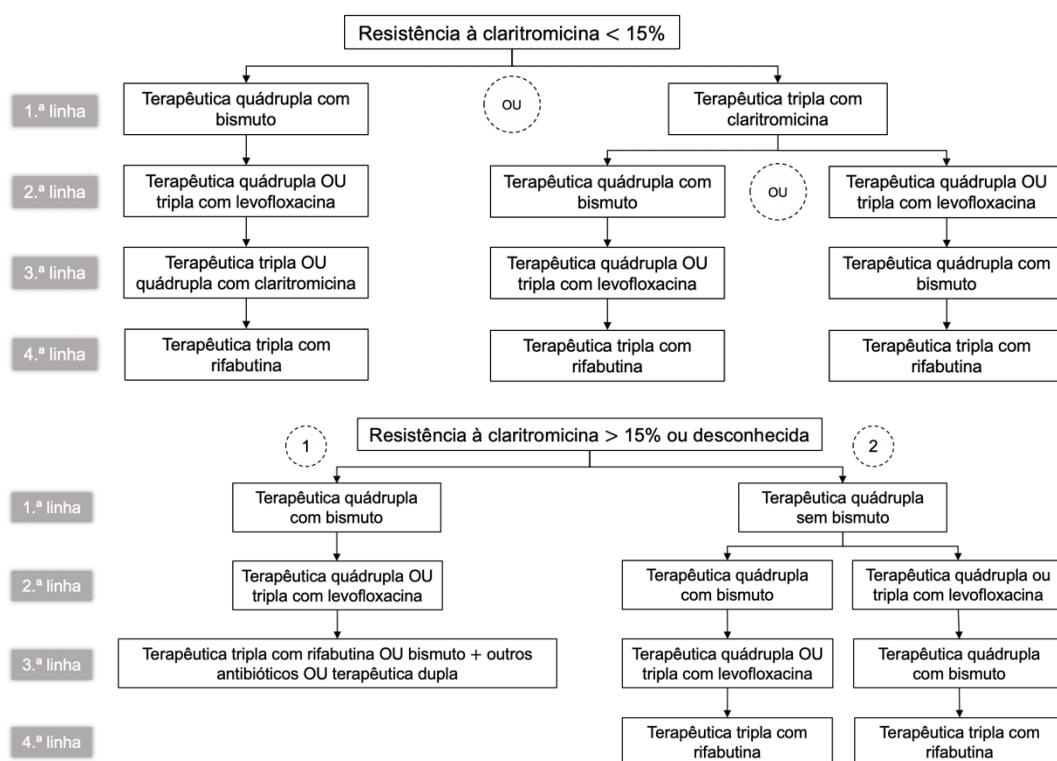


Figura 1 – Guidelines do Consenso de Maastricht IV/Florença (adaptado de ^[54]).

A terapêutica tripla contempla dois antibióticos, geralmente a amoxicilina e a claritromicina ou a levofloxacina, e um inibidor da bomba de prótons (IBP), como, por exemplo, esomeprazol.^[38, 54] A utilização de antibióticos de diferentes classes tem como objetivo proporcionar um modo de ação duplo e, para diminuir a secreção de ácido, aumentando a sua biodisponibilidade, e promover a cicatrização das úlceras, recorre-se a

um IBP (ou, em caso de contraindicação, a um bloqueador dos recetores de histamina H₂).^[44, 55]

A terapêutica quádrupla com bismuto é idêntica à anterior, visto que inclui dois antibióticos e um IBP, com a adição de sais de bismuto.^[54] Estes últimos são responsáveis pela inibição de várias enzimas do HP, tais como a urease, a fumarase, a álcool desidrogenase e a fosfolipase, exercendo, por isso, um efeito bactericida indireto.^[38] Em oposição, na terapêutica quádrupla sem bismuto, também denominada concomitante, são administrados três antibióticos – claritromicina, amoxicilina e metronidazol – e um IBP.^[54]

Por último, a amoxicilina e um IBP constituem a terapêutica dupla. Apesar de nesta abordagem serem utilizados apenas dois fármacos, estes são administrados em altas doses.^[38, 53, 54]

Findo o tratamento, novos exames devem ser realizados a fim de comprovar a sua eficácia. Em caso positivo, a probabilidade de, num ano, adquirir uma nova infeção é baixa (2 a 3%).^[39]

5. Obstáculos ao tratamento

A erradicação eficaz do HP enfrenta vários desafios, nomeadamente no que concerne ao aumento da resistência aos antibióticos, em grande parte devido ao seu uso crescente e irresponsável.^[53] Por outro lado, a seleção empírica da terapêutica medicamentosa, ao invés de baseada em testes de suscetibilidade, para além de possivelmente ineficaz, pode contribuir para o desenvolvimento de espécies resistentes.^[56] No que toca à claritromicina, a taxa de resistência mundial atingiu, na década de 2020, os 40%.^[57]

A tolerância do HP aos antibióticos envolve múltiplas frentes, incluindo mecanismos que, por um lado, diminuem a sua concentração intracelular – nomeadamente pela redução da permeabilidade da membrana externa ou pela expressão de bombas de efluxo – e que, por outro, impedem a ação do antibiótico propriamente dita – como, por exemplo, através da síntese de enzimas que promovem a sua inativação ou pela ocorrência de mutações no seu alvo.^[38, 41, 45, 58]

Por outro lado, na presença de antibióticos, as bactérias são submetidas a condições de *stress* tais, às quais respondem com a evolução da sua morfologia para um formato cocoide e com a formação de biofilmes. Estes últimos, para além de impedirem a penetração dos antibióticos, protegem as bactérias da ação do sistema imunitário do hospedeiro.^[42, 44, 56]

Por fim, algumas características das estratégias adotadas, como sejam a sua complexidade e longa duração (dez a catorze dias) bem como o elevado número de efeitos

adversos, entre os quais a disbiose da microbiota intestinal e as complicações que dela podem advir, contribuem para a fraca adesão do utente e, por conseguinte, para o insucesso da terapêutica.^[55, 53]

6. Novas abordagens

Face aos desafios apresentados anteriormente, torna-se imperativa a investigação de abordagens inovadoras, farmacológicas e não farmacológicas, de forma a aumentar a taxa de sucesso dos tratamentos.

6.1. Terapia personalizada

Os antibióticos desempenham um papel fulcral no tratamento do HP, pelo que o seu abandono, no contexto atual, não parece ser viável. Assim, a otimização do tratamento poderá passar não pela sua substituição por outras classes de fármacos, mas sim pela alteração do modo como são selecionados. Ao invés de serem escolhidos de forma empírica e generalizada, a avaliação da suscetibilidade das estirpes do paciente, obtidas através da colheita de tecido, permite adaptar a terapêutica ao indivíduo e, assim, reduzir significativamente a probabilidade de insucesso. A obtenção das culturas pode ser realizada através de múltiplas biópsias, cultivando e avaliando individualmente a suscetibilidade de cada uma, ou, alternativamente, a partir de uma única biópsia, procedendo ao isolamento e cultivo de várias colónias, seguidos da avaliação da respetiva suscetibilidade.^[44, 57]

No que concerne à suscetibilidade, esta pode ser avaliada por métodos fenotípicos e moleculares.

Nos métodos fenotípicos, avalia-se, através de técnicas de difusão e de diluição, o crescimento da bactéria na presença de antibióticos. Todavia, estes são, por noma, morosos, uma vez que a cultura do HP não é habitualmente realizada em ambiente hospitalar. Assim sendo, as biópsias são enviadas para centros de microbiologia especializados, onde se procede à cultura da bactéria em condições rigorosas. Para além disso, nem sempre os resultados obtidos refletem com exatidão o comportamento do agente patogénico *in vivo*, dificultando a sua aplicação direta na prática clínica.^[55, 57, 58]

Quanto aos métodos moleculares, estes permitem detetar a presença de mutações pontuais associadas à resistência aos antibióticos. Para além de altamente automatizados, fornecendo resultados precisos em apenas algumas horas, existe a possibilidade de utilizarem amostras fecais, onde o HP pode estar presente, evitando, assim, a realização de procedimentos invasivos, como uma biópsia. No entanto, estes métodos são

dispendiosos, requerem equipamentos especializados e apresentam um limite relativamente ao número de antibióticos para os quais conseguem identificar resistência, pelo que ainda não foram integrados na prática clínica diária.^[57, 58]

6.2. Bloqueadores de ácido competitivos com o potássio (P-CABs)

A erradicação do HP requer uma supressão eficaz e contínua da secreção de ácido ao nível do estômago.^[20] Embora os IBPs sejam amplamente utilizados neste sentido, apresentam algumas limitações, como um início de ação lento, sendo necessários três a cinco dias para se atingir o seu efeito máximo; uma variabilidade interindividual considerável, associada ao seu metabolismo hepático pela isoforma 2C19 do citocromo P450; uma menor potência, proporcionando uma supressão da acidez pouco duradoura.^[45, 49]

Assim sendo, a inclusão do vonoprazan, um fármaco com especial destaque entre os P-CABs, no tratamento da infeção pelo HP é, cada vez mais, uma opção a considerar. Ao contrário dos IBPs, os P-CABs são ativados de forma independente do pH, inibindo a secreção de ácido por intermédio da sua ligação reversível, em competição com os iões potássio, à H^+/K^+ -ATPase.^[60] Uma vez que possuem características que superam algumas das limitações dos IBPs – nomeadamente um início de ação mais rápido e um efeito mais potente e prolongado, mesmo na presença de alimentos –, os P-CABs são uma alternativa promissora.^[59, 60] Apesar de o vonoprazan já ter sido aprovado no Japão e nos Estados Unidos da América, a sua eficácia e segurança estão a ser avaliadas pela Agência Europeia do Medicamento, motivo pelo qual ainda não é comercializado na Europa.^[55, 61]

6.3. Fitoterapia

As propriedades terapêuticas de diversos compostos de origem vegetal têm vindo a ser exploradas como uma abordagem complementar para potenciar o tratamento da infeção pelo HP. Os seus efeitos são amplos, incluindo a inibição da expressão de enzimas essenciais – como a urease –, a inibição da adesão do HP às células epiteliais gástricas bem como da sua replicação, a regulação negativa da expressão dos fatores de virulência e a supressão do *stress* oxidativo associado à resposta inflamatória desencadeada pelo sistema imunológico do hospedeiro como mecanismo de defesa.^[39, 42]

Dentro da vasta gama de moléculas oferecida pelas plantas, os alcaloides mostram um grande potencial pois, graças à combinação dos seus efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes e antiapoptóticos, conferem um efeito gastroprotetor benéfico. A berberina e

a palmatina são exemplos de alcaloides extraídos de *Coptis chinensis* estudados neste contexto.^[39, 62]

Por outro lado, o arabinogalactano – um polissacarídeo extraído de *Ribes nigrum* L. – impede a ligação das adesinas aos recetores das células epiteliais gástricas, comprometendo, assim, a colonização inicial da mucosa pela bactéria.^[42]

Por fim, extratos de *Sambucus ebulus* mostraram ser inibidores eficazes da atividade da urease, devido à presença de flavonoides na sua composição.^[39, 63]

6.4. Probióticos

O consumo de probióticos – microrganismos vivos não patogénicos presentes naturalmente em alguns alimentos ou sob a forma de suplementos – está associado a inúmeros benefícios, como a promoção de um sistema digestivo equilibrado e do seu restabelecimento após a exposição a agressões externas (das quais a toma de antibióticos é um exemplo) através de mecanismos de imunomodulação. Deste modo, formulações probióticas contendo espécies de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Streptococcus* e a levedura *Saccharomyces boulardii* são frequentemente recomendadas no tratamento de vários distúrbios do foro gastrointestinal – não sendo a infeção pelo HP exceção.^[64]

Os probióticos parecem reprimir a sobrevivência do HP de múltiplas formas, nomeadamente através da manutenção da função protetora da mucosa gástrica, da síntese de substâncias antimicrobianas, da adesão competitiva e da modulação da resposta imune do hospedeiro, diminuindo a inflamação associada. Para além disso, suprimem a disbiose induzida pelos antibióticos, contribuindo para a restauração do equilíbrio da microbiota intestinal.^[39, 56]

Assim, o complemento dos regimes terapêuticos com probióticos poderá ser vantajoso, estando associado à menor incidência de efeitos adversos e a um número superior de casos bem sucedidos.^[64]

6.5. Nanotecnologia

No contexto do tratamento da infeção pelo HP, a nanotecnologia surge na tentativa de solucionar a instabilidade de alguns antibióticos no lúmen do estômago. Deste modo, o seu principal objetivo consiste no desenvolvimento de sistemas de entrega direcionados – entre os quais lipossomas de ácido linolénico, nanopartículas poliméricas à base de quitosano e de metais, como, por exemplo, o ouro, e nanomateriais de carbono. Dado que protegem os antibióticos da acidez estomacal, estes sistemas desenvolvidos à escala

nanométrica possibilitam a sua libertação controlada e o prolongamento da sua duração de ação, aumentando a sua eficácia terapêutica.^[38, 39, 42] Todavia, a distribuição destes sistemas *in vivo* bem como a sua biodegradabilidade são difíceis de prever, pelo que serão necessários mais estudos para comprovar a sua segurança.^[38]

6.6. Terapia bacteriofágica

Outra abordagem que poderá ser futuramente implementada no tratamento da infecção pelo HP é a inoculação de fagos. Constituindo um tipo de vírus particular, destacando-se pela sua especificidade para bactérias, os fagos utilizam a sua maquinaria celular para se replicarem, culminando na lise da célula bacteriana e na libertação de novos fagos, aptos para infetarem outras bactérias e completarem o seu ciclo lítico. Ao contrário dos antibióticos, estes não atingem os microrganismos da microbiota intestinal, o que se revela um forte ponto a seu favor. Contudo, são necessárias mais evidências da sua segurança.^[42, 56]

6.7. Vacina

Uma vacina eficaz contra o HP poderia não só reduzir a frequência da infecção, como também a gravidade das manifestações clínicas a esta associadas. Porém, a conceção de uma vacina é um processo complexo e até à sua aplicação na prática clínica podem decorrer vários anos. No que diz respeito à infecção pelo HP, as vacinas atualmente em desenvolvimento encontram-se em fases muito iniciais (ensaios pré-clínicos e de fase I) e mostram-se inconsistentes, produzindo respostas variáveis. Assim, ainda existe um longo caminho a percorrer até à formulação de uma vacina segura e eficaz contra a bactéria.^[39, 47]

6.8. Lactoferrina

Apesar de ser um metal essencial, o ferro está presente em concentrações ínfimas no organismo. A alteração dos seus níveis, acima ou abaixo do intervalo de referência, pode levar à ocorrência de várias complicações, pelo que estes, numa condição fisiológica saudável, são minuciosamente regulados – contexto no qual a lactoferrina desempenha um papel importante. Esta glicoproteína endógena, amplamente distribuída pelo organismo, está presente em vários tipos de secreções biológicas, entre as quais os fluidos gastrointestinais, sendo ainda produzida pelas células do sistema imunitário, mais concretamente pelos neutrófilos.^[65]

Dada a sua elevada afinidade para com o ferro (cerca de 260 vezes superior à da transferrina), estudos sugerem que a utilização de lactoferrina como adjuvante na resolução de múltiplas condições patológicas, nomeadamente a infeção pelo HP, terá potencial.^[65, 66] Através da quelatação de dois iões férricos por molécula, limitando, assim, a disponibilidade deste elemento considerado essencial, a lactoferrina compromete processos metabólicos vitais e, por conseguinte, a sobrevivência bacteriana.^[42, 65, 66] Para além disso, aliado aos seus efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios, a lactoferrina promove a síntese de anticorpos do tipo IgA e IgG2B, contribuindo para a resolução da infeção.^[66, 67]

7. Impacto da intervenção farmacêutica no sucesso da terapêutica

O farmacêutico, enquanto agente de saúde pública, pode contribuir de forma decisiva, a vários níveis, para a erradicação eficaz da infeção pelo HP. Dada a sua proximidade com o utente, o farmacêutico tem a capacidade de identificar sintomas sugestivos desta infeção e encaminhá-lo para uma consulta de especialidade. Para além disso, pode fornecer orientações importantes no âmbito do diagnóstico – por exemplo, caso o utente já se encontre a tomar um IBP, cabe ao farmacêutico recomendar a sua interrupção temporária, pois pode originar falsos negativos. No que diz respeito ao tratamento, devido à sua complexidade, é ainda capaz de dar suporte com vista à correta utilização dos medicamentos prescritos, mostrando-se sempre disponível para o esclarecimento de quaisquer dúvidas.

Para finalizar, considerando a complexidade e os múltiplos efeitos adversos inerentes aos esquemas terapêuticos atuais, o farmacêutico pode ainda participar na investigação e no desenvolvimento de novas abordagens farmacológicas que visem superar as suas limitações.

8. Conclusão

Atualmente, a erradicação do HP apresenta uma taxa de insucesso considerável, para a qual não só contribui o diagnóstico tardio, como também a falha dos regimes terapêuticos devida ao agravamento da resistência aos antibióticos. Uma vez que desta infeção podem advir complicações ainda mais graves, com perda de qualidade de vida, o farmacêutico desempenha um papel ativo na redução da sua prevalência, tanto ao nível do diagnóstico como do tratamento.

Ainda assim, é imperativa a procura de abordagens alternativas. Apesar de muitas delas se mostrem promissoras, a sua evidência é ainda pouco robusta, sendo necessário

aprofundar a sua investigação. Para além disso, com o conhecimento cada vez mais aprimorado acerca dos mecanismos de infeção do HP, parte da investigação futura poder-se-á dedicar à procura de compostos bioativos dirigidos a alvos críticos para a colonização bacteriana, como inibidores da urease e do movimento flagelar e agentes supressores da interação das adesinas com a mucosa, por exemplo.

Tema 2 – Uso *off-label* da tansulosina em mulheres com disfunção miccional

1. Introdução

A bexiga e a uretra, que constituem o trato urinário inferior, são responsáveis, respetivamente, pelo armazenamento e pela eliminação da urina.^[68] A ação conjunta destes órgãos, densamente innervados e vascularizados, permite o processo fisiológico da micção.^[69]

De acordo com a Sociedade Internacional de Continência, considera-se estar perante um caso de disfunção miccional quando taxas de fluxo urinário anormalmente lentas e/ou volumes residuais pós-miccionais (PVR) anormalmente elevados se refletem, de forma persistente, numa micção lenta e/ou incompleta.^[70]

Contudo, a abordagem clínica desta condição no género feminino carece de evidência científica de alto nível, nomeadamente devido à inexistência de critérios de avaliação uniformizados, podendo culminar na interpretação ambígua dos sintomas, e de opções de tratamento adequadas.^[71]

Para além da sua indicação principal, alguns fármacos podem ser prescritos noutros contextos, abrangendo subgrupos populacionais distintos e/ou esquemas posológicos não aprovados, prática comumente designada por utilização em regime *off-label*.^[72] A tansulosina, por exemplo, foi aprovada na União Europeia, por intermédio de um procedimento descentralizado, em 2009, para o tratamento da hiperplasia benigna da próstata.^[73, 74] No entanto, o potencial benefício do seu uso noutras patologias urológicas, entre as quais se inclui a disfunção miccional em mulheres – apesar da ausência de glândula prostática –, tem vindo a suscitar interesse.^[75]

Este tema surgiu no contexto do estágio em farmácia comunitária, quando uma utente, após apresentar uma prescrição de tansulosina, questionou a sua adequação uma vez que se trata de um medicamento habitualmente utilizado por indivíduos do sexo masculino. Posto isto, tomei a iniciativa de aprofundar o meu conhecimento nesta área bem como de refletir acerca do papel do farmacêutico neste contexto.

2. Disfunção miccional

2.1. Etiologia

A disfunção miccional está associada a diversas causas, incluindo distúrbios neurológicos, alterações anatómicas, obstrução do fluxo de urina, desequilíbrios

hormonais, infecções do trato urinário e o uso prolongado de determinadas classes de fármacos. Na Tabela 3 são apresentados alguns exemplos representativos de cada uma destas categorias.^[69]

Tabela 3 – Etiologia da disfunção miccional.

Etiologia	Exemplo
Neurológica	Dissinergia do esfíncter uretral e do detrusor
Anatômica	Prolapso dos órgãos pélvicos
Obstrutiva	Cálculos no trato urinário
Hormonal	Líquen plano vaginal
Infeciosa	Vulvovaginite
Farmacológica	Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

Relativamente à evolução clínica, a disfunção miccional pode apresentar-se de forma aguda, quando desencadeada por um evento precipitante, ou crônica, quando os sintomas persistem de forma prolongada no tempo. Neste caso, embora os sintomas sejam mais diversificados, são menos intensos e muitas vezes até impercetíveis, podendo a patologia ser diagnosticada inesperadamente.^[69]

2.2. Sintomas e fatores de risco

Tal como evidenciado na Tabela 4, os sintomas do trato urinário inferior (STUI) são pouco específicos e podem manifestar-se durante a fase de armazenamento ou de eliminação da urina bem como no período pós-miccional.^[71, 76]

Tabela 4 – Classificação dos STUI.

	Fase		
	Armazenamento	Eliminação	Após a micção
Sintomas	• Frequência urinária superior; • Urgência urinária; • Incontinência; • Noctúria; • Dor e desconforto.	• Hesitação e esforço para urinar; • Jato urinário fraco, irregular; • Esvaziamento incompleto.	• Tenesmo vesical; • Gotejamento.

Na população feminina, são vários os fatores que podem despoletar o aparecimento destes sintomas, tais como o envelhecimento – frequentemente associado à menopausa e à coexistência de várias patologias –, multiparidade e a prática de um estilo de vida pouco saudável, com o consumo excessivo de álcool e obesidade.^[76]

2.3. Diagnóstico

A disfunção miccional, sobretudo nas mulheres, é frequentemente desvalorizada, ficando o número de casos identificados aquém da sua prevalência real.^[69] A reduzida gravidade dos sintomas, por vezes atribuídos ao processo natural de envelhecimento, aliada à ausência de abertura para abordar questões do foro geniturinário, leva muitas pacientes a crer que são capazes de os gerir autonomamente.^[69]

No que diz respeito ao diagnóstico, atualmente não existe nenhuma orientação convencionada.^[77] Assim, pode ser solicitada a realização de:

- Uma avaliação física completa (a nível abdominal, vaginal, retal e neurológico);^[77, 78]
- Análises à urina ou urucultura;^[77, 79]
- Testes urodinâmicos não invasivos, onde estão incluídos o diário miccional, a urofluxometria e a determinação do PVR por ultrassom;^[78, 79]
- Testes urodinâmicos invasivos, nomeadamente estudos de fluxo-pressão e cistoscopia.^[68, 77, 79]

Para complementar estes exames, pode ainda recorrer-se à videocistografia e à eletromiografia do pavimento pélvico ou, mais especificamente, do esfíncter estriado.^[77]

Para além disso, o diagnóstico deve incluir uma anamnese completa e detalhada, focada não só no aparecimento e na evolução dos sintomas, bem como na avaliação do padrão de evacuação da paciente, no seu historial obstétrico e cirúrgico, na presença de comorbilidades e qual a sua medicação atual. Por fim, devem ser questionados outros fatores relevantes que possam ter contribuído para o desenvolvimento da patologia, como, por exemplo, a idade de continência e o aparecimento de complicações geniturinárias após o início da atividade sexual.^[71, 78] Os sintomas podem dever-se a múltiplas causas e abranger diferentes fases da micção, tornando o diagnóstico da disfunção miccional feminina altamente complexo e desafiante.^[77]

2.4. Tratamento

O tratamento desta patologia deve ser individualizado, centrando-se essencialmente na eliminação dos sintomas e no restabelecimento da função miccional fisiológica.^[69, 80] Caso não seja iniciado atempadamente ou devidamente realizado, pode evoluir para complicações clínicas mais graves, entre as quais infeções do trato urinário, nefrolitíase, refluxo vesicoureteral, hidronefrose e insuficiência renal.^[69]

As opções de tratamento são diversificadas e englobam desde alterações comportamentais – como a redução do consumo de bebidas que irritam a bexiga, em

oposição ao aumento do aporte de fibras, a manutenção de um peso saudável e a cessação tabágica – até à fisioterapia pélvica, autocateterismo intermitente e, nos casos em que se justifica, o recurso a um dispositivo de neuromodulação.^[68, 77, 79] Em relação às abordagens farmacológicas, estas incluem substâncias ativas como a oxibutinina, a tolterodina, o cloreto de trospio, a darifenacina, a solifenacina e a fesoterodina que, devido ao seu efeito antimuscarínico, promovem o relaxamento muscular da bexiga. Para além disso, podem ser utilizados fármacos com ação ao nível da sinalização adrenérgica, nomeadamente agonistas dos recetores β_3 , como o mirabegron, bem como antagonistas dos recetores α_1 , como a tansulosina.^[68, 78, 79, 81]

3. Antagonistas dos recetores adrenérgicos α_1

A sinalização adrenérgica mediada pelos recetores α_1 desempenha um papel importante em vários sistemas fisiológicos, nomeadamente no urinário. Após a ligação da adrenalina e da noradrenalina aos recetores adrenérgicos α_1 localizados na membrana celular, o acoplamento à proteína Gq conduz à ativação da fosfolipase C. Esta enzima, por sua vez, catalisa a hidrólise de fosfolípidos da membrana em fosfato de inositol e diacilglicerol, que promovem, respetivamente, a mobilização de cálcio do retículo sarcoplasmático e a ativação da proteína cinase C. A ação conjunta destes mensageiros secundários culmina na contração do músculo liso da uretra e do músculo detrusor e do colo da bexiga.^[78, 82, 83] Para além disso, é possível que ocorra a regulação positiva da expressão da interleuquina 6, uma citocina pró-inflamatória, bem como do transdutor de sinal e ativador da transcrição 3 (STAT3) e da glicoproteína 130.^[82]

No trato urinário, a sobreativação dos recetores adrenérgicos α_1 pode culminar em múltiplas alterações funcionais, nomeadamente hiperatividade da bexiga e obstrução vesical, manifestando-se sob a forma de diversos sintomas.^[84] Assim, o uso de antagonistas dos recetores adrenérgicos α_1 – prazosina, terazosina, doxazosina e tansulosina – poderá ser benéfico no tratamento de afeções urológicas, devido não só ao bloqueio da ativação dos recetores adrenérgicos α_1 , mas também aos seus potenciais efeitos anti-inflamatórios.^[78]

Embora esta classe de fármacos seja amplamente utilizada em urologia no âmbito do tratamento dos sintomas do trato urinário inferior, nomeadamente na hiperplasia benigna da próstata, as opções terapêuticas para a população feminina permanecem limitadas. Todavia, considerando que os recetores adrenérgicos α_1 estão presentes na uretra e na bexiga – órgãos comuns a ambos os géneros –, pensou-se que o efeito do seu bloqueio fosse independente dessa variável, o que fundamenta a hipótese do seu uso em mulheres com disfunção miccional.^[85]

4. Evidência científica acerca do uso de tansulosina em mulheres

4.1. Estudo 1 (2007)^[86, 87]

Neste estudo prospetivo e duplo cego, 140 mulheres com sintomas do trato urinário inferior, compreendidas entre os 27 e os 69 anos, foram aleatoriamente distribuídas por dois grupos – um que recebeu 0,2 miligramas de tansulosina por dia e o outro placebo, durante um mês.

Para a avaliação dos resultados, procedeu-se à comparação do IISP (Índice Internacional de Sintomas da Próstata) e do fluxo urinário médio e máximo ($Q_{\text{máx.}}$) entre os grupos, bem como ao registo de eventuais efeitos adversos. No que diz respeito às pontuações do IISP, verificou-se um decréscimo mais acentuado no grupo da tansulosina, sugerindo uma melhoria significativa dos sintomas. Paralelamente, observou-se ainda o aumento da taxa média de fluxo urinário neste grupo – indicativo de melhorias ao nível da micção –, apesar da ausência de alterações relevantes no $Q_{\text{máx.}}$. Relativamente aos efeitos adversos, apenas duas pacientes incluídas no grupo da tansulosina experienciaram tonturas e astenia.

Face aos resultados, a tansulosina foi segura e eficaz no tratamento dos sintomas do trato urinário inferior em mulheres.

4.2. Estudo 2 (2009)^[85, 87]

O presente estudo, de natureza prospetiva e sem grupo placebo, procurou aprofundar a hipótese da utilização da tansulosina no tratamento da disfunção miccional em mulheres. Para tal, foi administrada uma dose diária de 0,2 miligramas do fármaco a 106 pacientes, com idades compreendidas entre os 21 e os 80 anos, e sintomas diversificados, incluindo urgência e aumento da frequência miccional, noctúria, dor e desconforto abdominal, fluxo urinário reduzido e sensação de esvaziamento incompleto.

Após oito semanas, procurou-se quantificar a evolução de forma objetiva, determinando parâmetros como o número de micções, o $Q_{\text{máx.}}$ e o PVR, e subjetiva, nomeadamente através do IISP e do Questionário de Sintomas do Trato Urinário Inferior Feminino de Bristol, entre outros.

Para além de eficaz, a tansulosina demonstrou contribuir significativamente para a melhoria da qualidade de vida das pacientes, com efeitos adversos, como tonturas e fadiga, pouco frequentes.

4.3. Estudo 3 (2008)^[87, 88]

O estudo que se segue, de carácter prospetivo, longitudinal e não controlado por placebo, incluiu 63 mulheres com obstrução vesical, às quais foi administrada uma dose diária de 0,4 miligramas de tansulosina. Com o objetivo de aferir a eficácia do fármaco no contexto desta patologia, realizaram-se avaliações clínicas três e seis meses após a implementação da terapêutica.

De um modo geral, os sintomas da fase de eliminação – quer isolados, quer acompanhados por distúrbios de armazenamento ou infeções urinárias – diminuíram. Tal justifica-se pelo facto de o PVR ter diminuído, atingindo valores nulos em 25% das pacientes. Uma vez que o esvaziamento vesical foi mais completo, um menor volume de urina contendo microrganismos patogénicos permaneceu na bexiga após a micção, contribuindo para a redução da incidência de infeções urinárias.^[84] Adicionalmente, verificou-se ainda uma melhoria ao nível do $Q_{\text{máx}}$. Por fim, o efeito adverso mais frequente foi hipotensão, ainda que em apenas três pacientes.

Assim, a tansulosina mostrou ser bem tolerada e eficaz, constituindo uma potencial alternativa para a gestão clínica da obstrução vesical.

4.4. Estudo 4 (2010)^[89]

Tendo em conta que a disfunção miccional pode impactar profundamente o sono e, por conseguinte, a qualidade de vida e o desempenho das tarefas diárias, este estudo pretendeu avaliar de que modo a tansulosina, eliminando as perturbações do trato urinário inferior, nomeadamente a noctúria, poderia contribuir para um sono mais eficiente.

Inicialmente, as 350 participantes – com uma média de, aproximadamente, três micções por noite – preencheram o questionário da Escala do Sono do Medical Outcomes Study, aferindo-se ainda, no início e decorridas quatro semanas, o $Q_{\text{máx}}$, o PVR, as pontuações do IISP e a perceção de desconforto. Para além da melhoria estatisticamente significativa registada em todos os parâmetros – o que denota a eficácia da tansulosina –, a noctúria e as perturbações do sono também diminuíram de forma substancial.

Assim, estes resultados são sugestivos de que a tansulosina constitui uma alternativa no tratamento dos sintomas noturnos do trato urinário inferior, com um impacto positivo na qualidade do sono das mulheres.

4.5. Estudo 5 (2014)^[80]

No ramo da Urologia, o *biofeedback* é uma opção de tratamento comportamental e não invasiva que permite, por intermédio da colocação de elétrodos, a captação e

apresentação da atividade dos músculos do pavimento pélvico durante a micção. Através da realização de alguns exercícios práticos, com o auxílio dos sinais visuais obtidos, pretende-se que a paciente adquira progressivamente controlo sobre a componente involuntária da micção, visando a sua aplicação futura na ausência dos elétrodos.^[90, 91]

Posto isto, no estudo que se segue procurou-se avaliar o efeito de duas abordagens terapêuticas distintas – o recurso ao *biofeedback* e à tansulosina – em 128 mulheres com disfunção miccional e infeções urinárias recorrentes. As participantes foram aleatoriamente distribuídas por quatro grupos – o grupo um, apenas com o *biofeedback*; o grupo dois, ao qual, juntamente com o *biofeedback*, se administraram 0,4 miligramas de tansulosina por dia; o grupo três, somente com os 0,4 miligramas de tansulosina diários; por fim, o último grupo, sem qualquer intervenção.

Apesar de terem ocorrido melhorias em todos os grupos submetidos a um tratamento, os resultados mais expressivos foram alcançados no grupo 3, no qual se verificou uma redução particularmente significativa do PVR e da incidência de sintomas de armazenamento e de eliminação. Para além disso, a pressão detrusora média de abertura (registada no momento que precede a contração isovolumétrica inicial) e a pressão detrusora máxima (registada no pico do fluxo urinário), assim como a pressão exercida ao nível da uretra para evitar a perda involuntária de urina foram significativamente menores no grupo 3 – resultados estes sugestivos de uma evolução positiva da função miccional.^[92, 93, 94] Por outro lado, a incidência de infeções do trato urinário diminuiu igualmente de forma significativa. Por fim, o volume médio de urina eliminada por micção, a duração média do fluxo urinário e a taxa média de fluxo urinário aumentaram.

Considerando que a capacidade de relaxamento voluntário da musculatura do pavimento pélvico – adquirida através do *biofeedback* – é capaz de reduzir a pressão uretral em cerca de 15% relativamente à posição de repouso, esta técnica poderá contribuir para a melhoria dos sintomas de armazenamento, o que justifica os resultados obtidos^[92]

Deste modo, a associação do *biofeedback* à terapêutica farmacológica com tansulosina constitui uma abordagem promissora, mostrando-se segura e eficaz no tratamento de mulheres com disfunção miccional e infeções urinárias recorrentes.

5. Escolha da tansulosina no tratamento da disfunção miccional feminina

Apesar de existirem várias moléculas com atividade antagonista nos recetores adrenérgicos α_1 , a tansulosina é a mais frequentemente estudada e usada na prática clínica no contexto da disfunção miccional em mulheres. Tal como será abordado de seguida, esta escolha deve-se principalmente à sua maior seletividade para o trato urinário

inferior, verificando-se, assim, uma menor probabilidade de ocorrerem efeitos adversos a nível cardiovascular.

Os subtipos de recetores adrenérgicos $\alpha 1$ com maior expressão na bexiga e na uretra de ambos os géneros são, respetivamente, o $\alpha 1A$ e o $\alpha 1D$. Em contrapartida, o subtipo $\alpha 1B$ localiza-se maioritariamente ao nível dos vasos sanguíneos.^[82, 84] Tal como evidenciado na Tabela 5, a seletividade dos antagonistas dos recetores adrenérgicos $\alpha 1$ é variável.^[84]

Tabela 5 – Seletividade dos antagonistas dos recetores adrenérgicos $\alpha 1$ (adaptado de ^[84]).

Fármaco	Seletividade
Prazosina	$\alpha 1A = \alpha 1B = \alpha 1D$
Terazosina	$\alpha 1B = \alpha 1D = \alpha 1A$
Doxazosina	$\alpha 1A = \alpha 1D = \alpha 1B$
Tansulosina	$\alpha 1A > \alpha 1D \gg \alpha 1B$

Através da análise da Tabela 5, verifica-se que a tansulosina apresenta uma seletividade superior para os subtipos de recetores predominantes no trato urinário inferior.^[84] Assim, considerando o seu perfil urosseletivo que se destaca face aos restantes fármacos da classe, a tansulosina parece ser a opção mais adequada para o tratamento de sintomas do trato urinário inferior em mulheres, com menor risco de vasodilatação e dos efeitos adversos associados, como tonturas e hipotensão ortostática.^[84, 87]

Em síntese, a Figura 2 ilustra a atividade farmacológica da tansulosina, cujo menor risco cardiovascular associado justifica a sua escolha em mulheres com disfunção miccional.

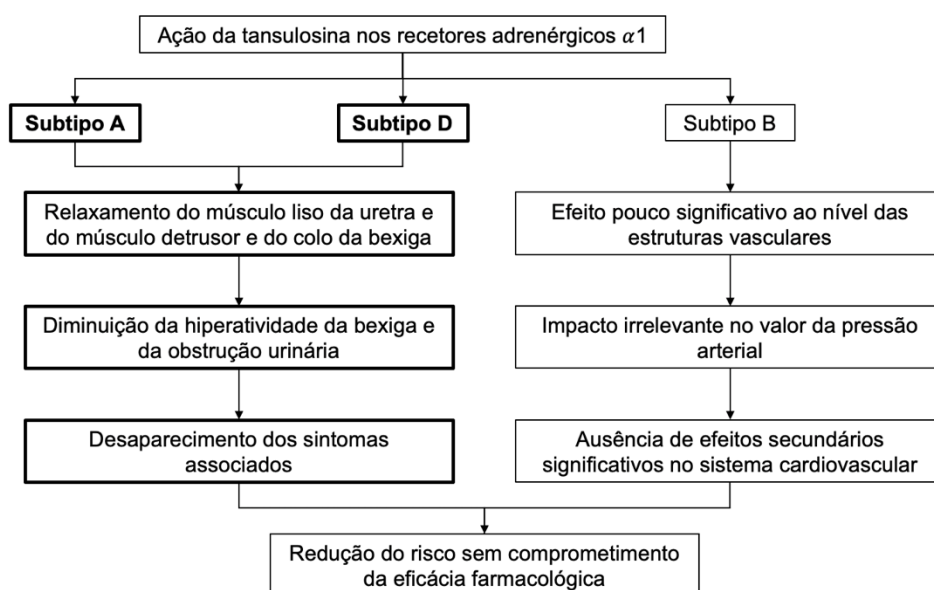


Figura 2 – Mecanismo de ação da tansulosina (adaptado de ^[84]).

Porém, apesar do potencial terapêutico da tansulosina, são necessários estudos adicionais que superem as várias limitações dos ensaios clínicos realizados até então. Primeiramente, muitos dos estudos incluíram um número de participantes relativamente reduzido e decorreram segundo um modelo aberto – isto é, sem placebo – e durante um curto período de tempo. No entanto, visto que o efeito placebo pode interferir consideravelmente nos resultados, sobretudo quando a avaliação da melhoria dos sintomas é subjetiva (como é o caso), este não deve ser menosprezado. Assim, serão necessários ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo com maior duração.^[89]

Por outro lado, a dose de tansulosina administrada difere entre 0,2 e 0,4 miligramas por dia, consoante o estudo. Tal variação deve-se ao facto de nos Estados Unidos da América, à semelhança da Europa, a dose aprovada para o tratamento da hiperplasia benigna da próstata ser de 0,4 miligramas, ao passo que no continente asiático é de apenas 0,2 miligramas. Por conseguinte, esta divergência limita a comparação dos resultados entre os estudos.

6. Contributo do farmacêutico no uso *off-label* da tansulosina

Tratando-se de um fármaco habitualmente indicado para o tratamento do aumento benigno da próstata – patologia esta inerente à população masculina –, o uso *off-label* da tansulosina em mulheres é ainda pouco conhecido, o que poderá suscitar algumas dúvidas.

Perante este cenário, o farmacêutico deve começar por averiguar os motivos da sua utilização bem como questionar eventuais problemas de saúde e a medicação concomitante, visando a identificação de possíveis causas da disfunção miccional. Antes da dispensa, o farmacêutico, enquanto profissional de saúde especialista em medicamentos, dispõe das competências necessárias para avaliar os riscos e os benefícios do uso *off-label* da tansulosina em cada utente, devendo contactar o médico prescritor em caso de contraindicações ou de interações medicamentosas graves. Para além disso, é da sua responsabilidade conferir o esquema posológico e assegurar a correta dispensação do medicamento, instruindo a utente para que os objetivos da intervenção farmacológica sejam alcançados.

Nas dispensações subsequentes, o farmacêutico deve procurar acompanhar o uso da tansulosina através de questões simples relativas à sua efetividade e à ocorrência de efeitos adversos, reencaminhando a utente para o seu médico, se necessário. Por fim, desempenhando um papel ativo no âmbito da farmacovigilância, o farmacêutico deve ainda proceder ao registo e à comunicação de quaisquer efeitos adversos até então desconhecidos à autoridade competente.

7. Conclusão

Por diversos motivos, a disfunção miccional feminina tende a ser subdiagnosticada. As suas causas, bem como o quadro sintomatológico, são variados e prejudicam consideravelmente a qualidade de vida das mulheres. Na ausência de um diagnóstico preciso acompanhado da implementação de uma terapêutica adequada, esta condição pode ter repercussões negativas na saúde da utente, conduzindo ao desenvolvimento de complicações futuras.

Tendo em conta que a ativação exacerbada dos recetores adrenérgicos $\alpha 1$ ao nível do trato urinário inferior pode contribuir para o aparecimento dos sintomas, investigou-se a utilização da tansulosina em mulheres, apesar da ausência de próstata, devido à sua urosseletividade. Contudo, são necessários mais estudos para que, à semelhança do que acontece no género masculino, este fármaco seja definido como a primeira linha terapêutica.

No que concerne ao farmacêutico, este desempenha um papel fundamental no processo de utilização *off-label* da tansulosina. Numa fase inicial, compete-lhe averiguar a necessidade e a adequação do tratamento bem como verificar se o medicamento foi prescrito com a posologia correta. Posteriormente, é da sua responsabilidade avaliar a eficácia e a segurança da terapêutica, assumindo um papel ativo na transmissão de novos efeitos adversos ao Infarmed.

Conclusão global

Ao longo dos últimos cinco anos, adquiri conhecimentos em diversas áreas das Ciências Farmacêuticas, através de um plano de estudos completo e cuidadosamente estruturado com o objetivo de preparar os estudantes para a prática profissional. Este percurso não só nos capacita para a integração nas farmácias comunitárias – saída profissional mais comum –, mas também nos serviços farmacêuticos hospitalares, na indústria farmacêutica, alimentar e cosmética, nas ciências forenses, nas análises clínicas e, ainda, na investigação. O estágio, que corresponde à última unidade curricular do curso, permitiu-me experienciar, durante seis meses, duas destas realidades.

Apesar das aulas laboratoriais, que me permitiram aplicar, numa primeira instância, os fundamentos teóricos adquiridos, no decorrer do estágio tive a oportunidade de os colocar em prática em contextos reais, assumindo a responsabilidade pelo bem-estar dos utentes. Sendo o profissional de saúde de referência na resolução de situações ligeiras, o farmacêutico desempenha um papel essencial não só no que diz respeito ao aconselhamento e à dispensação clínica de medicamentos, mas também na educação para a saúde – nomeadamente através da promoção do uso racional dos medicamentos e da recomendação das medidas não farmacológicas que achar pertinentes – tendo em vista a melhoria da saúde da população.

Para além disso, o conhecimento científico abrangente do farmacêutico, associado à sua capacidade de o aplicar no contexto clínico e às suas competências técnicas, reforça a importância da sua integração nas equipas multidisciplinares de saúde, onde o seu contributo tem ganho cada vez mais destaque.

Findo este ciclo, a aquisição e a atualização do conhecimento devem ser contínuas, pois só assim será possível honrar e exercer a profissão farmacêutica de forma competente e responsável, contribuindo ativamente para a melhoria da saúde e da qualidade de vida, bem como para o progresso da comunidade nas mais diversas áreas.

Bibliografia

- [1] The International Agency For Research On Cancer (IARC). Global Cancer Observatory. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/en>. Acedido a 5 de fevereiro de 2025;
- [2] Liga Portuguesa Contra o Cancro. Cancro da Próstata. Disponível em: <https://www.ligacontracancro.pt/cancro-da-prostata/>. Acedido a 5 de fevereiro de 2025;
- [3] Desai, Kunal, et al. "Hormonal Therapy for Prostate Cancer". Endocrine Reviews. 2021, 42 (3). <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab002>;
- [4] Gomez-Veiga F, Szmulewitz RZ, Holzbeierlein J, Azad AA, Iguchi T, Villers A, et al. Clinical Outcomes of Enzalutamide in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer in Patients Aged <75 and ≥75 Years: ARCHES Post Hoc Analysis. Eur Urol Oncol 2024;7:860–9. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2023.11.012>;
- [5] Hirsch, I.H. Endocrinologia reprodutiva masculina. Manuais MSD, Edição para Profissionais, 2021. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/distúrbios-geniturinários/endocrinologia-reprodutiva-masculina-e-distúrbios-relacionados/endocrinologia-reprodutiva-masculina>. Acedido a 12 de fevereiro de 2025;
- [6] IPO Lisboa. Cancro da próstata. Disponível em: <https://www.ipolisboa.min-saude.pt/sobre-o-cancro/alguns-tipos-de-cancro/cancro-da-prostata/>. Acedido a 12 de fevereiro de 2025;
- [7] Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Enzalutamida. Disponível em: <https://www.infarmed.pt>. Acedido a 15 de fevereiro de 2025;
- [8] Drugbank. Enzalutamide. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB08899>, acedido a 15 de fevereiro de 2025;
- [9] Saiman, Y. Visão geral da função biliar. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/distúrbios-hepáticos-e-biliares/distúrbios-da-ves%C3%ADcula-biliar-e-ductos-biliares/visão-geral-da-função-biliar>. Acedido a 25 de fevereiro de 2025;
- [10] Sanjel B, Shim WS. Recent advances in understanding the molecular mechanisms of cholestatic pruritus: A review. Biochim Biophys Acta – Mol Basis Dis 2020;1866:165958. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165958>;
- [11] Tveter KM, Mezhibovsky E, Wu Y, Roopchand DE. Bile acid metabolism and signaling: Emerging pharmacological targets of dietary polyphenols. Pharmacol Ther 2023;248:108457. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108457>;
- [12] Poland JC, Flynn CR. Bile acids, their receptors, and the gut microbiota. Physiology 2021;36:235–45. <https://doi.org/10.1152/PHYSIOL.00028.2020>;

- [13] Heřmánková E, Žák A, Poláková L, Hobzová R, Hromádka R, Širc J. Polymeric bile acid sequestrants: Review of design, in vitro binding activities, and hypocholesterolemic effects. *Eur J Med Chem* 2018;144:300–17. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.015>;
- [14] Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Colestiramina. Disponível em: <https://www.infarmed.pt>. Acedido a 28 de fevereiro de 2025;
- [15] Drugs.com. Cholestyramine Interactions. Disponível em: <https://www.drugs.com/drug-interactions/cholestyramine.html>. Acedido a 28 de fevereiro de 2025;
- [16] National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. About Medication Errors, 2024. Disponível em: <http://www.nccmerp.org/about-medication-errors>. Acedido a 28 de fevereiro de 2025;
- [17] Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Amiodarona. Disponível em: <https://www.infarmed.pt>. Acedido a 1 de março de 2025;
- [18] Kowalska J, Rok J, Rzepka Z, Wrześniok D. Drug-induced photosensitivity – from light and chemistry to biological reactions and clinical symptoms. *Pharmaceuticals* 2021;14. <https://doi.org/10.3390/ph14080723>;
- [19] Tønnesen HH. Formulation and stability testing of photolabile drugs. *Int J Pharm* 2001;225:1–14. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(01\)00746-3](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(01)00746-3);
- [20] Verhoeven JW. Glossary of terms used in photochemistry (IUPAC Reconunendations 1996). *Pure Appl Chem* 1996;68:2223–86. <https://doi.org/10.1351/pac199668122223>;
- [21] Ahmad I, Ahmed S, Anwar Z, Sheraz MA, Sikorski M. Photostability and Photostabilization of Drugs and Drug Products. *Int J Photoenergy* 2016;2016. <https://doi.org/10.1155/2016/8135608>;
- [22] ICH Harmonised Tripartite Guideline. Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products 1996:1–12;
- [23] Ministério da Saúde. "Decreto-Lei n.º 95/2004". *Diário da República* n.º 95/2004, Série I-A de 2004-04-22, páginas 2439–2441. <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/95-2004-223251>;
- [24] Ministério da Saúde. "Decreto-Lei n.º 176/2006". *Diário da República* n.º 167/2006, Série I de 2006-08-30, páginas 6297–6383. <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/176-2006-540387>;
- [25] Ministérios da Economia e da Saúde. "Portaria n.º 769/2004". *Diário da República* n.º 153/2004, Série I-B de 2004-07-01, páginas 4016–4017. <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/769-2004-517633>;
- [26] Cabeças T. Doença Hemorroidária. *E Publicação CIM* 2023:25–34. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim_e_publicacoes_doenca_hemorroidaria_1002742527646f4b458a93f.pdf. Acedido a 29 de maio de 2025;

- [27] Mihai DP, Seremet OC, Nitulescu G, Ivopol M, Sevastre AS, Negres S, et al. Evaluation of natural extracts in animal models of pain and inflammation for a potential therapy of hemorrhoidal disease. *Sci Pharm* 2019;87:1–12. <https://doi.org/10.3390/scipharm87020014>;
- [28] Walter Bushnell Healthcare Foundation. The Role of Diosmin in Hemorrhoids Management. *Bush Beats* 2018, 4 (1). <https://wbhf.walterbushnell.com/publications/bush-beats/item/387-the-role-of-diosmin-in-hemorrhoids-management>;
- [29] Mustafa S, Akbar M, Khan MA, Sunita K, Parveen S, Pawar JS, et al. Plant metabolite diosmin as the therapeutic agent in human diseases. *Curr Res Pharmacol Drug Discov* 2022;3:100122. <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2022.100122>;
- [30] Gravina AG, Pellegrino R, Facchiano A, Palladino G, Loguercio C, Federico A. Evaluation of the Efficacy and Safety of a Compound of Micronized Flavonoids in Combination With Vitamin C and Extracts of *Centella asiatica*, *Vaccinium myrtillus*, and *Vitis vinifera* for the Reduction of Hemorrhoidal Symptoms in Patients With Grade II and III Hemorrhoidal Disease: A Retrospective Real-Life Study. *Front Pharmacol* 2021;12:1–9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.773320>;
- [31] Daflon®. Para que serve e como tomar, 2023. Disponível em: <https://www.daflon.pt/como-tomar/>. Acedido a 31 de maio de 2025;
- [32] IDF. Diabetes around the World in 2025. Disponível em: <https://diabetesatlas.org>. Acedido a 5 de junho de 2025;
- [33] Ferreira, M. L. Novo medicamento injectável contra a obesidade já chegou a Portugal, 2024. Disponível em: <https://www.publico.pt/2024/11/26/sociedade/noticia/novo-medicamento-injectavel-obesidade-ja-chegou-portugal-2112879>. Acedido a 5 de junho de 2025;
- [34] Krook A, Mulder H. Incretins: turning the venom into the antidote. *Diabetologia* 2023;66:1762–4. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05987-4>;
- [35] Drucker DJ, Holst JJ. The expanding incretin universe: from basic biology to clinical translation. *Diabetologia* 2023;66:1765–79. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05906-7>;
- [36] Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Tirzepatida. Disponível em: <https://www.infarmed.pt>. Acedido a 5 de junho de 2025;
- [37] World Health Organization. Diabetes, 2025. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1. Acedido a 5 de junho de 2025;
- [38] Sun Q, Yuan C, Zhou S, Lu J, Zeng M, Cai X, et al. *Helicobacter pylori* infection: a dynamic process from diagnosis to treatment. *Front Cell Infect Microbiol* 2023;13:1257817. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1257817>;

- [39] Yi M, Chen S, Yi X, Zhang F, Zhou X, Zeng M, et al. Helicobacter pylori infection process: from the molecular world to clinical treatment. *Front Microbiol* 2025;16:1–17. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1541140>;
- [40] European Observatory on Health Systems and Policies. Learning From Progress Addressing Cancer in Europe (OBS-PACE) 2025. Disponível em: <https://eurohealthobservatory.who.int/monitors/pace/case-studies/pace/pace-portugal-2025/portugal-pilot-for-population-based-gastric-cancer-screening>. Acedido a 3 de maio de 2025;
- [41] Ansari S, Yamaoka Y. Helicobacter pylori Infection, Its Laboratory Diagnosis, and Antimicrobial Resistance: a Perspective of Clinical Relevance. *Clin Microbiol Rev* 2022;35:1–55. <https://doi.org/10.1128/cmr.00258-21>;
- [42] Liu M, Gao H, Miao J, Zhang Z, Zheng L, Li F, et al. Helicobacter pylori infection in humans and phytotherapy, probiotics, and emerging therapeutic interventions: a review. *Front Microbiol* 2023;14:1–21. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1330029>;
- [43] De Brito BB, Da Silva FAF, Soares AS, Pereira VA, Cordeiro Santos ML, Sampaio MM, et al. Pathogenesis and clinical management of Helicobacter pylori gastric infection. *World J Gastroenterol* 2019;25:5578–89. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i37.5578>;
- [44] Ali A, AlHussaini KI. Helicobacter pylori: A Contemporary Perspective on Pathogenesis, Diagnosis and Treatment Strategies. *Microorganisms* 2024;12. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12010222>;
- [45] Moss SF, Shah SC, Tan MC, El-Serag HB. Evolving Concepts in Helicobacter pylori Management. *Gastroenterology* 2024;166:267–83. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.09.047>;
- [46] World Health Organization. List of Classifications – IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans 2024. <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications>;
- [47] Elbehiry A, Marzouk E, Aldubaib M, Abalkhail A, Anagreyah S, Anajirih N, et al. Helicobacter pylori Infection: Current Status and Future Prospects on Diagnostic, Therapeutic and Control Challenges. *Antibiotics* 2023;12. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020191>;
- [48] Leitão JH. Microbial Virulence Factors. *Int J Mol Sci* 2020;21;
- [49] Tran SC, Bryant KN, Cover TL. The Helicobacter pylori cag pathogenicity island as a determinant of gastric cancer risk. *Gut Microbes* 2024;16:1–22. <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2314201>;
- [50] Berlamont H, De Witte C, De Bruyckere S, Fox JG, Backert S, Smet A, et al. Differentiation of gastric helicobacter species using maldi-tof mass spectrometry. *Pathogens* 2021;10:1–15. <https://doi.org/10.3390/pathogens10030366>;

- [51] Zhang W, Qu H, Wu X, Shi J, Wang X. Rapid, sensitive, and user-friendly detection of *Pseudomonas aeruginosa* using the RPA/CRISPR/Cas12a system. *BMC Infect Dis* 2024;24:1–9. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09348-3>;
- [52] Noh CK, Lee GH, Park JW, Roh J, Han JH, Lee E, et al. Diagnostic accuracy of “sweeping” method compared to conventional sampling in rapid urease test for *Helicobacter pylori* detection in atrophic mucosa. *Sci Rep* 2020;10:1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75528-1>;
- [53] Suzuki S, Kusano C, Horii T, Ichijima R, Ikehara H. The Ideal *Helicobacter pylori* Treatment for the Present and the Future. *Digestion* 2022;103:62–8. <https://doi.org/10.1159/000519413>;
- [54] Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut* 2022;71:1724–62. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745>;
- [55] Shirley M. Vonoprazan: A Review in *Helicobacter pylori* Infection. *Drugs* 2024;84:319–27. <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01991-5>;
- [56] Hasanuzzaman M, Bang CS, Gong EJ. Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori*: Mechanisms and Clinical Implications. *J Korean Med Sci* 2024;39:8–10. <https://doi.org/10.3346/jkms.2024.39.e44>;
- [57] Medakina I, Tsapkova L, Polyakova V, Nikolaev S, Yanova T, Dekhnich N, et al. *Helicobacter pylori* Antibiotic Resistance: Molecular Basis and Diagnostic Methods. *Int J Mol Sci* 2023;24. <https://doi.org/10.3390/ijms24119433>;
- [58] Ishibashi F, Suzuki S, Nagai M, Mochida K, Morishita T. Optimizing *Helicobacter pylori* Treatment: An Updated Review of Empirical and Susceptibility Test-Based Treatments. *Gut Liver* 2023;17:684–97. <https://doi.org/10.5009/gnl220429>;
- [59] V LP, Satya D, Varma P, Yekula P, Estheru G, M KR, et al. A Comprehensive Review on Novel Potassium Competitive Acid Blocker Vonoprazan in the Treatment of Gastrointestinal Disorders 2024. <https://doi.org/10.69613/bdw8s462>;
- [60] Madhuri M, Kshirsagar B, Mohan RS, M KR, Praful MM. Vonoprazan vs proton pump inhibitors: A comparative review of efficacy, safety and cost effectiveness in peptic ulcer, GERD, H. Pylori infection 2024;11:3430–8;
- [61] European Medicines Agency. Medicines 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>;
- [62] Guo X, Zhao X, Lu X, Zhao L, Zeng Q, Chen F, et al. A deep learning-driven discovery of berberine derivatives as novel antibacterial against multidrug-resistant *Helicobacter pylori*. *Signal Transduct Target Ther* 2024;9. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01895-0>;

- [63] Jabbari M, Daneshfard B, Emtiazy M, Khiveh A, Hashempur MH. Biological Effects and Clinical Applications of Dwarf Elder (*Sambucus ebulus* L): A Review. *J Evidence-Based Complement Altern Med* 2017;22:996–1001. <https://doi.org/10.1177/2156587217701322>;
- [64] Pinto CS, Alves P, Frasco J. Efeito dos probióticos na erradicação do *Helicobacter pylori*: uma revisão baseada na evidência. *Rev Port Clínica Geral* 2019;35:392–400. <https://doi.org/10.32385/rpmgf.v35i5.12291>;
- [65] Kowalczyk P, Kaczyńska K, Kleczkowska P, Bukowska-oško I, Kramkowski K, Sulejczak D. The Lactoferrin Phenomenon – A Miracle Molecule. *Molecules* 2022;27:1–16. <https://doi.org/10.3390/molecules27092941>;
- [66] Imoto I, Yasuma T, D'Alessandro-Gabazza CN, Oka S, Misaki M, Horiki N, et al. Antimicrobial Effects of Lactoferrin against *Helicobacter pylori* Infection. *Pathogens* 2023;12. <https://doi.org/10.3390/pathogens12040599>;
- [66] Ni S, Yuan Y, Kuang Y, Li X. Iron Metabolism and Immune Regulation. *Front Immunol* 2022;13:1–11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.816282>;
- [68] UCSF Department of Urology. Female Voiding Dysfunction. Disponível em: <https://urology.ucsf.edu/patient-care/adult-non-cancer/female-urology/female-voiding-dysfunction>. Acedido a 7 de junho de 2025;
- [69] Leslie SW, Rawla P, Dougherty JM. Female Urinary Retention. PubMed 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538497/>;
- [70] Haylen BT, Maher CF, Barber MD, Camargo S, Dandolu V, Digesu A, et al. An International Urogynecological Association (IUGA) / International Continence Society (ICS) Joint Report on the Terminology for Female Pelvic Organ Prolapse (POP). *Neurourol Urodyn* 2016;35:137–68. <https://doi.org/10.1002/nau>;
- [71] Sinha S, Yang CC, Arlandis S, Goldman HB. Female voiding dysfunction: A review of clinical presentation, urodynamic diagnosis and management. *Continence* 2023;6:100578. <https://doi.org/10.1016/j.cont.2023.100578>;
- [72] European Medicines Agency (EMA). Off-label use, 2025. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary-terms/label-use>. Acedido a 7 de junho de 2025;
- [73] Infarmed. Resumo das Características do Medicamento: Tamsulosina. Disponível em: <https://www.infarmed.pt>. Acedido a 8 de junho de 2025;
- [74] Centrafarm B V. Water voor injecties CF, solvent for parenteral use. PUBLIC ASSESSMENT REPORT of the Medicines Evaluation Board in the Netherlands 2012:1–7;
- [75] Laxman Prabhu GG, Prajapati H, Chaturvedi A, Dave N, Jain AB. Tamsulosin in urology: beyond benign prostatic hyperplasia. *Drugs Ther Perspect* 2019;35:181–4. <https://doi.org/10.1007/s40267-019-00611-1>;

- [76] Tahra A, Bayrak Ö, Dmochowski R. The Epidemiology and Population-Based Studies of Women with Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review. *Turkish J Urol* 2022;48:155–65. <https://doi.org/10.5152/tud.2022.21325>;
- [77] Abdel Raheem A, Madersbacher H. Voiding dysfunction in women: How to manage it correctly. *Arab J Urol* 2013;11:319–30. <https://doi.org/10.1016/j.aju.2013.07.005>;
- [78] Nikpoor P, Karmakar D, Dwyer P. Female Voiding Dysfunction: a Practical Approach to Diagnosis and Treatment. *Curr Obstet Gynecol Rep* 2018;7:74–83. <https://doi.org/10.1007/s13669-018-0238-2>;
- [79] Cleveland Clinic. Non-Neurogenic Voiding Dysfunction: Causes & Symptoms. Disponível em: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/16394-non-neurogenic-voiding-dysfunction>. Acedido a 12 de junho de 2025;
- [80] Minardi D, Pellegrinelli F, Conti A, Fontana D, Mattia M, Milanese G, et al. α 1-Blockers for the treatment of recurrent urinary tract infections in women with dysfunctional voiding: A prospective randomized study. *Int J Urol* 2015;22:115–21. <https://doi.org/10.1111/iju.12601>;
- [81] Saint John's Cancer Institute Voiding Dysfunction Causes, Symptoms, and Prognosis. Disponível em: <https://www.saintjohnscancer.org/urology/conditions/voiding-dysfunction/>. Acedido a 12 de junho de 2025;
- [82] Archer M, Dogra N, Dovey Z, Ganta T, Jang HS, Khusid JA, et al. Role of α - and β -adrenergic signaling in phenotypic targeting: significance in benign and malignant urologic disease. *Cell Commun Signal* 2021;19:1–21. <https://doi.org/10.1186/s12964-021-00755-6>;
- [83] Kaykı-Mutlu G, Papazisi O, Palmen M, Jan Danser AH, Michel MC, Arioglu-Inan E. Cardiac and vascular α 1-adrenoceptors in congestive heart failure: A systematic review. *Cells* 2020;9:1–23. <https://doi.org/10.3390/cells9112412>;
- [84] Maladkar M, Tekchandani C, Save N. Tamsulosin for the treatment of Voiding Dysfunction in Women – A Review. *Rev Artic Indian Pract Q* 2018;71:34;
- [85] Lee KS, Han DH, Lee YS, Choo MS, Yoo TK, Park HJ, et al. Efficacy and safety of tamsulosin for the treatment of non-neurogenic voiding dysfunction in females: A 8-week prospective study. *J Korean Med Sci* 2010;25:117–22. <https://doi.org/10.3346/jkms.2010.25.1.117>;
- [86] Pummangura N, Kochakarn W. Efficacy of tamsulosin in the treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS) in women. *Asian J Surg* 2007;30:131–7. [https://doi.org/10.1016/S1015-9584\(09\)60146-9](https://doi.org/10.1016/S1015-9584(09)60146-9);
- [87] Boyd K, Hilas O. α -Adrenergic Blockers for the Treatment of Lower-Urinary-Tract Symptoms and Dysfunction in Women. *Ann Pharmacother* 2014;48:711–22. <https://doi.org/10.1177/1060028014524174>;

- [88] Costantini E, Lazzeri M, Bini V, Zucchi A, Fioretti F, Frumenzio E, et al. Open-label, longitudinal study of tamsulosin for functional bladder outlet obstruction in women. *Urol Int* 2009;83:311–5. <https://doi.org/10.1159/000241674>;
- [89] Ryu SB, Kim S, Hwang E. UP-1.26: The role of alpha 1(A) Adrenoceptor antagonist tamsulosin for the treatment of patients with lower urinary tract symptoms in women: the effect of nocturia and sleep quality. *UROLOGY* 76 (Supplement 3A), 2010. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.07.159>;
- [90] Advanced Urology. Biofeedback: What is it, and how can it help control overactive bladders?, 2022. Disponível em: <https://www.advancedurology.com/blog/biofeedback-what-is-it-and-how-can-it-help-control-overactive-bladders>. Acedido a 15 de junho de 2025;
- [91] Erdeve B, Moraloğlu S. Effectiveness of urotherapy and biofeedback treatment in dysfunctional voiding and factors affecting success. *J Pediatr Urol* 2025. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2025.06.006>;
- [92] Pipitone F, Sadeghi Z, DeLancey JOL. Urethral function and failure: A review of current knowledge of urethral closure mechanisms, how they vary, and how they are affected by life events. *Neurourol Urodyn* 2021;40:1869–79. <https://doi.org/10.1002/nau.24760>;
- [93] ICS. ICS Glossary 2025: Detrusor opening pressure (cm H₂O) – pressure flow studies. Disponível em: <https://www.ics.org/glossary/investigation/detrusoropeningpressurecmh2opressureflowstu>. Acedido a 19 de junho de 2025;
- [94] ICS. ICS Glossary 2025: Detrusor pressure at maximum flow (P_{det}-Q_{max} – unit: cm H₂O). Disponível em: <https://www.ics.org/glossary/investigation/detrusorpressureatmaximumflowpdetqmaxunitcmh2o>. Acedido a 19 de junho de 2025.



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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