



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Samuel José Lopes da Silva

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Samuel José Lopes da Silva

Opća Bolnica Pula

janeiro a abril de 2025

Farmácia Confiança

maio a agosto de 2025

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

Orientador: Professora Doutora Helena Carmo
Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Lara Selovin
Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Raquel Freitas

setembro de 2025

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 29 de setembro de 2025

Samuel José Lopes da Silva

Resumo

O estágio curricular corresponde à última etapa do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e à primeira interação dos estudantes com a profissão farmacêutica, quer numa vertente de farmácia comunitária, quer no âmbito de uma farmácia hospitalar. Em ambas as componentes do estágio, os estudantes colocam em prática e aprofundam os conhecimentos adquiridos ao longo do curso e aprendem novos conceitos e aspetos essenciais à sua preparação para a vida profissional.

O meu estágio curricular em farmácia hospitalar decorreu entre janeiro e abril, no âmbito do programa Erasmus+, no Opća Bolnica Pula, um hospital situado na cidade de Pula, na Croácia. Ao longo da minha estadia no hospital geral de Pula, preparei inúmeras formulações manipuladas e medicamentos citotóxicos e biológicos, destinados a doentes oncológicos, observei os procedimentos necessários à dispensa de medicamentos de acesso restrito, como os psicotrópicos, entre outras tarefas realizadas. Como tal, algumas destas tarefas foram descritas neste relatório, nas atividades “Preparação de solução isotónica de efedrina a 1,0%, utilizando o cloreto de sódio como isotonzante”, “Dispensa de *spray* nasal de escetamina para o tratamento da depressão resistente a outras opções de tratamento” e “Preparação e dispensa de uma solução para perfusão de trastuzumab emtansina para o tratamento do cancro da mama HER2+ precoce”.

A componente de farmácia comunitária do meu estágio curricular foi realizada na Farmácia Confiança de Ermesinde, entre os dias 14 de maio e 14 de agosto. Entre as funções desempenhadas em termos de *backoffice*, fundamentais para o bom funcionamento da farmácia, destaquei a recolha de produtos retirados do mercado na atividade “Recolha de mercado de produtos cosméticos que continham o filtro solar homosalate e não cumpriam os requisitos aplicáveis”. Por outro lado, realcei duas atividades relacionadas com o atendimento ao público, a dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde e o aconselhamento farmacêutico: “Intervenção farmacêutica em situações clínicas ligeiras: importância e exemplo prático” e “Vacinação oral para prevenção da febre tifoide”.

Este relatório inclui ainda dois temas de desenvolvimento, mais pormenorizados do ponto de vista científico e relacionados com duas condições muito frequentes na farmácia comunitária. Os temas escolhidos foram “Abordagens farmacológicas para o tratamento da perturbação de hiperatividade com défice de atenção” e “Uso da pregabalina e da gabapentina no tratamento da dor neuropática associada ao herpes zoster e à neuralgia pós-herpética”. Em ambos os temas descrevi brevemente os mecanismos fisiopatológicos e as consequências das patologias e detalhei os mecanismos de ação, características farmacocinéticas, formulações aprovadas e efeitos adversos dos fármacos mencionados. Apresentei, ainda, alguns dados sobre a eficácia e segurança dessas opções farmacológicas.

Agradecimentos

Terminado o meu estágio curricular, não podia deixar de agradecer a todas as pessoas que me ajudaram e contribuíram para a minha aprendizagem e evolução, não só nos 6 meses de estágio, mas também ao longo de todo o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas que, após 5 anos, estou prestes a finalizar.

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e aos seus professores, endereço um agradecimento geral por criarem um ambiente acolhedor, mas também desafiante, que exigiu uma grande capacidade de adaptação, resiliência e empenho da minha parte. Foram vários os professores que deixaram a sua marca no meu percurso, por todo o apoio prestado e pela experiência e conhecimentos transmitidos das mais diversas formas. Gostaria de agradecer ao Professor Doutor João Prior, por ter acreditado nas minhas capacidades desde o primeiro ano e pela oportunidade que me concedeu de realizar alguns trabalhos no laboratório de Química Aplicada, algo que ampliou o meu interesse pelo trabalho laboratorial e pela investigação. Quero também expressar a minha gratidão para com a Professora Doutora Helena Carmo, que tão bem me orientou ao longo do meu estágio, pela paciência com todas as minhas dúvidas e questões, pelas sugestões valiosas e, sobretudo, pela disponibilidade constante para me ajudar a melhorar o meu trabalho.

Às minhas colegas do laboratório, à equipa de futsal da faculdade, às pessoas da Missão País e aos meus colegas de curso, agradeço pelo impacto que tiveram no meu trajeto universitário até ao momento, quer na investigação, quer nas atividades extracurriculares, quer nas tarefas curriculares.

À minha família, especialmente aos meus pais, Célia e Fernando, agradeço imenso por me garantirem tudo o que precisei para estudar nesta área que tanto gosto, por me ensinarem a trabalhar arduamente para atingir os meus objetivos e por me apoiarem sempre ao longo destes anos. Não deve ter sido fácil lidar com a minha ansiedade, falta de sono e frustração nas épocas de exames, frequências, trabalhos e exames laboratoriais, portanto, agradeço-vos por isso também.

À Mariana, a minha cara-metade, que conheci ao longo desta caminhada, agradeço profundamente por todo o apoio e motivação que me transmitiste quando as coisas correram menos bem e por todo o entusiasmo que demonstraste quando as coisas correram da melhor forma. Percorrer e ultrapassar esta etapa com sucesso, ao teu lado, foi muito especial e, sem ti, não sei se seria capaz de o fazer.

Aos meus amigos do colégio, que me acompanham, aturam e animam há muito tempo, agradeço imenso por todo o apoio e pelos momentos simples e felizes que continuamos a viver e que me foram alegrando e motivando ao longo deste período.

Às novas amizades que a Faculdade de Farmácia me proporcionou, nos últimos 5 anos, e que se tornaram especiais, quero agradecer por todos os momentos partilhados ao longo deste percurso, alguns mais difíceis, mas claramente superados pelos momentos felizes e memoráveis.

À equipa da farmácia do Opća Bolnica Pula, o meu grande *hvala*, não só por nos ensinarem tudo sobre o funcionamento de uma farmácia hospitalar, como também por nos acolherem e nos fazerem sentir em casa, mesmo que estivéssemos num país totalmente desconhecido.

À Joana, à Almeida e à Mariana, muito obrigado por me terem convencido a embarcar na aventura de Erasmus convosco pois, graças a vocês, vivi 3 meses verdadeiramente memoráveis e repletos de locais e pessoas inesquecíveis.

Finalmente, o meu grande obrigado à Farmácia Confiança de Ermesinde e a toda a sua equipa, por fecharem esta etapa com chave de ouro e me mostrarem a importância da farmácia comunitária. Foi um prazer aprender e trabalhar com este grupo de profissionais dedicadas e sempre empenhadas em ajudar os seus utentes da melhor forma possível.

A todos, o meu mais sincero obrigado, por terem acreditado em mim, por me terem ajudado a confiar nas minhas capacidades e a concluir esta caminhada difícil, mas extremamente enriquecedora e recheada de momentos felizes.

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo.....	iv
Agradecimentos	v
Índice geral	vii
Índice de Figuras	x
Índice de Tabelas.....	x
Índice de Anexos	x
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	xi

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

1

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1

1-Contextualização do estágio curricular.....

1

2-Cronograma e sua explicação

2

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

4

Atividade 1: Preparação de solução isotónica de efedrina a 1,0%, utilizando o cloreto de sódio como isotonizante

4

Atividade 2: Dispensa de *spray* nasal de escetamina para o tratamento da depressão resistente a outras opções de tratamento.....

6

Atividade 3: Preparação e dispensa de uma solução para perfusão de trastuzumab emtansina para o tratamento do cancro da mama HER2+ precoce

9

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

11

1-Contextualização do estágio curricular.....

11

2-Cronograma e sua explicação

12

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

14

Atividade 1: Recolha de mercado de produtos cosméticos que continham o filtro solar homosalate e não cumpriam os requisitos aplicáveis

14

Atividade 2: Intervenção farmacêutica em situações clínicas ligeiras: importância e exemplo prático	16
Atividade 3: Vacinação oral para prevenção da febre tifoide.....	18

Parte 2. Temas de desenvolvimento..... 21

Tema 1 – Abordagens farmacológicas para o tratamento da perturbação de hiperatividade com déficit de atenção 21

1. Introdução	21
2. Fisiopatologia da PHDA	22
3. Tratamento da PHDA	23
3.1. Estimulantes: metilfenidato e anfetaminas	23
3.2. Não estimulantes	26
3.2.1. Atomoxetina	26
3.2.2. Viloxazina	27
3.2.3. Agonistas dos recetores adrenérgicos $\alpha 2$: guanfacina e clonidina	28
3.3. Outros	29
3.4. Eficácia e Segurança.....	29
4. Conclusão	30

Tema 2 – Uso da pregabalina e da gabapentina no tratamento da dor neuropática associada ao herpes zoster e à neuralgia pós-herpética..... 31

1. Introdução	31
2. Fisiopatologia	33
3. Tratamento farmacológico: gabapentinoides.....	34
3.1. Propriedades farmacocinéticas e formulações aprovadas	35
3.2. Mecanismo de ação	36
3.3. Efeitos adversos, sintomas de abstinência e potencial de abuso.....	38
3.4. Evidência científica sobre a eficácia e segurança dos gabapentinoides	39

4. Conclusão	40
Conclusão global	41
Bibliografia	42
Anexos	51
Anexo 1. Método e cálculos utilizados para determinar as quantidades de NaCl e efedrina necessárias para preparar uma solução isotónica de efedrina a 1,0%	51
Anexo 2. Esquema representativo de alguns efeitos farmacodinâmicos da cetamina (e da escetamina), que explicam a sua ação antidepressiva	52
Anexo 3. Modo de preparação da solução para perfusão de trastuzumab emtansina	54
Anexo 4. Formações realizadas ao longo do estágio em farmácia comunitária	56
Anexo 5. Fármacos aprovados pela EMA ou FDA para o tratamento da PHDA	57

Índice de Figuras

Figura 1. Estruturas químicas do neurotransmissor GABA e dos fármacos gabapentina e pregabalina	34
Figura 2. Possíveis mecanismos de ação da cetamina (e da escetamina)	52

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio no Opća Bolnica Pula.....	2
Tabela 2 – Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio na Farmácia Confiança.	12
Tabela 3 – Formações a que assisti durante o meu estágio na Farmácia Confiança de Ermesinde.	56
Tabela 4 – Fármacos aprovados pela EMA e FDA para o tratamento da PHDA	57

Índice de Anexos

Anexo 1. Método e cálculos utilizados para determinar as quantidades de NaCl e efedrina necessárias para preparar uma solução isotónica de efedrina a 1,0%	51
Anexo 2. Esquema representativo de alguns efeitos farmacodinâmicos da cetamina (e da escetamina), que explicam a sua ação antidepressiva	52
Anexo 3. Modo de preparação da solução para perfusão de trastuzumab emtansina	54
Anexo 4. Formações realizadas ao longo do estágio em farmácia comunitária	56
Anexo 5. Fármacos aprovados pela EMA ou FDA para o tratamento da PHDA	57

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

5-HT – serotonina, do inglês *5-hydroxytryptamine*

AMPA – recetor do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico, do inglês *α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor*

AVC – acidente vascular cerebral

BDNF – fator neurotrófico derivado do cérebro, do inglês *brain-derived neurotrophic factor*

CCSC – Comité Científico da Segurança dos Consumidores

CYP2D6 – isoforma 2D6 (família 2, subfamília D, membro 6) do citocromo P450, do inglês *cytochrome P450 2D6*

CYP3A4 – isoforma 3A4 (família 3, subfamília A, membro 4) do citocromo P450, do inglês *cytochrome P450 3A4*

DAT – transportador de dopamina, do inglês *dopamine transporter*

eEF2 – fator de elongação 2 eucariótico, do inglês *eukaryotic elongation factor 2*

EMA – Agência Europeia do Medicamento, do inglês *European Medicines Agency*

FDA – *Food and Drug Administration*

GABA – ácido gama-aminobutírico, do inglês *gamma-aminobutyric acid*

HER2 – recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano, do inglês *human epidermal growth factor receptor 2*

IGF-1 – fator de crescimento semelhante à Insulina tipo 1, do inglês *insuline-like growth factor 1*

LAT1 – transportador 1 de aminoácidos do tipo L, do inglês *L-type amino acid transporter 1*

MAO – monoamina oxidase

MAPK – via da proteína cinase ativada por mitogénio, do inglês *mitogen-activated protein kinase pathway*

MNSRM – medicamentos não sujeitos a receita médica

MSRM – medicamentos sujeitos a receita médica

mTORC1 – complexo 1 do alvo mecanístico da rapamicina, do inglês *mechanistic target of rapamycin complex 1*

NAT – transportador de noradrenalina, do inglês *noradrenaline transporter*

NMDAR – recetor N-metil-D-aspartato, do inglês *N-methyl-D-aspartate receptor*

PHDA – perturbação de hiperatividade com défice de atenção

PI3K/AKT – via da fosfatidilinositol 3-cinase/proteína cinase B, do inglês *phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B pathway*

SERT – transportador de serotonina, do inglês *serotonin transporter*

SNC – sistema nervoso central

SNRI – inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina, do inglês *serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors*

SSRI – inibidores seletivos da recaptação da serotonina, do inglês *selective serotonin reuptake inhibitors*

TAAR1 – recetor associado a aminas vestigiais 1, do inglês *trace amine-associated receptor 1*

TCV – vacina conjugada contra a febre tifoide, do inglês *typhoid conjugate vaccine*

T-DM1 – trastuzumab emtansina

UDP – uridina-difosfato, do inglês *uridine diphosphate*

UV – ultravioleta

Vi-CPS – vacina capsular polissacarídica Vi, do inglês *Vi capsular polysaccharide vaccine*

VMAT2 – transportador vesicular de monoaminas 2, do inglês *vesicular monoamine transporter 2*

VZV – vírus varicela-zoster, do inglês *varicella-zoster virus*

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1-Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular em farmácia hospitalar decorreu entre janeiro e abril, no âmbito do programa Erasmus+, no Opća Bolnica Pula, um hospital situado no coração da cidade de Pula, no noroeste da Croácia. Este é o principal centro hospitalar da região da Ístria, permitindo a prestação de cuidados de saúde aos milhares de habitantes e turistas de toda a península, sobretudo de Pula. Atualmente, o hospital conta com 432 camas e 1364 funcionários, distribuídos por numerosos serviços e departamentos, tais como os de doenças infecciosas, medicina interna, neurologia, psiquiatria, pediatria, cirurgia, ginecologia e obstetrícia, entre outros. Em 2024, o Opća Bolnica Pula registou mais de 3,5 milhões de serviços prestados, perto de 1 milhão de pacientes, entre os quais 17357 foram pacientes hospitalizados e, ainda, 6362 procedimentos cirúrgicos.

O departamento de farmácia hospitalar desempenha diversas atividades essenciais para o funcionamento desta unidade de saúde, encontrando-se em contacto permanente com os restantes serviços do hospital. É responsável pela preparação de desinfetantes e de inúmeros medicamentos manipulados, como soluções, suspensões, xaropes, cápsulas, pós farmacêuticos, pomadas e cremes, pela requisição, receção e armazenamento de medicamentos, desinfetantes e dispositivos médicos e pela sua distribuição por todo o hospital, de acordo com os pedidos e necessidades dos diferentes departamentos. Todas estas funções, assim como a constante colaboração e comunicação com as várias áreas do hospital, possibilitam a maximização da qualidade dos serviços prestados aos pacientes.

A farmácia do hospital situa-se no piso térreo e possui 1 laboratório, 3 armazéns, 1 área administrativa e 1 zona dedicada aos medicamentos citotóxicos e biológicos. No laboratório, realizam-se as preparações magistrais e galénicas e acondicionam-se alguns reagentes. Na zona administrativa, decorre a receção e o processamento de encomendas. Um dos armazéns destina-se ao aprovisionamento de produtos inflamáveis, outro é usado para o acondicionamento de medicamentos no frigorífico, de suplementos alimentares e, ainda, de medicamentos psicotrópicos, encerrados num armário próprio e o armazém de maiores dimensões armazena os restantes medicamentos e dispositivos médicos. Por fim, a área dedicada aos medicamentos citotóxicos e biológicos inclui uma sala com 2 isoladores onde é efetuada a sua preparação e 3 salas de apoio, onde se armazenam os reagentes, medicamentos e materiais necessários a essa preparação e onde o pessoal autorizado se equipa adequadamente.

A equipa é constituída por 3 farmacêuticas, 7 técnicas de farmácia e 3 auxiliares.

2-Cronograma e sua explicação

A tabela 1 resume e organiza cronologicamente as atividades desenvolvidas no âmbito do meu estágio na farmácia do Opća Bolnica Pula.

Tabela 1 – Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio no Opća Bolnica Pula.

Atividade	janeiro	fevereiro	março	abril
Receção e verificação de encomendas				
Armazenamento de medicamentos, dispositivos médicos, desinfetantes e outros produtos de uso hospitalar				
Resposta a pedidos dos diversos departamentos do hospital				
Preparação de formulações manipuladas e farmácia galénica				
Observação da dispensa de psicotrópicos, antibióticos de última linha de tratamento e de uso exclusivo hospitalar e medicamentos oncológicos				
Preparação de medicamentos oncológicos				

Ao longo de todo o período do estágio, participei na receção e verificação de encomendas, assim como no armazenamento dos medicamentos, dispositivos médicos, desinfetantes e restantes produtos de uso hospitalar recebidos. A verificação inclui a contagem dos medicamentos e outros produtos, a sua introdução no sistema informático do hospital, através da leitura dos respetivos códigos QR ou de barras e a averiguação do prazo de validade. Os medicamentos que apresentem uma validade inferior a 6 meses são assinalados, de modo a evitar que os prazos de validade sejam ultrapassados. Em seguida, os produtos são acondicionados nos armazéns correspondentes.

No armazém da farmácia, são recebidos os pedidos dos diferentes departamentos do hospital, na forma de listas que incluem o nome do departamento, os medicamentos e outros produtos necessários, a quantidade requisitada e a quantidade que deve ser disponibilizada pela farmácia. Outros pedidos requerem uma verificação mais rigorosa por parte do farmacêutico, no caso de incluírem psicotrópicos e estupefacientes, que estão encerrados num armário a que apenas os farmacêuticos têm acesso, ou medicamentos biológicos e citotóxicos, ou antibióticos de última linha e de uso exclusivo hospitalar. Estes são antibióticos que, ao longo do tempo, foram sendo substituídos por opções mais recentes e caindo em desuso, como consequência dos seus extensos

efeitos adversos. Contudo, devido ao crescimento exponencial das resistências aos antibióticos mais utilizados, aqueles que foram caindo em desuso tornaram-se, em muitos casos, a última alternativa no combate a microrganismos multirresistentes. Deste modo, nestes casos, torna-se necessário que o médico e o farmacêutico responsáveis avaliem se a necessidade da utilização deste tipo de antibióticos se sobrepõe aos riscos inerentes aos seus efeitos adversos e autorizem a sua dispensa. No último mês de estágio tive a oportunidade de observar mais atentamente a verificação e dispensa deste tipo de medicamentos.

Durante o período em que estagiei na farmácia hospitalar, observei e realizei a preparação de inúmeras formulações manipuladas, magistrais e galénicas, seguindo protocolos baseados em procedimentos internos e em farmacopeias. Todo o trabalho no laboratório desta farmácia hospitalar é registado no manual do laboratório e realizado tendo em conta os cuidados e normas necessárias para garantir a máxima qualidade das preparações e, consequentemente, a máxima segurança para os doentes. Os preparados obtidos são etiquetados e acondicionados em local adequado, mediante o tipo de preparação. As etiquetas possuem uma cor associada ao uso tópico (cor vermelha) ou oral (cor branca), o nome do hospital, o nome do medicamento, um número que permite a sua identificação, a dose do fármaco e quantidade do produto, a data de preparação e o prazo de validade.

Finalmente, nas últimas semanas do meu estágio, foi-me concedida a oportunidade de colaborar na preparação e dispensa de medicamentos citotóxicos e biológicos, destinados a doentes oncológicos. A preparação é efetuada numa sala especializada que inclui dois isoladores. Cada um possui um esterilizador para esterilizar todo o material e medicamentos que entram no isolador e um sistema de precisão baseado numa balança embutida e um computador, o que permite um trabalho rigoroso e controlado e a maximização da segurança e da qualidade dos medicamentos preparados. No ecrã, são exibidas não só as listas de medicamentos que devem ser preparados, após a aprovação por parte do médico e do farmacêutico responsáveis, mas também todos os passos necessários à execução da preparação. Finalizado o procedimento, os medicamentos são acondicionados e etiquetados, apresentando o nome do paciente e do medicamento, a dose e a data de preparação, sendo transportados, posteriormente, no interior de cápsulas, através de um sistema de tubos, para o departamento a que se destinam.

A observação e participação em atividades tão diversas, em contacto permanente com os técnicos, farmacêuticos e outros profissionais de saúde dos diferentes departamentos, permitiu-me entender melhor o funcionamento e a organização de uma farmácia hospitalar. Adquiri e consolidei conhecimentos e competências, tanto no que diz respeito a todo o processo de preparação de medicamentos e outros produtos de uso hospitalar, como no que se refere à coordenação e validação de tarefas, o que será uma enorme mais-valia para o meu futuro enquanto farmacêutico.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Preparação de solução isotónica de efedrina a 1,0%, utilizando o cloreto de sódio como isotonzante

Ao longo da minha estadia no hospital geral de Pula, preparei soluções isotónicas de efedrina para administração nasal, em gotas, e alívio da congestão nasal, uma vez que a farmácia recebia pedidos frequentes deste tipo de preparação.

A congestão nasal é uma das manifestações mais habituais e incomodativas de condições que afetam o trato respiratório superior e que causam vasodilatação, elevação do fluxo sanguíneo e da permeabilidade vascular, inflamação das mucosas nasais ou dos seios perinasais, edema, aumento das secreções ou problemas anatómicos e estruturais. Alguns exemplos dessas condições são a rinite, sinusite, rinossinusite, gripe, constipação, asma, otite, desvio do septo nasal ou polipose nasal. A congestão está associada a outros sintomas como rinorreia, perda de olfato e paladar, tosse, sensação de pressão excessiva e dor na face e na cabeça, prejudicando amplamente o sono, o humor, a capacidade de trabalho, a aprendizagem, o desenvolvimento e, de forma geral, a qualidade de vida dos indivíduos afetados ¹⁻³.

Os descongestionantes nasais são aminas simpaticomiméticas agonistas seletivas ou não seletivas dos recetores adrenérgicos. A efedrina, a pseudoefedrina e a fenilefrina são descongestionantes nasais derivados da β -feniletilamina, agonistas não seletivos dos recetores adrenérgicos, enquanto a oximetazolina, a nafazolina e a xilometazolina derivam da imidazolina e são agonistas seletivos dos recetores α , sobretudo α_2 ³.

A efedrina e a pseudoefedrina foram as moléculas pioneiras no combate à congestão nasal. São agonistas diretos dos recetores adrenérgicos α e β e também atuam indiretamente nestes recetores, pois aumentam os níveis de noradrenalina na fenda sináptica, por redução da sua recaptção e por estimulação da sua libertação a partir das vesículas dos neurónios pré-sinápticos. A ativação dos recetores α_1 provoca a constrição de vénulas pós-capilares, por ação da proteína G e da fosfolipase C, da formação de trifosfato de inositol e de diacilglicerol, da libertação de iões de cálcio armazenados e da consequente ativação e fosforilação de enzimas. A ativação dos recetores α_2 provoca a constrição de arteríolas pré-capilares. Assim, a vasoconstrição a nível nasal reduz o volume de sangue e de fluido extracelular e o edema nas mucosas nasal e perinasal, assim como a produção de muco, descongestionando as vias aéreas e facilitando o fluxo de ar ³⁻⁵.

A efedrina e a fenilefrina podem ser incluídas em formulações orais ou nasais, a pseudoefedrina existe apenas em medicamentos orais e os derivados da imidazolina são administrados por via nasal. Geralmente, a administração local dos descongestionantes nasais, na forma de *spray* ou

gotas, permite a absorção do fármaco no trato respiratório superior, uma disposição maior e mais uniforme do fármaco no alvo, uma ação mais rápida e potente e uma menor incidência de efeitos adversos sistêmicos. Por outro lado, o risco de indução de rinite medicamentosa, resultante do efeito *rebound*, aumenta consideravelmente com a administração nasal dos descongestionantes, sobretudo se o tratamento for prolongado. Uma solução nasal de efedrina combate a congestão nasal mais precoce e eficazmente, mas durante menos tempo, do que medicamentos orais contendo pseudoefedrina, enquanto *sprays* nasais contendo descongestionantes derivados da imidazolina beneficiam de uma ação mais duradoura e com menos efeitos indesejáveis. Para além da congestão *rebound* despoletada por um uso prolongado, as principais reações adversas associadas aos descongestionantes nasais, nomeadamente a efedrina, são a dependência, hipertensão, arritmia, cardiomiopatia e, em casos mais graves, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) e perturbações neurológicas ^{3, 6-8}.

Normalmente, as preparações aquosas para administração nasal são isotónicas para minimizar alterações de volume nas células locais, desconforto e dor, podendo conter um isotonzante em quantidade necessária para garantir a isotonia da preparação ⁹. Na farmácia do hospital de Pula, preparei soluções isotónicas de efedrina, utilizando o cloreto de sódio (NaCl) como isotonzante e um método descrito na Farmacopeia Jugoslava IV ¹⁰ e detalhado no anexo 1 para calcular a quantidade devida de NaCl. Deste modo, usei a fórmula

$$x = \frac{9 \times v}{10^3} - A \times a$$

para o cálculo da quantidade x (g) de NaCl necessária para preparar um volume v (mL) de solução isotónica de uma determinada substância, sendo A o equivalente em NaCl do composto (quantidade, em g, de NaCl que provoca o mesmo abaixamento crioscópico que 1 g desse composto, quando dissolvido no mesmo volume de água) e a a quantidade (g) de substância que permite preparar essa solução isotónica com uma determinada concentração. A efedrina e o NaCl foram pesados, misturados e dissolvidos em água e a solução obtida foi acondicionada, à temperatura ambiente, em recipientes de vidro devidamente fechados e etiquetados.

Pode assim concluir-se que os descongestionantes nasais são dotados de uma grande eficiência, contudo, produzem efeitos indesejáveis que geram grande preocupação, nomeadamente a toxicidade cardíaca e neurológica e a rinite medicamentosa. Deste modo, estes vasoconstritores devem ser altamente regulados, usados em doses baixas, evitados em crianças e aplicados, no máximo, 4 vezes por dia e durante 1 semana. Atualmente, em Portugal e ao contrário do que observei no Opća Bolnica Pula, as preparações nasais contendo derivados da imidazolina são as mais utilizadas para o alívio da congestão nasal, tendo em conta a sua ação mais prolongada e a menor incidência de reações adversas, em relação às que contêm efedrina. Por outro lado, no que

diz respeito às formulações orais, a pseudoefedrina e a fenilefrina surgem em combinação com outros fármacos ^{3, 6, 8}.

Atividade 2: Dispensa de *spray* nasal de escetamina para o tratamento da depressão resistente a outras opções de tratamento

No decorrer do meu estágio curricular no Opća Bolnica Pula, iniciou-se, no hospital, a dispensa de um *spray* nasal de escetamina, comercializado com o nome Spravato, destinado ao combate à perturbação depressiva major resistente ao tratamento.

A depressão é considerada pela Organização Mundial de Saúde como a doença que mais contribui para a incapacidade e para os suicídios. As suas consequências, ao nível da saúde, do trabalho e das relações interpessoais dos indivíduos, são tanto mais graves quanto maior for a severidade dos episódios depressivos e a sua resistência aos tratamentos ¹¹. Frequentemente, as primeiras opções de tratamento farmacológico, como os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (SSRI), os inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (SNRI) ou os antidepressivos tricíclicos, são ineficazes. A Agência Europeia do Medicamento (EMA) e a *Food and Drug Administration* (FDA) classificam esta doença como depressão resistente ao tratamento quando há ausência de resposta a duas ou mais opções de tratamento com antidepressivos, na dose e duração adequadas, e com adesão à terapêutica por parte do doente. Esta condição, que afeta cerca de 30% dos indivíduos com depressão, pode ser combatida através de várias estratégias, como a otimização da dose ou a extensão do tratamento com antidepressivos de primeira linha, como os SSRIs, os SNRIs ou os antidepressivos tricíclicos, a substituição ou associação de tratamentos, o uso de antipsicóticos de 2ª geração, a neuroestimulação, a psicoterapia ou a utilização de cetamina ou escetamina ¹²⁻¹⁵.

A escetamina é o enantiómero S da mistura racémica cetamina, sendo que ambas apresentam uma ação antidepressiva duradoura e com início rápido. Atravessam facilmente a barreira hematoencefálica e ligam-se ao recetor N-metil-D-aspartato (NMDAR), exercendo um antagonismo não competitivo e não seletivo sobre este recetor glutamatérgico ionotrópico, o que poderá explicar os seus efeitos antidepressivos. Por um lado, a inibição dos NMDAR pós-sinápticos e extra-sinápticos conduz à diminuição da fosforilação e aumento da atividade do fator de alongação 2 eucariótico (eEF2), com consequente aumento da tradução do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), e ao aumento da atividade do complexo 1 do alvo mecanístico da rapamicina (mTORC1). Por outro lado, o antagonismo dos NMDAR pré-sinápticos em interneurónios que libertam ácido gama-aminobutírico (GABA) diminui essa libertação e a consequente inibição de neurónios glutamatérgicos. Assim, a libertação de glutamato aumenta, assim como a ativação de recetores do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) pós-sinápticos, o que

conduz a um incremento nos níveis de BDNF e na atividade do mTORC1. O aumento da atividade do mTORC1 e dos níveis de BDNF culmina no reforço dos níveis de AMPAR pós-sinápticos e no restabelecimento da função sináptica em áreas cerebrais associadas à regulação das emoções, dos comportamentos e do humor. Para além destes efeitos farmacodinâmicos, esquematizados no anexo 2, o agonismo em recetores dopaminérgicos ou a inibição da recaptação de monoaminas também podem contribuir para os efeitos antidepressivos da cetamina e da escetamina. Este enantiómero apresenta uma afinidade maior para o NMDAR do que o enantiómero R, pelo que foi o mais estudado para conceber uma nova terapia antidepressiva ^{14, 16-18}.

A solução para pulverização nasal de escetamina foi autorizada pela FDA e pela EMA para o tratamento da depressão resistente ao tratamento, em adultos, e para o tratamento rápido de sintomas depressivos em adultos com depressão severa ou tendências suicidas, em combinação com um antidepressivo oral de primeira linha ^{13, 15, 17}. Nesta formulação, a escetamina sofre uma absorção rápida ao nível da mucosa nasal, atingindo a concentração plasmática máxima entre 20 e 40 minutos após a última pulverização, e apresenta uma biodisponibilidade de cerca de 48%. Sofre metabolização hepática extensa e é eliminada nas fezes e, sobretudo, na urina, possuindo um tempo de semi-vida de 7 a 12 horas ¹⁷.

Diversos estudos revelaram que o *spray* nasal de escetamina é seguro, tolerável a longo prazo e eficaz, em associação com antidepressivos orais, na redução da intensidade dos sintomas da depressão resistente ao tratamento, no controlo de intenções suicidas de indivíduos com depressão e na diminuição da probabilidade de recaídas da doença ^{14, 15, 18, 19}. O seu uso, em associação com antidepressivos orais convencionais, revelou ser mais eficaz no combate à depressão resistente ao tratamento do que outras combinações, nomeadamente a de antipsicóticos de 2ª geração, como a quetiapina, com os antidepressivos orais convencionais. O efeito antidepressivo rápido e sustentado do *spray* nasal de escetamina e o seu mecanismo de ação distinto permitem uma amenização célere dos sintomas, enquanto a maioria das alternativas requer mais tempo para provocar melhorias ^{13, 14, 20}.

No hospital onde decorreu o meu estágio, após a prescrição por um psiquiatra, a dispensa do *spray* nasal de escetamina é avaliada, autorizada e efetuada por um dos farmacêuticos, que têm acesso exclusivo ao local onde este e outros psicotrópicos e estupefacientes se encontram armazenados. A administração deve ser realizada pelo próprio paciente, com supervisão direta de um profissional de saúde e em instalações médicas autorizadas, sendo indispensáveis os períodos de avaliação prévia e posterior ao uso do medicamento. A avaliação prévia destina-se, sobretudo, à verificação da pressão arterial do doente, uma vez que se esta estiver elevada, pode representar um risco superior aos benefícios do tratamento. A monitorização posterior ao tratamento (durante, pelo menos, 2 horas) deve-se aos riscos de elevação da pressão arterial e do ritmo cardíaco, sedação e

dissociação provocados pela escetamina, pelo que o doente só deve ser autorizado a sair das instalações quando o profissional de saúde responsável pela avaliação o considerar clinicamente estável. Para além dos efeitos adversos previamente mencionados, este fármaco ainda pode causar dores de cabeça, náuseas, vômitos, tonturas, ansiedade, letargia, diminuição da sensibilidade e dependência ^{13-15, 17}.

A depressão resistente ao tratamento apresenta elevada prevalência, consequências socioeconómicas significativas e aumenta, marcadamente, a frequência e duração de hospitalizações e o número de acidentes e suicídios entre os indivíduos deprimidos. O *spray* nasal de escetamina constitui uma opção terapêutica eficaz, segura e benéfica em relação a outras alternativas, quer devido à sua ação antidepressiva rápida e duradoura, quer devido ao seu perfil de efeitos adversos favorável. No entanto, é essencial avaliar o doente antes e após a administração do medicamento, de modo assegurar a maximização dos resultados em saúde e a minimização das consequências negativas do tratamento para o paciente ^{12, 13, 15}.

Atividade 3: Preparação e dispensa de uma solução para perfusão de trastuzumab emtansina para o tratamento do cancro da mama HER2+ precoce

O cancro da mama é o 2º cancro mais prevalente no género feminino e o que causa maior número de mortes por cancro nas mulheres. O cancro da mama cujas células sobrexpressam o recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) na sua superfície, designado por cancro da mama HER2+, evidencia uma taxa de proliferação elevada, agressividade significativa e, consequentemente, probabilidades consideráveis de recaída e prognóstico desfavorável. Contudo, a deteção cada vez mais precoce do cancro da mama, devido aos avanços nos rastreios e diagnósticos, e as novidades nos tratamentos têm resultado numa tendência decrescente da mortalidade e dos prejuízos para a saúde causados por esta doença. Em relação ao cancro da mama HER2+, o cenário tem sido mais favorável nos últimos anos, devido ao aparecimento de fármacos direcionados para o HER2: os anticorpos monoclonais, como o trastuzumab e o pertuzumab, os inibidores da tirosina cinase e, mais recentemente, os conjugados de anticorpos monoclonais com fármacos citotóxicos, como o trastuzumab emtansina (T-DM1) ²¹⁻²⁴.

Durante o período de estágio na farmácia do hospital de Pula, preparei uma solução para perfusão de T-DM1, a partir do medicamento comercializado com o nome Kadcyla. A doente à qual foi administrada esta preparação apresentava cancro da mama HER2+ precoce, com estadio clínico pT1cN1(2/9)Mx, determinado de acordo com a 8ª edição do *Union for International Cancer Control tumour-node-metastasis staging system*, e com níveis de expressão de Ki-67 (marcador de proliferação celular) de 30%. Tratava-se de um carcinoma invasivo na mama direita, com 1,5 cm de diâmetro, metástases em 2 dos 9 nódulos linfáticos examinados da axila direita, análise inconclusiva quanto à presença de metástases noutros locais e taxa de proliferação celular elevada ²². Para o tratamento desta doente, foram seguidas as diretrizes da Sociedade Europeia de Oncologia Médica sobre o diagnóstico, tratamento e seguimento do cancro da mama precoce ²². Deste modo, a doente recebeu terapia neoadjuvante, que compreendia docetaxel, carboplatina e a combinação de trastuzumab com pertuzumab e foi submetida a uma mastectomia segmentar na mama direita. Como resultado da presença de doença invasiva residual na mama direita e nos gânglios da axila direita, começou a quimioterapia adjuvante com T-DM1.

O T-DM1 é um conjugado constituído por um anticorpo monoclonal IgG1 anti-HER2 humanizado, o trastuzumab, e por um inibidor de microtúbulos potente, o DM1, conectados através de uma ponte tioéter resistente, que confere estabilidade e limita a libertação sistémica do DM1. O ligando tioéter e o DM1 constituem a emtansina e, em média, cada molécula de trastuzumab encontra-se ligada a 3,5 moléculas de DM1. O trastuzumab permite a ligação dos conjugados aos domínios extracelulares dos recetores HER2, seguindo-se a sua internalização na célula, por endocitose, a

degradação dos anticorpos no interior dos lisossomas e a concentração da emtansina, seletivamente, no interior das células tumorais que expressam o recetor. O DM1 liga-se à tubulina, bloqueia a sua polimerização, interrompe o ciclo celular das células cancerígenas e provoca a sua morte por apoptose, induzindo uma citotoxicidade muito intensa devido à sua elevada potência e ao número de moléculas ligadas a cada molécula de trastuzumab. Adicionalmente, o conjugado impede a sinalização a jusante do recetor HER2 e a perda do seu domínio extracelular e induz citotoxicidade celular dependente de anticorpo nas células do cancro da mama HER2+ ^{23, 25, 26}.

Após a sua aprovação prévia para o combate ao cancro da mama HER2+ localmente avançado irressecável ou metastizado, o T-DM1 foi aprovado, em 2019, para o tratamento adjuvante de adultos com cancro da mama HER2+ precoce, previamente sujeitos a terapêutica neoadjuvante à base de taxano e anticorpos anti-HER2 e cirurgia, que apresentam doença invasiva residual ao nível dos gânglios linfáticos ou da mama. Nestes casos, o T-DM1 revelou ser mais eficaz na limitação da recorrência e na promoção da sobrevivência, nomeadamente a sobrevivência livre de doença invasiva, do que o trastuzumab isolado ²⁴⁻²⁷. Por outro lado, o T-DM1 apresenta efeitos adversos mais frequentes e mais graves do que o trastuzumab, destacando-se a trombocitopenia, hemorragia, anemia, hepatotoxicidade, neurotoxicidade, toxicidade pulmonar e disfunção ventricular esquerda. No entanto, o benefício do tratamento supera o risco associado a estes efeitos adversos e os profissionais de saúde envolvidos estão atentos aos mesmos, monitorizando, sobretudo, os doentes mais predispostos ^{25, 27}.

O tratamento do cancro da mama precoce com T-DM1 consiste na administração de 3,6 mg/kg de peso corporal, por perfusão endovenosa, em ciclos de 21 dias, durante um máximo de 14 ciclos ²⁵. No meu estágio, preparei a solução para perfusão de T-DM1 após a validação prévia do tratamento por parte do médico e do farmacêutico responsáveis. A preparação e o acondicionamento desta solução, descritos no anexo 3, seguiram todas as medidas necessárias para garantir a qualidade da preparação e a segurança da doente tratada.

Tendo em conta a elevada prevalência do cancro da mama entre as mulheres e o prognóstico menos favorável associado ao cancro da mama HER2+, a sua deteção e tratamento em fases mais precoces são essenciais para atenuar as suas consequências. O T-DM1 continua a desempenhar um papel fundamental no tratamento do cancro da mama HER2+, contudo, o seu perfil de efeitos adversos e o desenvolvimento de resistência a este conjugado podem ser obstáculos inconvenientes ao tratamento. Deste modo, é essencial continuar a monitorizar, rigorosamente, a utilização do T-DM1 e a investigar novas alternativas ²³.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

Realizei o meu estágio curricular em farmácia comunitária entre os dias 14 de maio e 14 de agosto, na Farmácia Confiança de Ermesinde, localizada no centro desta cidade do concelho de Valongo, na Rua Rodrigues de Freitas, nº 1400.

A sua localização privilegiada, no seio da cidade, próxima de zonas residenciais, estabelecimentos comerciais, unidades prestadoras de cuidados de saúde, como centros de saúde e clínicas dentárias e ainda os excelentes acessos em termos de transportes públicos, permitem que a farmácia tenha uma grande afluência, quer de utentes regulares, que habitam ou trabalham nas proximidades, quer de utentes circunstanciais, incluindo alguns turistas.

A Farmácia Confiança apresenta um horário de funcionamento entre as 9h e as 20h, de segunda-feira a sábado, englobando feriados e o serviço de permanência de 21 em 21 dias, em regime de rotatividade com as restantes farmácias do concelho.

Esta farmácia proporciona diversos serviços, tais como: a medição de parâmetros bioquímicos, particularmente a glicémia capilar e o colesterol total; a mensuração da altura e do peso e a determinação do índice de massa corporal; a aferição da tensão arterial e do ritmo cardíaco; a administração de vacinas e outros medicamentos injetáveis; a dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), suplementos alimentares, produtos de fitoterapia, cosméticos e ortopédicos, testes de gravidez e outros testes e o aconselhamento sobre todos estes produtos. Realiza ainda o serviço de dispensa de medicamentos hospitalares em proximidade, a entrega de medicamentos e outros produtos de saúde ao domicílio e a recolha de embalagens vazias, medicamentos fora do prazo ou que já não são utilizados, no âmbito do programa Valormed, de modo a garantir a gestão adequada destes resíduos.

A equipa da farmácia, responsável por executar e disponibilizar as tarefas e serviços enumerados, é, atualmente, constituída por 4 farmacêuticas, 3 técnicas de farmácia e uma funcionária responsável pela receção de encomendas e manutenção da organização do armazém. Entre as 4 farmacêuticas da equipa encontra-se a Dra. Raquel Freitas, que assume a direção técnica da farmácia e que desempenhou o papel de monitora da vertente de farmácia comunitária do meu estágio curricular. A Dra. Raquel e toda a equipa foram essenciais para a minha aprendizagem e desenvolvimento durante o meu estágio.

2-Cronograma e sua explicação

A tabela 2 contém as tarefas realizadas durante o meu estágio na Farmácia Confiança, em cada mês.

Tabela 2 – Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio na Farmácia Confiança.

Atividade	maio	junho	julho	agosto
Receção e verificação de encomendas				
Armazenamento de medicamentos e outros produtos de saúde				
Determinação de parâmetros bioquímicos e medição da pressão arterial				
Formações				
Observação de atendimentos				
Atendimento com supervisão				
Atendimento autónomo com dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde e aconselhamento farmacêutico				
Controlo de stocks e de prazos de validade				
Dispensa de medicamentos hospitalares				
Gestão e verificação de vendas de medicamentos psicotrópicos				
Verificação de circulares para a retirada de produtos do mercado				
Gestão e regularização de devoluções				
Observação da faturação				
Caraterização de situações clínicas ligeiras				

No início do meu estágio, comecei por realizar algumas tarefas que se mantiveram ao longo dos 3 meses de estágio, como a receção e verificação de encomendas, o acondicionamento dos medicamentos, suplementos alimentares, dispositivos médicos, produtos cosméticos e produtos ortopédicos recebidos (dando sempre prioridade aos medicamentos acondicionados no frigorífico), a organização do armazém e a determinação da glicémia capilar, colesterol total, tensão arterial e ritmo cardíaco. O contacto com os produtos de saúde durante as tarefas de *backoffice* contribuiu, significativamente, para aumentar o meu conhecimento acerca dos mesmos, o que facilitou a transição para o atendimento ao público. Por outro lado, a medição de parâmetros bioquímicos,

pressão arterial e ritmo cardíaco permitiu o primeiro contacto com os utentes, na medida em que pude aconselhar algumas medidas não farmacológicas para reduzir ou prevenir problemas associados à elevação dos valores destes parâmetros. Nas primeiras semanas de estágio, também aprendi a utilizar o Sifarma®, o software utilizado para os atendimentos e para a execução de diversas tarefas associadas à gestão da farmácia.

No final do mês de maio, iniciei a observação de atendimentos, seguindo-se os atendimentos com supervisão e, no mês de junho, os atendimentos autónomos, onde pude realizar a dispensa e o aconselhamento sobre MSRM e MNSRM, produtos cosméticos, suplementos alimentares, entre outros. Este aconselhamento é essencial para esclarecer dúvidas dos utentes, dissipar algumas preocupações, ajudá-los a compreender melhor as suas condições de saúde e os produtos que adquirem na farmácia e como e quando os devem utilizar, contribuindo para um uso mais correto e para maximizar os benefícios para a sua saúde. Através da prática e dos conselhos valiosos de toda a equipa, fui adquirindo conhecimentos necessários para oferecer o melhor atendimento possível. A obtenção destes conhecimentos foi também potenciada pela participação em várias formações, de laboratórios como a Viatris, a Towa Pharmaceutical Portugal ou a Pierre Fabre (Klorane, A-derma e Avène). Estas formações encontram-se resumidas no anexo 4.

Para além das tarefas previamente mencionadas, participei ainda no controlo de stocks e de produtos com prazo de validade reduzido, na verificação e recolha de produtos pertencentes a lotes retirados do mercado, na realização de devoluções, na dispensa de medicamentos hospitalares em proximidade, no controlo e comunicação de vendas de medicamentos psicotrópicos e na faturação do final do mês de julho. Por fim, nas últimas semanas do meu período de estágio, durante o atendimento ao público, realizei a caracterização de situações clínicas ligeiras de alguns utentes.

Todas as atividades desenvolvidas ao longo do meu estágio, quer aquelas mais relacionadas com o atendimento ao público e o contacto direto com os utentes, quer aquelas de *backoffice*, contribuíram substancialmente para a minha aprendizagem e desenvolvimento enquanto farmacêutico e para a compreensão do modo de gestão, organização e funcionamento de uma farmácia comunitária.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Recolha de mercado de produtos cosméticos que continham o filtro solar homosalate e não cumpriam os requisitos aplicáveis

No primeiro mês do meu estágio em farmácia comunitária, a Farmácia Confiança de Ermesinde recebeu solicitações de alguns laboratórios e armazenistas para a recolha de lotes de produtos cosméticos que continham o filtro solar homosalate e que não cumpriam o regulamento em vigor. Trata-se do Regulamento (UE) 2022/2195 da Comissão de 10 de novembro de 2022 ²⁸, que altera o Regulamento (CE) nº 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho ²⁹, em relação ao uso deste filtro de radiação ultravioleta (UV) e outros compostos em produtos cosméticos.

O homosalate (éster 3,3,5-trimetilciclohexílico do ácido 2-hidroxibenzóico ou salicilato de homomentilo) é um salicilato usado como antioxidante e filtro químico ou orgânico da radiação UVB, tendo a capacidade de absorver a radiação solar com um comprimento de onda compreendido entre 290 nm e 320 nm. Este filtro solar apresenta uma ponte de hidrogénio intramolecular entre os seus grupos hidróxilo e carbonilo, sofrendo tautomerismo ceto-enólico, um fenómeno diretamente envolvido no seu mecanismo de fotoproteção. Na forma enólica, a molécula absorve radiação UVB, é excitada e sofre, rapidamente, Transferência Intramolecular de Protão no Estado Excitado (ESIPT, do inglês *Excited-State Intramolecular Proton Transfer*), sendo convertida à forma de cetona, com dissipação da energia sob a forma de calor ^{30, 31}.

Apesar de oferecerem uma proteção limitada à radiação UVB e de não serem tão eficientes na absorção da radiação UV como outros filtros solares (apresentam baixo coeficiente de extinção), o homosalate e os restantes salicilatos apresentam algumas características que favorecem a sua inclusão como filtros solares em produtos cosméticos. Por um lado, a sua proteção contra a radiação UV e os comprimentos de onda visados pela mesma não são muito afetados pelos diferentes solventes e outros excipientes usados nas formulações de protetores solares. Por outro lado, permitem amplificar o fator de proteção solar, ampliar a resistência à água e facilitar a solubilização de outros filtros solares nos produtos em que são incluídos ^{30, 31}.

No entanto, o homosalate é um composto lipofílico que se pode acumular na natureza, sofrer absorção sistémica e provocar desregulação endócrina nos organismos, apresentando riscos para a saúde humana e ambiental. A avaliação da sua toxicidade tem sido realizada, sobretudo, com recurso a estudos *in vitro* e *in vivo*. Este filtro solar ativa recetores de estrogénio, inativa recetores de progesterona e modula recetores de androgénio, influenciando a expressão de genes envolvidos na função reprodutora e na reparação e proliferação celulares, interfere nas vias de sinalização PI3K/AKT e MAPK e potencia a libertação e a função de vesículas extracelulares. Desta forma, pode

alterar o funcionamento do sistema reprodutor e favorecer a sobrevivência, multiplicação, migração e potencial invasivo de trofoblastos e de células tumorais ³²⁻³⁴. Adicionalmente, foi reportado que o homosalate pode causar citotoxicidade ao nível da tiroide, assim como elevar os níveis de tireoglobulina, de tiroperoxidase e do transportador de sódio e iodo para o interior das células foliculares e, consequentemente, intensificar a síntese das hormonas tiroideias. Pode também prejudicar a biossíntese da hormona do crescimento, do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) e dos seus recetores e a ativação dos mesmos, conduzindo a atrasos no crescimento e desenvolvimento ^{35, 36}. Por fim, já foi considerada a possibilidade de a exposição, a longo prazo, ao homosalate gerar radicais livres que se ligam à timina, provocando danos no DNA e genotoxicidade ³⁴.

Até ao novo regulamento entrar em vigor, o homosalate era permitido como filtro solar, até um teor máximo de 10%, nos produtos cosméticos. Contudo, tendo em conta os dados previamente referidos e outras averiguações de segurança realizadas pela indústria e pelo Comité Científico da Segurança dos Consumidores (CCSC), concluiu-se que este composto apenas pode ser utilizado como filtro solar em teores não superiores a 7,34%, em produtos faciais, excluindo as formas de aerossol. Esta alteração deveu-se, sobretudo, ao potencial do homosalate como desregulador endócrino, enquanto a sua genotoxicidade foi considerada pouco relevante pelo CCSC. Estabeleceu-se, assim, a proibição da disponibilização, no mercado da União Europeia, de produtos cosméticos com homosalate que não cumprissem os requisitos mencionados, a partir do dia 1 de julho de 2025. Este prazo alargado serviu não só para possibilitar a remoção dos produtos não conformes do mercado, como também para viabilizar a alteração das fórmulas dos produtos que incluem o homosalate na sua composição, garantindo o cumprimento do regulamento em vigor e a manutenção da eficácia na proteção solar ^{28, 37}.

Deste modo, na Farmácia Confiança de Ermesinde, participei na recolha de todos os produtos cosméticos pertencentes aos lotes que ainda se encontravam em circulação e não se encontravam em conformidade com este novo regulamento. Foram consultadas todas as circulares recebidas pela farmácia e recolhidos todos os produtos dos lotes mencionados nas mesmas.

O aumento da educação e consideração da população em relação aos efeitos nefastos da radiação solar têm-se traduzido numa maior procura por produtos cosméticos com filtros UV e numa maior exposição aos mesmos. A sua persistência, bioacumulação e possível perigosidade para a saúde humana exigem uma maior frequência na avaliação da sua segurança, sendo importante considerar a complexidade dos produtos em que se incluem, os seus produtos de degradação e os efeitos de uma exposição a longo-prazo. No caso do homosalate, apesar do novo regulamento garantir uma maior segurança para os consumidores, é essencial continuar a estudar a sua toxicidade sistémica no organismo humano, especialmente no que diz respeito à regulação endócrina ^{32, 35}.

Atividade 2: Intervenção farmacêutica em situações clínicas ligeiras: importância e exemplo prático

É do conhecimento geral que o Serviço Nacional de Saúde passa, atualmente, por algumas dificuldades, destacando-se a grande pressão exercida ao nível dos centros de saúde e hospitais, sobretudo nos serviços de urgência, que ficam sobrecarregados e se tornam incapazes de prestar cuidados de saúde adequados e atempados a toda a população. Muitas vezes, em Portugal e outros países europeus, as visitas às urgências hospitalares e as consultas médicas são motivadas por situações clínicas ligeiras, isto é, condições de saúde não graves nem associadas a outras doenças que, geralmente, se resolvem de forma rápida e espontânea e que podem ser acompanhadas por outros profissionais de saúde, como os farmacêuticos. Para além disso, muitas pessoas já recorrem à farmácia comunitária para procurar aconselhamento sobre este tipo de situações ³⁸⁻⁴⁰.

A promoção da intervenção farmacêutica em situações clínicas ligeiras, nas farmácias comunitárias, pode ser uma excelente alternativa para descongestionar, parcialmente, as urgências hospitalares e os centros de saúde, reduzindo os problemas no acesso a cuidados de saúde urgentes e essenciais, tal como já se verificou, por exemplo, na Escócia e outros países do Reino Unido ³⁸⁻⁴⁰. Deste modo, foi aceite, no parlamento português, a formulação de um projeto-piloto para estabelecer uma intervenção farmacêutica protocolada, eficiente e interligada com os restantes cuidados de saúde, nestes quadros ligeiros. Pretende-se que as situações menos graves sejam abordadas a partir da farmácia e que as situações mais complexas sejam identificadas precocemente e encaminhadas para o médico. Tendo este objetivo, está presente, nas farmácias comunitárias, nomeadamente através do Sifarma®, uma ferramenta de caracterização de situações clínicas ligeiras, que permite ao farmacêutico documentar a sua atuação perante uma determinada situação clínica não grave ⁴¹⁻⁴³. Durante o primeiro ano da sua utilização, foram registadas cerca de 174 mil intervenções, sendo que apenas 4% das situações tiveram de ser encaminhadas para o médico. Além de disponibilizar esta ferramenta, a Associação Nacional das Farmácias tem-se focado na formação dos farmacêuticos, que se tornam cada vez mais competentes para gerir estas situações ⁴¹.

Quando um utente solicita um ou vários MNSRM específicos ou se queixa de sintomas correspondentes a uma situação clínica ligeira, o farmacêutico pode realizar a caracterização dessa situação, através do Sifarma®. É necessário preencher algumas informações sobre o utente visado, como o nome, o sexo e a faixa etária (0-18 anos, 19-65 anos ou > 65 anos), indicar se a origem do aconselhamento foi a descrição de um conjunto de sintomas pelo utente ou a solicitação de um MNSRM ou outro produto de saúde específico e selecionar a situação clínica ligeira correspondente. A lista é atualizada com frequência e inclui, presentemente, 33 situações: febre, insónia, dor de cabeça (cefaleia/enxaqueca), tosse, constipação, rinite alérgica, infeção aguda da

orofaringe, vômitos/enjoo de movimento, dor musculoesquelética, infecção do trato urinário não complicada, candidíase vaginal, dismenorreia, contraceção oral de emergência, azia/dispepsia, cólicas/flatulência, obstipação, diarreia aguda, hemorroidas, onicomicose, verruga, pé de atleta, conjuntivite alérgica, pés e pernas cansadas, picadas de inseto, dermatites, queimadura solar, estomatite aftosa, candidíase oral, herpes labial, odontalgia, otalgia, acne ou urticária. Seguidamente, o farmacêutico deve assinalar as suas intervenções, entre o aconselhamento de medidas farmacológicas, de medidas não farmacológicas ou o encaminhamento para uma consulta médica, quando necessário. Finalmente, existe um espaço para observações onde o farmacêutico pode descrever, sucintamente, a situação, os medicamentos, outros produtos de saúde e restantes medidas aconselhadas para ajudar o utente a resolver a situação de forma eficaz.

Durante o meu estágio em farmácia comunitária, tive a oportunidade de realizar a caracterização de situações clínicas ligeiras de alguns utentes. Num dos casos, uma utente descreveu sintomas correspondentes a uma onicomicose nos dedos dos pés, como a alteração da cor, deformação e fragilidade das unhas afetadas e alguma sensibilidade nos respetivos dedos. Como medida farmacológica, recomendei um verniz para as unhas medicamentoso que contém o antifúngico amorolfina. As suas propriedades fungicidas e fungistáticas resultam da interferência ao nível da biossíntese dos esteroides da membrana celular fúngica, com a acumulação de esteroides anómalos e o défice em esteroides essenciais, como o ergosterol ⁴⁴. Expliquei à utente a forma adequada de utilizar o verniz, que consiste em limar as zonas da unha atingidas pelo fungo, limpar a unha com uma compressa ou algodão embebidos em álcool, aplicar o verniz nas áreas afetadas e deixar secar, repetindo o procedimento 1 a 2 vezes por semana, até à resolução da infeção fúngica e reestruturação total das unhas. Se não se verificarem diferenças após 3 meses, a utente deverá consultar um médico ⁴⁴. Adicionalmente, aconselhei medidas não farmacológicas para evitar um ambiente húmido e propício a infeções fúngicas nos pés, como a utilização de calçado aberto, a aplicação de um antitranspirante e a limpeza e secagem adequadas dos pés, com toalhas distintas das utilizadas para o resto do corpo. Por fim, registei os sintomas apresentados, selecionei a opção “onicomicose” e descrevi estas medidas farmacológicas e não farmacológicas recomendadas na ferramenta disponibilizada no Sifarma®.

As perspetivas futuras para a intervenção em situações clínicas ligeiras na farmácia comunitária passam pelo alargamento das situações em que o farmacêutico pode atuar e das possibilidades de ação, pelo desenvolvimento de protocolos de intervenção e pela comunicação facilitada entre farmacêuticos e médicos. A prestação deste serviço nas farmácias comunitárias, que já demonstrou as suas vantagens noutros países, poderá ser uma mais-valia para aliviar a pressão exercida sobre os centros de saúde, hospitais e serviços de urgência, otimizar o funcionamento do sistema de saúde português e limitar as dificuldades no acesso dos utentes aos cuidados de saúde.

Atividade 3: Vacinação oral para prevenção da febre tifoide

Durante o meu estágio na Farmácia Confiança, um utente solicitou a vacina oral viva atenuada Ty21a (comercializada com o nome Vivotif®), prescrita numa consulta do viajante para a prevenção da febre tifoide, no âmbito de uma viagem para uma região endémica desta patologia.

A febre tifoide é uma doença infecciosa causada pela serovariedade Typhi da bactéria Gram-negativa *Salmonella enterica* (S.Typhi), que tem o Homem como único hospedeiro e reservatório. A sua transmissão ocorre por via fecal-oral, nomeadamente através da ingestão de alimentos ou água contaminados pelo microrganismo, eliminado nas fezes e urina de indivíduos com infeção ativa ou portadores crónicos assintomáticos^{45, 46}. Após a ingestão, as bactérias são capturadas por células imunitárias, na lâmina própria intestinal, escapam à destruição por essas células e disseminam-se na corrente sanguínea, vasos e nódulos linfáticos, baço e fígado. As bactérias intracelulares libertam a toxina tifoide, capaz de provocar danos no DNA, paragem do ciclo celular e apoptose das células humanas, acabando por produzir os sintomas da doença. Os mais frequentes são a febre, que pode ultrapassar os 40 °C, obstipação, diarreia, leucopenia, trombocitopenia, hepatomegalia, esplenomegalia, manchas cutâneas no tronco, entre outros, e as principais complicações incluem sangramento e perfuração intestinal, encefalopatia, anemia e hipoplasia da medula óssea^{45, 46}. Os três antígenos mais importantes desta bactéria são: o antígeno somático ou O, um constituinte oligossacarídico do lipopolissacarídeo, que induz respostas imunitárias e inflamatórias, o antígeno flagelar ou H, fortemente imunogénico, mas responsável pela evasão ao sistema imunitário humano devido à sua variabilidade e o antígeno Vi, que compõe a cápsula polissacarídica e confere proteção à bactéria, ao dificultar o reconhecimento dos antígenos pelo sistema imunitário humano. As fímbrias e flagelos são essenciais para a adesão das bactérias a outras células e superfícies, permitindo a formação de biofilmes e a colonização intestinal, e os sistemas de secreção tipo III são cruciais para gerar alterações estruturais nas células humanas e introduzir fatores de virulência no seu citoplasma, facilitando a invasão e a sobrevivência das bactérias⁴⁵.

Esta doença é endémica em regiões onde o acesso à água potável, as práticas de higiene e o saneamento básico são limitados, predominantemente, no sul e sudeste asiático e na África subsaariana, enquanto na Europa e América do Norte, os casos são mais raros e associam-se, normalmente, a viagens para zonas endémicas^{45, 46}. O método de diagnóstico mais comum (detecção da bactéria no sangue) é pouco sensível e o tratamento com antibióticos está sujeito a muitas resistências nas regiões endémicas. Como tal, a prevenção, que inclui a vacinação e a adoção de medidas sanitárias e de higiene rigorosas, é essencial para amenizar a prevalência e as consequências da doença, incluindo a mortalidade, e proteger os viajantes que se deslocam para locais endémicos. Atualmente, as vacinas disponíveis são a vacina oral viva atenuada (Ty21a), a vacina capsular polissacarídica Vi (Vi-CPS) e as vacinas conjugadas contra a febre tifoide (TCV)^{45, 46}.

A Vi-CPS é uma vacina injetável que se baseia no antígeno Vi purificado. As TCVs são vacinas injetáveis que consistem na ligação covalente entre o antígeno Vi e uma proteína transportadora, como uma forma inativa recombinante da toxina tetânica, a toxina da difteria mutada e inativa ou uma exoproteína recombinante de *Pseudomonas aeruginosa* ^{46, 47}. A Ty21a é uma vacina oral viva atenuada que corresponde à estirpe Ty2 de *S. Typhi* mutada, apresentando incapacidade de expressar o antígeno Vi e de transformar uridina-difosfato (UDP) glucose em UDP galactose, devido à mutação quimicamente induzida no gene *galE* e à resultante inativação da enzima UDP-galactose-4-epimerase. Estas alterações conduzem à perda de virulência das bactérias, devido a perturbações na síntese da parede celular e à acumulação de metabolitos de galactose, culminando na lise celular. A sua imunogenicidade mantém-se, uma vez que continua a ocorrer síntese do lipopolissacarídeo com o antígeno O, que fica mais exposto, dada a ausência da cápsula polisacarídica ⁴⁶⁻⁴⁸. As bactérias alteradas, introduzidas no organismo através da vacina oral, colonizam o intestino, não se disseminando sistemicamente, e induzem resposta imunitária local e sistêmica mediada por células e por anticorpos, diferindo das vacinas injetáveis, que não induzem uma resposta imunológica local relevante. A resposta local envolve a produção de anticorpos IgA direcionados para o antígeno O, a imunidade sistêmica mediada por anticorpos passa pela produção de anticorpos IgG contra esse antígeno e a resposta mediada por células engloba linfócitos T *helper* CD4+ e linfócitos T citotóxicos CD8+ ⁴⁶⁻⁴⁸. A administração é feita por via oral, através de 3 cápsulas gastrorresistentes, tomadas em jejum, em dias alternados. A vacina confere proteção 7 a 10 dias após a toma da terceira cápsula, devendo completar-se o esquema até 1 semana antes da viagem para uma região endêmica. Os principais efeitos adversos associados à toma desta vacina são a febre, dor de cabeça, tonturas, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, falta de apetite, dores musculoesqueléticas, reações cutâneas, fadiga e mal-estar ⁴⁶⁻⁴⁸.

A vacina Ty21a tem como vantagens a administração por via oral, a resposta imunológica local relevante, a proteção prolongada conferida devido à memória imunológica (não ocorre na vacina Vi-CPS, que induz uma resposta imunológica independente de células T, ao contrário da Ty21a e das TCVs) e a proteção cruzada moderada contra a febre paratifoide. Por outro lado, só pode ser administrada a indivíduos a partir dos 5 anos de idade, enquanto a Vi-CPS pode ser administrada a partir dos 2 anos e as TCVs podem ser administradas a partir dos 6 meses de idade ^{46, 47}. Quanto à segurança e eficácia, as vacinas existentes contra a febre tifoide são eficazes e dotadas de elevada segurança e tolerabilidade. Apesar da variabilidade na quantificação da eficácia das vacinas entre diversos estudos, as vacinas conjugadas apresentam os melhores resultados ⁴⁵⁻⁴⁷.

No atendimento ao utente, é essencial alertar para a importância de guardar a vacina no frigorífico, de cumprir a posologia e de adotar outras medidas de prevenção não farmacológicas na região endêmica, como assegurar a ingestão de água engarrafada, fervida ou desinfetada, refeições

adequadamente cozinhadas, fruta e legumes lavados e descascados e a lavagem frequente e vigorosa das mãos. A conjugação da vacinação completa com estas medidas não farmacológicas confere enorme proteção aos viajantes para zonas endémicas de febre tifoide ^{48, 49}.

Parte 2. Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Abordagens farmacológicas para o tratamento da perturbação de hiperatividade com défice de atenção

1. Introdução

A perturbação de hiperatividade com défice de atenção (PHDA) consiste numa perturbação crónica do neurodesenvolvimento que surge, normalmente, na infância, podendo prologar-se até à idade adulta ou surgir já nesta fase. O seu aparecimento e desenvolvimento devem-se quer a fatores genéticos, que podem ser hereditários, quer a fatores inerentes ao ambiente que envolve o indivíduo. Manifesta-se, fundamentalmente, através de comportamentos impulsivos, hiperatividade, inquietação, impaciência e falta de atenção e concentração, prejudicando, significativamente, o desenvolvimento e a aprendizagem das crianças e jovens, assim como a vida pessoal, académica e profissional e a saúde física e mental dos indivíduos afetados. É uma condição dotada de grande heterogeneidade e inconsistência de causas, manifestações e formas de diagnóstico, o que dificulta a determinação precisa da sua prevalência ^{50, 51}.

É a perturbação do neurodesenvolvimento mais prevalente, particularmente nas crianças e jovens, e esta predominância tem vindo a aumentar, sobretudo devido ao aumento do conhecimento e da preocupação com esta condição, por parte da população em geral e dos profissionais de saúde, e às alterações mais recentes e abrangentes nos critérios de diagnóstico desta condição. Atualmente, seguem-se os critérios da 5ª edição do Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais – DSM-V ⁵². Uma meta-análise assente em 13 revisões sistemáticas publicadas entre 2007 e 2022, que incluiu 3277590 crianças e adolescentes de vários países, reportou uma prevalência global de 8% nestas faixas etárias, com maior prevalência no sexo masculino (10%) do que no feminino (5%), dado que os sintomas nos rapazes são, geralmente, mais expressivos e facilmente detetáveis. Os sintomas de hiperatividade e impulsividade tendem a desvanecer-se com o desenvolvimento, ao contrário do défice de atenção e inquietação que tendem a persistir ao longo do tempo ⁵³. A prevalência da PHDA com origem na infância diminui com a idade, pelo que a PHDA que surge durante a idade adulta é mais prevalente nessa faixa etária. Em 2020, a nível global, 139,84 milhões de adultos (2,58%) eram afetados pela PHDA persistente, enquanto 366,33 milhões de adultos (6,76%) apresentavam PHDA que se desenvolveu mais tardiamente ⁵⁴.

2. Fisiopatologia da PHDA

A origem e a fisiopatologia da PHDA não estão totalmente elucidadas, contudo acredita-se que envolvem alterações genéticas hereditárias e influenciadas por fatores ambientais, que afetam o neurodesenvolvimento, a estrutura e a atividade de diversas áreas cerebrais (por exemplo, o córtex pré-frontal, cerebelo, corpo caloso e gânglios da base, como o estriado) e a neurotransmissão entre elas (por exemplo, através do circuito frontoestriatal). Podem existir perturbações nas vias dopaminérgica, adrenérgica, colinérgica, serotoninérgica, glutamatérgica e GABAérgica, destacando-se o envolvimento das monoaminas na fisiopatologia desta condição. Estes distúrbios podem estar associados a alterações diretas na síntese, libertação e ação dos neurotransmissores nos seus recetores, a desequilíbrios na organização e sobrevivência neuronais, a instabilidade nos ritmos circadianos ou a neuroinflamação exacerbada ⁵⁵⁻⁵⁷.

Indivíduos com PHDA podem apresentar níveis e atividade aumentados do transportador de dopamina (DAT), responsável pela sua recaptação na fenda sináptica, e ativação diminuída dos recetores de dopamina D1, D2 e D4. A redução da disponibilidade de dopamina e da ativação dos seus recetores provoca défices de motivação e atenção. Nas vias adrenérgicas, pode existir uma atuação exagerada do transportador de noradrenalina (NAT), que permite a sua recaptação, perturbações na dopamina beta-hidroxilase, que converte a dopamina em noradrenalina, e nos recetores adrenérgicos $\alpha 2A$ e $\alpha 2C$, culminando em sintomas como ansiedade, hiperatividade, irritação e falta de atenção. A transmissão serotoninérgica pode estar desregulada devido a alterações nos recetores de serotonina (5-HT), como os recetores 5-HT1A, 5-HT2A e 5-HT1B, no transportador de serotonina (SERT), importante para a sua recaptação e na principal enzima implicada na sua síntese, a triptofano-hidroxilase. Estes desequilíbrios desencadeiam agressividade, impulsividade e défice de atenção e de apetite, além de se associarem a desregulações na sinalização dopaminérgica ⁵⁶⁻⁵⁸. A monoamina oxidase (MAO) que metaboliza a dopamina, a serotonina e a noradrenalina, também pode estar envolvida na fisiopatologia desta condição. A associação entre a neurotransmissão colinérgica e a PHDA pode relacionar-se com alterações nos recetores colinérgicos nicotínicos, o que conduz a dificuldades na aprendizagem e problemas de memória ⁵⁶. As vias GABAérgica e glutamatérgica podem estar envolvidas devido a perturbações na descarboxilase do ácido glutâmico, que atua na produção do GABA a partir do ácido glutâmico, ou à disfunção de recetores metabotrópicos do glutamato, reduzindo os controlos motor e comportamental, a capacidade de aprendizagem e a retenção de memórias e afetando, adicionalmente, o sistema dopaminérgico. O desenvolvimento, a organização e a sobrevivência neuronais dependem de moduladores como o BDNF ou a neurotrofina-3, cujos níveis e funções se podem encontrar alterados na PHDA. Por fim, o stress oxidativo e a atividade exagerada de células

imunitárias e citocinas pró-inflamatórias em relação às anti-inflamatórias são modificações que podem gerar lesões neuronais e induzir ou agravar um quadro de PHDA ⁵⁶⁻⁵⁸.

Os polimorfismos de nucleótido único, a variação do número de cópias de certas regiões genómicas, as alterações epigenéticas ou a função de certos microRNA estão na base das alterações genéticas e da disfunção das enzimas, transportadores e recetores supramencionados. Alguns fatores ambientais que podem originar ou exacerbar os sintomas desta condição são: um ambiente familiar desfavorável, uma dieta desequilibrada durante a gravidez, a exposição a substâncias tóxicas como o cádmio, o manganês, o chumbo, a nicotina ou o álcool e a certos fármacos, como o paracetamol, o nascimento prematuro e baixos níveis de nutrientes essenciais como a vitamina D, os ácidos gordos ómega-3, o ferro, o magnésio, o zinco ou o cobre ⁵⁵⁻⁵⁹.

3. Tratamento da PHDA

A escolha do tratamento varia de acordo com a idade do indivíduo diagnosticado com PHDA, as características da condição nesse indivíduo e a presença de comorbilidades, sobretudo neurológicas ⁶⁰. Normalmente, o tratamento é interdisciplinar, envolvendo abordagens farmacológicas e não farmacológicas que se podem complementar. As abordagens não farmacológicas incluem a psicoeducação (formação dos pais, dos professores e dos próprios visados pela condição), intervenções escolares, terapia comportamental ou cognitiva e até a prática de exercício físico e alterações na dieta. Recorre-se a estas abordagens, por exemplo, para contrariar alterações comportamentais resultantes desta condição, aprimorar a adesão e a eficácia do tratamento farmacológico ou substituí-lo, quando este não é recomendado, tolerado, desejado ou necessário ^{61, 62}. No que concerne o tratamento farmacológico, os psicoestimulantes, como o metilfenidato e as anfetaminas, são os fármacos utilizados como 1ª linha de tratamento, seguindo-se a atomoxetina, a viloxazina, a guanfacina e a clonidina como 2ª linha ^{60, 62-64}. O tratamento é mais complexo em crianças em idade pré-escolar (devido à maior sensibilidade aos efeitos adversos dos fármacos) e em adultos mais velhos (devido às comorbilidades) ^{65, 66}. A presença de comorbilidades do foro neurológico, muito frequente na PHDA, deve ser avaliada antes de iniciar o tratamento, sendo que perturbações mais graves como doença bipolar, psicose, ansiedade ou depressão severas devem ser tratadas primeiro, enquanto condições comportamentais e emocionais menos alarmantes podem ser tratadas simultaneamente com a PHDA ⁶².

3.1. Estimulantes: metilfenidato e anfetaminas

O metilfenidato é o fármaco mais frequentemente utilizado no tratamento da PHDA. Tem parecenças estruturais com a anfetamina, é uma molécula básica, administrada oralmente na

forma de cloridrato de metilfenidato, sendo total e rapidamente absorvida no intestino e atingindo a sua concentração máxima no sangue 1 a 3 horas após a toma. Possui uma lipofilia considerável e baixa afinidade para as proteínas plasmáticas, atravessa a barreira hematoencefálica e atua no sistema nervoso central (SNC). A sua biodisponibilidade é reduzida pois sofre hidrólise de forma rápida, extensa e enantiosseletiva no fígado, por ação da carboxilesterase 1 humana, dando origem ao ácido ritalínico, um metabolito inativo, que é eliminado, sobretudo, na urina e, em menor percentagem, nas fezes. O tempo de semi-vida do metilfenidato é de cerca de 2,5 horas nas crianças e 3,5 horas nos adultos ^{57, 67}.

O mecanismo de ação deste fármaco passa, sobretudo, pela inibição da recaptação da dopamina e noradrenalina, através da inibição dos transportadores DAT e NAT, respetivamente, aumentando os níveis destes neurotransmissores na fenda sináptica, e pelo agonismo nos recetores 5-HT_{1A}. Apresenta alguns efeitos adicionais em recetores de dopamina, noradrenalina e glutamato, nos níveis de BDNF, de moduladores apoptóticos, imunitários, inflamatórios e dos ritmos circadianos e em vias de sinalização intracelular e fatores de transcrição. Estes efeitos adicionais não estão totalmente elucidados, mas podem ter um papel relevante na eficácia do metilfenidato no tratamento da PHDA, na medida em que influenciam a sobrevivência, sinalização e plasticidade neuronais, mas também na sua toxicidade a longo prazo, devido aos efeitos dos mediadores inflamatórios na degeneração dos neurónios, nomeadamente os dopaminérgicos ^{57, 58, 67}.

A anfetamina pode ser administrada sob a forma de mistura racémica, de enantiómero dextrógiro puro (dexanfetamina), como um pró-fármaco desse enantiómero (lisdexanfetamina) ou como uma mistura de sais de anfetamina, que contém o triplo da quantidade do enantiómero dextrógiro em relação ao enantiómero levógiro, o qual apresenta menor potência. Tal como o metilfenidato, a anfetamina é uma base extensamente absorvida no intestino, atingindo a concentração plasmática máxima entre 2 e 4 horas após a toma oral e passando facilmente para o SNC. É oxidada de forma enantiosseletiva, sofrendo hidroxilação, promovida pela isoforma 2D6 do citocromo P450 (CYP2D6), e desaminação oxidativa. A sua eliminação ocorre quer por via hepática, quer por via renal, sendo esta última influenciada pelo pH da urina. Devido à basicidade da anfetamina, um pH urinário fisiológico, mais ácido, favorece a sua eliminação, enquanto um pH mais básico favorece a sua retenção e recaptação ⁶⁷. De acordo com o Infomed (<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>), o dimesilato de lisdexanfetamina é o único derivado de anfetamina aprovado e disponibilizado para o tratamento da PHDA em Portugal. É um pró-fármaco hidrolisado por aminopeptidases eritrocitárias em L-lisina e dexanfetamina, requerendo mais tempo para permitir a disponibilização e atuação do composto farmacologicamente ativo. Após a administração deste pró-fármaco, a eliminação é quase totalmente renal ^{57, 67}.

A dexanfetamina provoca a inibição do DAT, do NAT, do SERT e da MAO e modula o recetor associado a aminas vestigiais 1 (TAAR1) e o transportador vesicular de monoaminas 2 (VMAT2). Ao estimular o TAAR1, a dexanfetamina amplifica os níveis de adenosina monofosfato cíclico, favorecendo a fosforilação e ativação das enzimas proteína cinase A e proteína cinase C e a consequente fosforilação dos transportadores DAT, NAT e SERT. Esta fosforilação pode reverter a ação destes transportadores ou diminuir a sua distribuição nas membranas dos neurónios pré-sinápticos, culminando numa maior libertação e menor recaptção de monoaminas na fenda sináptica. A inibição do VMAT2 promove a libertação de dopamina das vesículas onde se encontra armazenada, aumentando a sua disponibilidade para ser libertada, por transporte reverso do DAT, a partir dos neurónios pré-sinápticos. Assim, a dexanfetamina diminui a degradação e a recaptção das monoaminas, aumenta a sua libertação para a fenda sináptica e ainda induz, indiretamente, a ativação de recetores dopaminérgicos e adrenérgicos, impulsionando a neurotransmissão mediada por estes 3 neurotransmissores ^{57, 58, 67}.

As formulações de libertação imediata destes fármacos apresentam algumas adversidades derivadas da sua absorção e metabolismo acelerados: durações de ação reduzidas (cerca de 4 horas para o metilfenidato e até 8 horas para a dexanfetamina), maior número de administrações diárias e consequente incumprimento da posologia por inconveniência ou esquecimento, maior variabilidade dos níveis plasmáticos dos fármacos e resultante diminuição da eficácia e da segurança do tratamento e, ainda, um possível incremento no potencial de abuso. Estas desvantagens são contornadas pela utilização do pró-fármaco lisdexanfetamina e de formulações de libertação modificada de metilfenidato. Uma delas é o sistema oral de libertação osmótica, um comprimido a partir do qual 22% de metilfenidato é libertado imediatamente, a partir da camada superficial, e 78% é libertado gradualmente, por ação da pressão osmótica sobre uma camada interna osmoticamente ativa, que aumenta de volume e força a saída de metilfenidato, através de um orifício na membrana semipermeável que separa a camada superficial das camadas internas. As restantes preparações de libertação controlada compreendem, essencialmente, uma percentagem de fármaco que se liberta imediatamente e outra que se liberta gradualmente. Estas formulações permitem uma única administração diária e aumentam as durações de ação para até 12 horas na lisdexanfetamina e no sistema oral de libertação osmótica de metilfenidato e até 8 horas nas restantes preparações de libertação controlada de metilfenidato ^{60, 67}.

Apesar da sua considerável segurança, os psicoestimulantes apresentam alguns efeitos secundários, nomeadamente a elevação da pressão arterial e da frequência cardíaca, perturbações oculares e do sono, distúrbios gastrointestinais e do crescimento e alterações neurológicas, sendo as anfetaminas responsáveis por efeitos adversos mais frequentes. Os efeitos cardiovasculares, originados, sobretudo, pela ação em recetores adrenérgicos, não parecem estar relacionados com

um aumento significativo dos riscos de hipertensão, enfarte, arritmia, AVC e insuficiência cardíaca e tendem a diminuir com o tempo ^{58, 60, 68, 69}. Os distúrbios gastrointestinais podem incluir azia, vômitos, náuseas, dor e desconforto abdominais, obstipação e perda de apetite, a qual pode preceder perdas de peso e atrasos no crescimento e na maturação óssea, temporários e reversíveis ^{60, 68}. Ao nível do SNC, a intensa estimulação dopaminérgica pode conduzir ao surgimento ou agravamento de tiques (por exemplo na presença de síndrome de Tourette) e de psicose, nomeadamente nos indivíduos tratados com anfetamina, sendo que estes efeitos tendem a reverter-se com a interrupção do tratamento. Por outro lado, os estimulantes podem reduzir sintomas de depressão, irritação, ansiedade ou dependência e abuso de substâncias, devido aos seus efeitos benéficos na PHDA que melhoram a qualidade de vida e o bem-estar dos indivíduos, embora possam também agravar estes sintomas em alguns casos ^{60, 68, 70}. Apesar deste perfil relativamente seguro, a variabilidade individual na resposta ao tratamento com estimulantes, em termos de eficácia e de segurança, e a presença de comorbilidades cardiovasculares, neurológicas e gastrointestinais tornam essencial a avaliação prévia da segurança destes tratamentos e a monitorização dos seus efeitos adversos, sobretudo se a terapia for prolongada ^{58, 60, 68-70}.

3.2. Não estimulantes

Os medicamentos não estimulantes aprovados para o tratamento da PHDA incluem a atomoxetina, a viloxazina e os agonistas dos recetores adrenérgicos α_2 , clonidina e guanfacina, sendo que a clonidina e a viloxazina são apenas aprovadas pela FDA e, em Portugal, segundo o Infomed, apenas a atomoxetina está disponível para o tratamento da PHDA. Podem usar-se de forma isolada, quando os estimulantes geram efeitos adversos que não são tolerados, quando o seu uso não é desejado pelo paciente ou pela família e aquando de possibilidades aumentadas de desenvolvimento de abuso e dependência. Podem ainda ser usados em combinação com os estimulantes quando a resposta aos mesmos é insuficiente para controlar os sintomas de PHDA durante todo o dia e quando os seus efeitos secundários obrigam à toma de uma dose reduzida. A presença de certas comorbilidades pode exigir a substituição do tratamento com estimulantes, devido ao agravamento dos sintomas pelos mesmos, ou a combinação com medicamentos não estimulantes, para amplificar a eficácia do tratamento da PHDA e das comorbilidades ^{63, 64}.

3.2.1. Atomoxetina

A atomoxetina é um fármaco aprovado para o tratamento da PHDA em crianças com idade não inferior a 6 anos, adolescentes e adultos, quer na forma de solução oral, quer na forma de cápsulas. Após a administração, 1 ou 2 vezes por dia, é prontamente absorvida, atingindo a concentração

sanguínea máxima em 1 a 2 horas, e liga-se às proteínas plasmáticas, como a albumina. A sua metabolização ocorre no fígado, onde sofre hidroxilação pelo CYP2D6, formando o metabolito ativo 4-hidroxiatomoxetina, que sofre glucuronidação e é eliminado na urina. O tempo de semi-vida da atomoxetina é, normalmente, de 3,6 horas, mas pode chegar às 21 horas nos metabolizadores lentos pelo CYP2D6. Os seus efeitos surgem lentamente, podendo demorar entre 2 e 6 semanas até se observarem melhorias significativas nos sintomas ^{63, 64, 71}.

Este fármaco é um inibidor seletivo e potente do NAT, bloqueando a recaptação da noradrenalina, mas também da dopamina no córtex pré-frontal, dado que aí há menor densidade de transportadores DAT e maior abundância de transportadores NAT, que também promovem a recaptação de dopamina. Esta ação não ocorre, por exemplo, nos circuitos de recompensa, pelo que a atomoxetina não apresenta risco de abuso ou dependência ^{58, 60, 72}.

Apresenta efeitos adversos a nível gastrointestinal (náuseas, vômitos, perda de apetite e de peso), além de dores de cabeça, sonolência, atrasos reversíveis no crescimento, toxicidade hepática rara e reversível após interrupção e efeitos cardíacos. A atomoxetina está associada à elevação da pressão arterial, do ritmo cardíaco e do intervalo QT, pelo que está contraindicada em pessoas com patologias cardiovasculares graves e exige muita precaução na presença de outros fármacos que elevem o intervalo QT ou em indivíduos com tendência para essa elevação ^{58, 60, 63, 64, 72}.

3.2.2. Viloxazina

A viloxazina é um fármaco que foi utilizado na Europa até ao início do presente século para o tratamento da depressão, tendo sido retirada do mercado por motivos comerciais. Recentemente, foi aprovada pela FDA, sob a forma de cápsula de libertação modificada, administrada uma vez por dia, para o tratamento da PHDA em indivíduos com idade não inferior a 6 anos. Após a sua administração, atinge a concentração sanguínea máxima em 4 a 5 horas, tendo elevada biodisponibilidade e afinidade para as proteínas plasmáticas. É metabolizada a nível hepático, destacando-se a hidroxilação pelo CYP2D6 e a posterior glucuronidação, originando o metabolito 5-hidroxiviloxazina glucuronídeo. A viloxazina é eliminada, predominantemente, por via renal e apresenta uma semi-vida de 7 a 10 horas. Os seus efeitos na PHDA são notáveis após 2 semanas de tratamento, aparecendo mais rápido do que os efeitos da atomoxetina ^{64, 73, 74}.

A sua ação parece basear-se no bloqueio reversível do NAT (menos potente do que a atomoxetina) e na modulação de recetores serotoninérgicos e adrenérgicos, particularmente, antagonismo nos recetores 5-HT2B e 5-HT7 e agonismo no recetor 5-HT2C. Provoca um incremento nos níveis de serotonina, noradrenalina e dopamina no córtex pré-frontal, no entanto, tal como a atomoxetina, não induz um aumento apreciável da estimulação dopaminérgica, nomeadamente na via mesolímbica e núcleo accumbens, apresentando baixos riscos de abuso e dependência ^{64, 73, 74}.

Os principais efeitos adversos reportados foram o cansaço, sedação, dores de cabeça, irritabilidade, falta de apetite e náuseas. Pode ocorrer o aumento da pressão arterial e do ritmo cardíaco, embora com menor frequência e relevância do que se verifica com a atomoxetina, devido à potência inferior na inibição do transportador da noradrenalina. Existe, adicionalmente, alguma discussão sobre o potencial da atomoxetina e da viloxazina na indução de sintomas depressivos e comportamentos suicidas, que devem ser monitorizados durante o tratamento ^{64, 73, 74}.

3.2.3. Agonistas dos recetores adrenérgicos α_2 : guanfacina e clonidina

Os agonistas dos recetores adrenérgicos α_2 podem ser úteis em diversas patologias, especialmente a hipertensão arterial e perturbações neurológicas, como a PHDA. A guanfacina e a clonidina existem em formulações de libertação imediata ou prolongada, no entanto só as de libertação prolongada é que têm aprovação da FDA para o tratamento da PHDA em crianças e adolescentes, sendo o seu uso menos frequente na Europa, sobretudo no caso da clonidina ^{60, 75}.

A formulação oral de libertação prolongada da guanfacina deve ser administrada uma vez por dia, em jejum ou após uma refeição com baixo teor em gordura, uma vez que refeições pesadas potenciam a absorção do fármaco e os seus efeitos adversos. A biodisponibilidade do fármaco é de 58% e a concentração sanguínea máxima é atingida 6 horas após a toma. Apresenta uma afinidade considerável para as proteínas plasmáticas, é metabolizada, sobretudo, pela isoforma 3A4 do citocromo P450 (CYP3A4), formando a 3-hidroxiguanfacina, é eliminada, sobretudo, por via renal e possui um tempo de semi-vida de cerca de 14 horas em crianças e 18 horas em adolescentes ⁷⁵.

A formulação de libertação prolongada de clonidina é tomada 2 vezes por dia e permite a sua absorção em 4 a 7 horas. Apresenta baixa percentagem de ligação às proteínas plasmáticas, é metabolizada, principalmente pelo CYP2D6, formando a 4-hidroxiclonidina, e é eliminada tanto na forma metabolizada, nas fezes, como na forma não metabolizada, na urina ^{63, 76, 77}.

A guanfacina é um agonista seletivo e menos potente dos recetores adrenérgicos α_2A enquanto a clonidina é um agonista potente e menos seletivo, atuando nos recetores adrenérgicos α_2A , α_2B e α_2C e também nos recetores imidazolínicos. A ação nos recetores adrenérgicos α_2A pós-sinápticos permite a estimulação da neurotransmissão adrenérgica no córtex pré-frontal e o aprimoramento das funções cognitivas moduladas por esta região cerebral. Os efeitos de ambos os fármacos são perceptíveis após 2 semanas e significativos após 4 semanas de tratamento ^{58, 63, 75}.

Os efeitos secundários mais frequentes destes fármacos são o cansaço, sedação, irritabilidade, tonturas, distúrbios do sono, diminuição da pressão arterial e da frequência cardíaca. A ausência de seletividade da clonidina é a causa da sua maior propensão para provocar a diminuição da pressão arterial, tonturas e sedação, relativamente à guanfacina. A interrupção do tratamento deve ser gradual, para evitar o aparecimento de hipertensão por efeito *rebound* ^{58, 60, 75}.

3.3. Outros

Outros fármacos com mecanismos de ação diversos, alguns já aprovados para o tratamento de outras patologias, foram estudados quanto aos seus possíveis benefícios no tratamento da PHDA. Enquanto alguns não apresentaram eficácia ou segurança satisfatórias, outros demonstraram potencial e continuam a ser avaliados, como a centanafadina e o mazindol ^{64, 78}. A centanafadina inibe a recaptação da serotonina e, principalmente, da noradrenalina e da dopamina, demonstrou ser eficaz e segura no tratamento da PHDA em adultos em 2 ensaios clínicos de fase III e será estudada em crianças e adolescentes com PHDA ^{64, 78}. O mazindol já foi utilizado para combater a obesidade, narcolepsia e hipersónia e exibiu eficácia e tolerabilidade consideráveis no tratamento de crianças e adultos com PHDA, em ensaios clínicos de fase II. Os seus efeitos resultam da inibição da recaptação da noradrenalina, da dopamina e, em menor extensão, da serotonina, da promoção da libertação de dopamina e do agonismo nos recetores serotoninérgicos 5-HT1A e 5-HT7 ^{64, 78}. Ambos os fármacos foram testados em formulações de libertação prolongada ^{64, 78}.

3.4. Eficácia e Segurança

Cortese *et al.* (2018) elaboraram uma revisão sistemática com meta-análise, com base em 133 ensaios clínicos controlados, aleatorizados e com dupla ocultação, para avaliar a eficácia (redução dos sintomas) e tolerabilidade (proporção de indivíduos que abandonaram os ensaios devido aos efeitos adversos) de alguns tratamentos farmacológicos para a PHDA (metilfenidato, anfetaminas, atomoxetina, guanfacina, clonidina, bupropiom e modafinil), em crianças, adolescentes e adultos. Os dados sobre eficácia resultaram da análise de 10068 crianças e adolescentes e 8131 adultos e os dados sobre segurança resultaram do estudo de 11018 crianças e adolescentes e 5362 adultos. Todos os fármacos foram mais eficazes, a curto prazo, em relação ao placebo, exceto o modafinil nos adultos, sendo que as mais eficazes, em todas as faixas etárias, foram as anfetaminas, seguindo-se o metilfenidato. Em termos de tolerabilidade, a clonidina, a guanfacina e as anfetaminas foram os fármacos com piores resultados nas crianças e adolescentes, enquanto nos adultos as anfetaminas tiveram resultados apenas ligeiramente menos favoráveis em relação ao metilfenidato, atomoxetina e bupropiom. Não foram obtidos dados sobre a clonidina e a guanfacina em adultos. Tendo em conta os resultados globais, os estimulantes, nomeadamente o metilfenidato nos mais novos e as anfetaminas (lisdexanfetamina) ou o metilfenidato nos adultos, foram considerados os fármacos mais adequados para o tratamento da PHDA. Nas crianças e adolescentes, seguem-se a atomoxetina e, depois, a guanfacina ⁷⁹.

Uma revisão sistemática com meta-análise de Bellato *et al.* (2025) estudou a eficácia dos fármacos na melhoria da qualidade de vida dos indivíduos com PHDA, nas diferentes faixas etárias. Os

resultados basearam-se em 17 estudos e num total de 5388 participantes. As anfetaminas, o metilfenidato e a atomoxetina obtiveram resultados bastante satisfatórios e, embora a atomoxetina tenha demonstrado uma eficácia ligeiramente inferior na melhoria da qualidade de vida dos indivíduos, a diferença em relação aos estimulantes não foi significativa. Estudos individuais revelaram alguma eficácia da guanfacina, ao contrário do modafinil, que não se diferenciou do placebo na melhoria da qualidade de vida. Adicionalmente, percebeu-se que os fármacos avaliados são mais eficazes no tratamento dos sintomas da PHDA do que na melhoria da qualidade de vida dos indivíduos que possuem esta condição, sendo necessária uma abordagem terapêutica variada, com medidas farmacológicas e não farmacológicas, para combater os sintomas da condição, aprimorar as funções cognitivas e neuropsicológicas dos indivíduos e melhorar, significativamente, a sua qualidade de vida ⁸⁰.

A revisão sistemática com meta-análise de Tan *et al.* (2023) avaliou a eficácia e segurança da formulação de libertação prolongada de viloxazina no tratamento da PHDA em crianças e adolescentes, com base em 1619 indivíduos envolvidos em 5 ensaios clínicos controlados, aleatorizados e com dupla ocultação. Constatou-se que o tratamento foi eficaz na redução dos sintomas principais da PHDA e no controlo de perturbações comportamentais e funcionais resultantes da condição. No que diz respeito à segurança, o tratamento apresentou alguns efeitos adversos, maioritariamente ligeiros, destacando-se a sonolência ⁸¹. A eficácia e segurança deste fármaco em adultos foi comprovada por um ensaio clínico de fase III controlado, aleatorizado e com dupla ocultação, que envolveu 374 adultos, elaborado por Nasser *et al.* (2022) ⁸².

O anexo 5 resume as principais opções disponíveis para o tratamento farmacológico da PHDA.

4. Conclusão

A PHDA é a perturbação do neurodesenvolvimento mais prevalente, afeta, principalmente, os mais novos, mas também os adultos, e tem consequências profundas na vida social, académica e profissional e na saúde dos indivíduos afetados. O tratamento deve ser multimodal e individualizado, combinando as medidas farmacológicas e não farmacológicas mais adequadas ao tratamento da PHDA e de eventuais comorbilidades. Atualmente, o metilfenidato e as anfetaminas são os fármacos mais usados e que exibem maior eficácia e percentagem de resposta adequada, recorrendo-se às alternativas atomoxetina, viloxazina, guanfacina e clonidina quando os estimulantes não são recomendados, devido a respostas insuficientes, comorbilidades, efeitos adversos ou risco de abuso. Continuam a ser desenvolvidas novas formulações dos fármacos aprovados até ao momento e outros, novos ou reposicionados, têm sido testados nesta condição, mas apenas alguns apresentaram resultados satisfatórios e continuam a ser avaliados, como é o caso do mazindol e da centanafadina.

Tema 2 – Uso da pregabalina e da gabapentina no tratamento da dor neuropática associada ao herpes zoster e à neuralgia pós-herpética

1. Introdução

O vírus varicela-zoster (VZV) é um herpesvírus humano que possui um genoma de DNA de cadeia dupla linear (pertence ao grupo I da classificação de Baltimore) com 125 000 pares de bases, aproximadamente, e um capsídeo constituído por 162 capsómeros. Encontra-se globalmente distribuído, infeta apenas o ser humano, tendo tropismo para as células nervosas, imunitárias e epiteliais e provoca, essencialmente, duas condições: a varicela, mais comum em crianças, e o herpes zoster, vulgarmente conhecido como zona, e mais frequente em adultos ⁸³⁻⁸⁵.

A varicela corresponde à primoinfeção e caracteriza-se pelo prurido, pelo exantema típico disseminado pelo corpo e por outros sintomas inespecíficos e ligeiros, como febre, cefaleia, mal-estar e cansaço. As manifestações cutâneas apresentam uma evolução progressiva entre máculas, pápulas e vesículas, que acabam por encrustar e cicatrizar após alguns dias. Ocasionalmente, a varicela pode ser mais grave e até fatal, surgindo complicações como infeções bacterianas severas nas lesões cutâneas, hemorragias, pneumonia, hepatite ou encefalite ^{83, 84}. Após um período de latência mais ou menos longo, pode ocorrer a reativação do vírus, devido à quebra da imunidade mediada por células e, conseqüentemente, surge o herpes zoster, com novo exantema vesicular, normalmente mais doloroso, acompanhado por prurido e disestesia e menos disseminado pelo corpo do que a varicela (geralmente, é unilateral e atinge o tronco ou a cabeça). Estes sintomas podem ter uma duração compreendida entre 2 semanas e 1 mês. Podem ocorrer complicações associadas ao herpes zoster, como a neuralgia pós-herpética, vasculopatia (que pode conduzir a um AVC), meningoencefalite, mielite, retinopatia, úlceras gástricas e intestinais, infeções bacterianas secundárias e outras complicações neurológicas, oftálmicas e gastrointestinais ⁸³⁻⁸⁵.

Os casos de varicela severa, o surgimento do herpes zoster doloroso e duradouro e as complicações, possivelmente fatais, de ambas as condições estão associadas à incapacidade do sistema imunitário para conter a infeção, particularmente devido ao envelhecimento, stress elevado, tratamentos imunossupressores e comorbilidades, como infeções, doenças oncológicas e patologias que envolvem o sistema imunitário ^{83, 84, 86, 87}. A dor decorrente da reativação do vírus pode ocorrer em 3 etapas: a dor aguda diretamente associada ao herpes zoster, com um máximo de 1 mês de duração, a dor subaguda, que persiste até 3 meses após o aparecimento dos sintomas e a neuralgia pós-herpética, que consiste na continuidade da dor neuropática durante 3 meses, no mínimo, podendo durar anos após o surgimento do exantema cutâneo característico do herpes zoster. Esta complicação caracteriza-se por dores muito intensas, unilaterais, localizadas e profundas, sensações

de queimadura e prurido e sensibilidades tátil, mecânica e térmica excessivas, que podem ser altamente incapacitantes e originar outros sintomas, como stress, ansiedade, cansaço e depressão, comprometendo o bem-estar físico e psicológico, a independência e a qualidade de vida dos indivíduos afetados ^{83, 84, 86, 87}.

O tratamento preferencial da dor resultante da reativação do vírus depende da sua intensidade. A dor ligeira a moderada pode ser aliviada com anti-inflamatórios não esteroides ou paracetamol, enquanto a dor mais intensa é combatida com gabapentinoides, antidepressivos tricíclicos, SNRIs, entre outros ^{83, 87}. O tratamento da neuralgia pós-herpética é pouco eficaz e não resolve as suas causas, apenas alivia a dor e a sensibilidade excessivas em alguns indivíduos. Recorre-se, frequentemente, aos gabapentinoides, como a gabapentina e a pregabalina, aos antidepressivos tricíclicos, como a nortriptilina, a desipramina e a amitriptilina, aos SNRIs, como a duloxetine e a venlafaxina, e à aplicação cutânea, na forma de adesivos transdérmicos, de capsaicina e, sobretudo, de lidocaína. Quando a monoterapia com um destes fármacos não atinge os resultados desejados, pode recorrer-se aos analgésicos opioides, como a oxicodona, a morfina, a metadona e o tramadol, à combinação de dois fármacos orais com diferentes propriedades farmacodinâmicas ou à associação de um fármaco oral com o adesivo transdérmico de lidocaína ^{83, 87, 88}.

Por ano, 13 a 16 pessoas em cada 1000 desenvolvem varicela, 5 em cada 1000 indivíduos infetados são hospitalizados e 2 a 3 em cada 100 000 pessoas afetadas não resistem às complicações severas. Nos países com clima temperado, 100 crianças em cada 1000 são infetadas, por ano, e apenas entre 5% e 10% da população chega à idade adulta sem ter contraído a infeção ⁸³. O calor e a humidade elevados reduzem a atividade do vírus, o que pode explicar a sazonalidade do mesmo (maior número de infeções no inverno e primavera) e a ocorrência mais tardia de varicela nas populações dos países tropicais, com mais infeções primárias na idade adulta ⁸³. Mundialmente, mais de 95% da população acima dos 50 anos já sofreu infeção e possui o vírus latente no organismo, podendo ocorrer a sua reativação e a manifestação de herpes zoster. O número de casos de herpes zoster tem vindo a aumentar, especialmente nos países desenvolvidos, onde se tem assistido ao envelhecimento da população, ao incremento das comorbilidades e ao aumento do uso de imunossuppressores e outros fármacos que modificam a ação do sistema imunitário. A probabilidade geral de sofrer reativação do vírus e herpes zoster situa-se entre os 25% e os 30%, contudo, a incidência aumenta, significativamente, com a idade e chega aos 50% para os indivíduos com 80 ou mais anos ^{83, 85, 86, 89}. A neuralgia pós-herpética é a complicação mais corrente do herpes zoster, verificando-se em 10% a 15% das situações, e corresponde à dor neuropática provocada por infeção que se verifica mais regularmente. As estratégias de vacinação para a prevenção da varicela, do herpes zoster e das respetivas complicações, em diversos países, alteraram estes dados, reduzindo o número de casos, complicações severas e mortes associadas à infeção ^{83, 89, 90}.

2. Fisiopatologia

O VZV é um vírus extremamente contagioso, sendo transmitido, principalmente, através da inalação, por indivíduos suscetíveis, de viriões libertados pelas pessoas infectadas a partir das vesículas cutâneas características da varicela e da zona, onde esses viriões se acumulam. Possivelmente, pode ocorrer infecção através do contacto direto com essas vesículas ou da inalação de viriões libertados por via respiratória. A transmissão pode ocorrer desde 4 dias antes do aparecimento do exantema típico da varicela até à sua resolução. A transmissibilidade durante o herpes zoster é mais limitada, em relação à que se verifica durante a varicela^{83, 84}.

No organismo recém-infectado, o vírus infeta células do trato respiratório superior e dos gânglios linfáticos, como os linfócitos T, sendo transportado, através da circulação linfática e sanguínea (viremia), para vários órgãos, nomeadamente a pele. A replicação do vírus e os sintomas cutâneos da varicela surgem quando a imunidade inata deixa de conseguir conter a infecção, formando-se vesículas que concentram viriões capazes de infectar indivíduos suscetíveis. Após a resolução da varicela, o vírus não é completamente eliminado pelo sistema imunitário, permanecendo, em estado latente, em neurónios dos gânglios autonómicos e entéricos e, sobretudo, dos gânglios sensitivos, como os das raízes dorsais e os dos nervos cranianos. Os mecanismos de transporte do vírus para os neurónios e de estabelecimento de latência não são totalmente conhecidos, mas pensa-se que o vírus pode chegar aos neurónios através do sangue, durante a viremia, ou das terminações nervosas existentes na epiderme, sofrer transporte retrógrado ao longo dos axónios e ficar em estado de latência nos corpos celulares neuronais, nos gânglios. A latência é controlada pelo sistema imunitário, pelo que quando se verifica um enfraquecimento suficiente da imunidade mediada por células, o vírus sofre reativação e replicação nos corpos celulares neuronais, percorre os axónios, atinge as terminações nervosas epidérmicas e origina os sintomas típicos do herpes zoster na pele, num ou mais dermatómos correspondentes aos nervos sensitivos afetados^{83, 84}.

A reativação do vírus nos neurónios e gânglios sensitivos induz respostas imunitárias inflamatórias, que têm como consequência a dor comumente associada ao herpes zoster e que pode persistir para além da resolução da erupção cutânea. A reativação do vírus e a resposta imunitária inflamatória podem culminar na lesão, disfunção e morte por necrose de neurónios sensitivos periféricos e centrais e em danos e degeneração nos nervos e gânglios sensitivos, por exemplo nas raízes dorsais da medula espinal. Verifica-se, conseqüentemente, a redução do limiar de disparo de potenciais de ação nos nociceptores e outros neurónios sensoriais e a incapacidade de inibição dos estímulos de dor, quer a nível periférico, quer a nível central, por reorganização da neurotransmissão associada à dor. Pode verificar-se um incremento na expressão de nociceptores e de canais de sódio, cálcio e potássio dependentes da voltagem, uma redução da atividade dos neurónios GABAérgicos inibitórios e um aumento da atividade dos neurónios glutamatérgicos

excitatórios e da libertação de glutamato pelos neurónios sensitivos aferentes, o que acentua a excitabilidade e a perda da capacidade de inibição sensorial. Estes fenómenos traduzem-se em respostas excessivas a estímulos táteis, mecânicos e térmicos, em sensações dolorosas exageradas em relação à intensidade dos estímulos dolorosos (hiperalgesia) ou em resposta a estímulos normalmente não dolorosos (alodínia) e noutras perturbações sensoriais, como disestesias e parestesias. Esta sensibilidade exagerada e dor persistente, contínua ou inconstante, que afeta os dermatómos previamente atingidos pelo herpes zoster, é a base da neuralgia pós-herpética. Por outro lado, também pode suceder-se a infeção, inflamação e degeneração de neurónios motores e o aparecimento de perturbações motoras ^{87, 88, 90}.

3. Tratamento farmacológico: gabapentinóides

A gabapentina e a pregabalina são gabapentinóides aprovados e comercializados, globalmente, para o tratamento da epilepsia e da dor neuropática, incluindo a neuralgia pós-herpética. A pregabalina ainda possui uma indicação adicional para o tratamento da perturbação de ansiedade generalizada. Foram desenvolvidos através da adição de grupos lipofílicos à molécula do GABA, de modo a permitir a travessia da barreira hematoencefálica e o tratamento da epilepsia. Pela observação da figura 1, fica clara a similaridade estrutural destes dois ácidos 3-alkil-4-aminobutíricos com o GABA, no entanto, o seu mecanismo de ação não passa pela atuação nos recetores, nos transportadores, na síntese ou na metabolização deste neurotransmissor, tal como detalhado em seguida ⁹¹⁻⁹³. Existe um terceiro gabapentinoide aprovado apenas no Japão e outros países asiáticos para o tratamento da dor neuropática, a mirogabalina ⁹⁴.

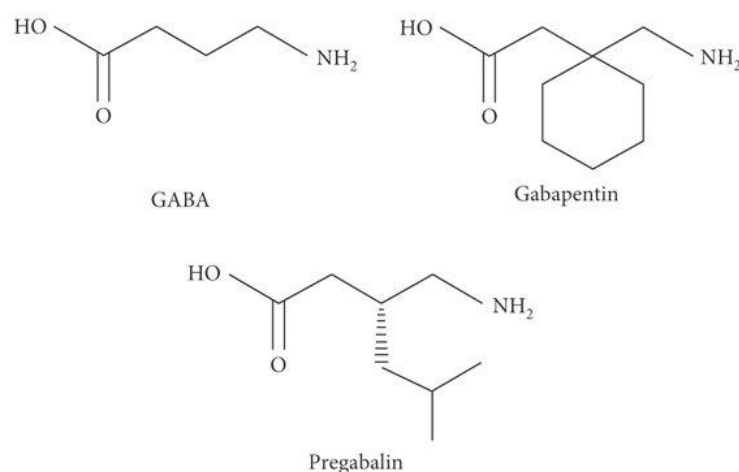


Figura 1. Estruturas químicas do neurotransmissor GABA e dos fármacos gabapentina e pregabalina. Retirado de https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structures-for-gamma-aminobutyric-acid-GABA-and-the-gabapentinoids_fig1_352093197.

3.1. Propriedades farmacocinéticas e formulações aprovadas

Estes fármacos são administrados por via oral e a sua absorção intestinal, passagem através da barreira hematoencefálica e entrada nas células ocorre por difusão facilitada, por ação do transportador 1 de aminoácidos do tipo L (LAT1). Os dois fármacos são substratos deste transportador pois apresentam similitude estrutural com L-aminoácidos, como a leucina ⁹¹.

A gabapentina é absorvida apenas no intestino delgado, por ação do transportador LAT1, que sofre, rapidamente, saturação com o aumento da dose de gabapentina, pelo que a sua biodisponibilidade oral é relativamente baixa (entre 30% e 60%) e diminui com o aumento da dose administrada (farmacocinética não linear). O tempo necessário para atingir a concentração sanguínea máxima é de cerca de 3 horas e a administração com alimentos não afeta a sua absorção ^{91, 92}.

A absorção da pregabalina ocorre quer no intestino delgado, quer no cólon proximal, e não depende, exclusivamente, do transportador LAT1, sendo, assim, não saturável, mais rápida e mais extensa do que a absorção da gabapentina. A sua biodisponibilidade oral é elevada (igual ou superior a 90%) e previsível e atinge a concentração plasmática máxima cerca de 1 hora após a toma. Contudo, a ingestão concomitante de alimentos torna a absorção mais demorada, essa concentração plasmática máxima torna-se menor e só é atingida cerca de 3,5 horas após a administração ^{91, 93}.

Os gabapentinoides não possuem afinidade para as proteínas plasmáticas e atingem a concentração máxima no líquido cefalorraquidiano 8 horas após a administração. Têm a vantagem de não interagir com os fármacos metabolizados a nível hepático, pelo citocromo P450, uma vez que a gabapentina não é metabolizada no organismo humano e a metabolização da pregabalina é pouco significativa ⁹¹⁻⁹³. Ambas são eliminadas, exclusivamente, por via renal, sendo a gabapentina eliminada apenas na forma original e a pregabalina, maioritariamente, na forma não metabolizada (apenas uma percentagem residual é eliminada na forma de N-metilpregabalina). O tempo de semi-vida da gabapentina varia entre 5 e 7 horas e o da pregabalina varia entre 5,5 e 6,7 horas. É necessário adaptar a posologia à função renal, sobretudo em indivíduos idosos ou com patologias renais, definindo a quantidade de fármaco administrada por dia de acordo com a depuração de creatinina do indivíduo, que é proporcional à eliminação destes fármacos ^{88, 91-93}.

Na Europa, estão aprovadas várias formulações orais de libertação imediata, como cápsulas de gabapentina e pregabalina, comprimidos revestidos de gabapentina e formulações líquidas de ambos os fármacos, mais adequadas para crianças e indivíduos com dificuldades na deglutição de substâncias sólidas. Adicionalmente, foram desenvolvidas e aprovadas nos EUA uma formulação de libertação modificada de gabapentina, outra do seu pró-fármaco gabapentina enacarbil e outra de pregabalina ^{88, 91, 94}. As formulações de libertação modificada de gabapentina e do seu pró-fármaco possuem polímeros na sua constituição, que aumentam de volume em contacto com o conteúdo

gástrico, aumentando o tempo de permanência no estômago e permitindo a liberação gradual do fármaco (ou pró-fármaco), o que facilita a sua absorção, ao nível do intestino delgado proximal. A formulação de liberação modificada de gabapentina permite uma única toma diária (a formulação original requer 3 tomas diárias), mas a sua absorção limita-se ao intestino delgado proximal, está sujeita à saturação do transportador LAT1 e a ingestão concomitante de alimentos ricos em gordura afeta mais a sua biodisponibilidade do que na formulação de liberação imediata. Por outro lado, a gabapentina enacarbil, obtida por esterificação da gabapentina, possibilita uma absorção mais distribuída e extensa ao longo do intestino delgado, através de transportadores adicionais, conferindo uma melhor biodisponibilidade e concentrações plasmáticas estáveis por um período mais alargado, superior a 24 horas, após 2 administrações diárias^{88, 91, 94}.

De acordo com o Infomed, em Portugal, a gabapentina é comercializada sob a forma de cápsulas de 100 mg, 300 mg e 400 mg e de comprimidos revestidos por película de 600 mg e 800 mg, administrados 3 vezes por dia, e a pregabalina está disponível sob a forma de cápsulas de 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg e 300 mg, ingeridas 2 ou 3 vezes por dia.

3.2. Mecanismo de ação

Apesar do seu uso estabelecido e da sua eficácia comprovada em várias patologias, o mecanismo de ação dos gabapentinoides não está totalmente explicado. O principal alvo molecular destes fármacos é a subunidade auxiliar $\alpha 2\delta$ dos canais de cálcio dependentes da voltagem. Estes canais estão presentes nas membranas de células excitáveis, como os neurónios, permitindo a entrada de iões cálcio como resposta à propagação de potenciais de ação e consequente despolarização da membrana plasmática. A entrada destes iões desempenha diversos papéis nas células excitáveis, nomeadamente, a promoção da liberação de neurotransmissores a partir de neurónios pré-sinápticos. Os canais são constituídos pela subunidade $\alpha 1$, que forma o poro do canal iónico, e por várias subunidades auxiliares, nomeadamente as subunidades β e $\alpha 2\delta$, responsáveis pelo transporte intracelular destes canais para a membrana plasmática e pela velocidade de ativação ou inativação dos mesmos⁹⁴⁻⁹⁶.

A subunidade $\alpha 2\delta$ -1 está presente nos gânglios das raízes dorsais, no corno dorsal da medula espinal, na substância cinzenta periaquedutal, no córtex cingulado anterior, na ínsula e na amígdala. Tem um contributo importante para a génese da dor neuropática, incluindo a dor resultante dos danos neuronais causados pela reativação do VZV, sendo sobre-expressa nestas situações e mantendo atividade e níveis elevados, por períodos prolongados, nomeadamente, no corno dorsal da medula espinal^{91, 94-98}. Para além de influenciar a densidade membranar dos canais de cálcio dependentes da voltagem e a cinética da sua atividade, ao se associar às subunidades β e $\alpha 1$, a subunidade proteica $\alpha 2\delta$ -1 também pode atuar de forma isolada e ligar-se a recetores

glutamatérgicos ionotrópicos ou funcionar como recetor neuronal de trombospondinas. Esta subunidade regula os recetores ionotrópicos do glutamato AMPAR e NMDAR, aumentando o transporte, a incorporação e a atividade dos recetores NMDAR e dos recetores AMPAR permeáveis ao cálcio na membrana pós-sináptica e de recetores NMDAR na membrana pré-sináptica. Amplifica, assim, a libertação de glutamato a partir dos neurónios aferentes pré-sinápticos, a sua atuação nos respetivos recetores nos neurónios pós-sinápticos do corno dorsal da medula espinal e a resultante transmissão excessiva de informação nociceptiva da periferia até ao SNC ^{94, 96, 97}. As trombospondinas são proteínas extracelulares produzidas pelos astrócitos e cuja síntese é potenciada aquando de danos neuronais. As subunidades proteicas $\alpha 2\delta$ -1 das terminações nervosas pré-sinápticas interagem com as trombospondinas, o que induz a formação de novas sinapses excitatórias (sinaptogénese excitatória) ao nível do corno dorsal da medula espinal, entre os neurónios sensitivos e os neurónios da medula espinal, contribuindo para a hipersensibilidade destes neurónios ^{94, 95, 97, 98}.

Estudos *in vitro*, *in vivo* e em tecidos humanos permitiram tirar algumas ilações relativamente ao mecanismo de ação dos gabapentinóides, através da sua interação com a subunidade $\alpha 2\delta$ -1, determinante para a sua ação terapêutica na dor neuropática associada ao herpes zoster e à neuralgia pós-herpética. A pregabalina tem uma afinidade superior para esta subunidade, em relação à gabapentina, o que pode conduzir a uma maior potência e eficácia da pregabalina no alívio da dor neuropática ^{94, 97}. Estes fármacos parecem não obstruir, diretamente, os canais de cálcio dependentes da voltagem, mas interferem no papel da subunidade $\alpha 2\delta$ -1 no transporte intracelular e na incorporação desses canais na superfície das células. Ao reduzir a quantidade de canais de cálcio que migra para as membranas pré-sinápticas, os gabapentinóides diminuem a libertação de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato, para a fenda sináptica. No entanto, esta ação sobre o transporte intracelular dos canais de cálcio e sobre a libertação de glutamato mediada pela potenciação das correntes de cálcio, não se verificou de forma consistente nos estudos realizados, pelo que são necessários outros mecanismos que expliquem a analgesia conferida pelos gabapentinóides ^{91, 94, 95}. Estes fármacos também possuem a capacidade de impedir a ligação das trombospondinas às subunidades $\alpha 2\delta$ -1, inibindo a sinaptogénese excitatória promovida por essa ligação. Contudo, as sinapses excitatórias formadas antes do início da ação farmacológica, aquando da lesão neuronal, devido à sobre-expressão das subunidades $\alpha 2\delta$ -1 nos gânglios das raízes dorsais e à produção aumentada de trombospondinas pelos astrócitos, não são afetadas pelos gabapentinóides ^{91, 94, 95, 97, 98}. Para além de afetarem a ligação entre as subunidades $\alpha 2\delta$ -1 e as trombospondinas, também impedem a interação com os recetores AMPAR e NMDAR, bloqueando a amplificação dos seus níveis e funções na fenda sináptica, induzida pelas subunidades $\alpha 2\delta$ -1, aquando da dor neuropática (não afetam a atividade fisiológica destes recetores). Assim, os

gabapentinoides dificultam ainda mais a sinaptogénese excitatória, a libertação de glutamato para a fenda sináptica e a transmissão excessiva de informação nociceptiva a partir dos neurónios periféricos aferentes para o SNC, ao nível das sinapses que ocorrem no corno dorsal, com os neurónios da medula espinal^{94, 96, 97}.

Outros mecanismos independentes da atuação na subunidade $\alpha 2\delta$ -1 já foram propostos: a potenciação da inibição noradrenérgica e o enfraquecimento de vias serotoninérgicas promotoras da hiperexcitabilidade sináptica, provenientes do SNC; a promoção da ação de transportadores de aminoácidos excitatórios em astrócitos e células gliais, responsáveis pela recaptação de glutamato na fenda sináptica; a regulação da inflamação envolvida nos danos neuronais que induzem a dor neuropática e a atuação no córtex cingulado anterior, ínsula, amígdala e outras áreas do sistema límbico e do SNC que regulam a dimensão emocional da dor^{91, 97}.

3.3. Efeitos adversos, sintomas de abstinência e potencial de abuso

Os gabapentinoides estão associados a efeitos secundários frequentes e raramente severos, que originam a interrupção do tratamento em pouco mais de 10% dos casos. Os mais correntes são a sonolência, tonturas e alterações na marcha, mas podem verificar-se outros relacionados com o SNC, como perturbações da fala, do movimento, da memória, do humor e do sono, vertigem, visão turva e outros problemas oftálmicos, confusão, dificuldades na concentração e ideação e comportamento suicidas. Outro efeito adverso frequente e responsável pelo incumprimento da posologia e abandono da terapêutica é o aumento de peso induzido pelos gabapentinoides. Estes também podem originar xerostomia, edema periférico e distúrbios gastrointestinais como obstipação, náuseas, distensão abdominal e perturbações no apetite^{88, 91}.

A interrupção do tratamento com os gabapentinoides deve ser feita através da redução gradual das doses administradas, de modo a minimizar os sintomas de abstinência, como o aumento da frequência cardíaca e da tensão arterial, ansiedade, tremores, suores, problemas gastrointestinais, cefaleias, insónias, tonturas, tendências suicidas e, sobretudo, agitação e desorientação. Os sintomas de abstinência, resultantes da hiperexcitabilidade que se volta a instalar com a interrupção abrupta do tratamento, são mais frequentes e intensos em idosos, dada a menor atividade de circuitos inibitórios GABAérgicos a nível central e a perturbação na neurotransmissão excitatória que se verificam com o envelhecimento⁹¹⁻⁹³.

Este grupo de fármacos pode ainda potenciar a depressão do SNC e a depressão respiratória causadas pelos opioides, aumentando o risco associado à utilização destes fármacos em combinação, que é relativamente comum. Esta interação com fármacos depressores do SNC e a maior vulnerabilidade à toxicidade mediada pelos gabapentinoides em doentes renais ampliam a necessidade de adaptar a posologia à função renal e respiratória dos indivíduos que apresentam

dificuldades a esses níveis, de idosos e de pessoas que tomam fármacos que reduzem a atividade do SNC ou que provocam depressão respiratória, como os opioides ⁹¹⁻⁹³.

Efeitos adicionais como a transmissão de sensações de relaxamento, prazer e bem-estar e a potenciação da sociabilidade dos indivíduos e dos efeitos de substâncias usadas para fins recreativos contribuem para o potencial de dependência e uso abusivo dos gabapentinoides. O risco é superior em pessoas que apresentam perturbações neurológicas ou tendência para o abuso de substâncias, nas quais o uso de gabapentinoides deve ser cuidadoso ou evitado. O potencial de abuso da pregabalina poderá ser superior devido à sua absorção mais completa e célere e ao início de ação mais rápido do que o da gabapentina ⁹¹⁻⁹³.

3.4. Evidência científica sobre a eficácia e segurança dos gabapentinoides

Uma revisão sistemática com meta-análise elaborada por Meaadi *et al.* (2023) avaliou a eficácia e, principalmente, a segurança da gabapentina e da pregabalina usadas para o alívio da dor neuropática em adultos, com base em 50 ensaios clínicos controlados e aleatorizados, que envolveram 12398 pessoas. Os resultados apontaram para uma maior eficácia no alívio da dor neuropática para ambos os fármacos, em relação ao placebo, segundo todos os parâmetros analisados: percentagem de indivíduos que apresentaram uma diminuição da dor igual ou superior a 30%, ou a 50% e impressão global de melhoria clínica pelo paciente moderada ou elevada. Ambos os fármacos originaram efeitos adversos pouco severos, maioritariamente sobre o sistema nervoso. Os principais efeitos indesejáveis associados ao tratamento com pregabalina foram perturbações motoras, euforia e aumento de peso, enquanto o tratamento com gabapentina originou, maioritariamente, aumento de peso, tonturas, edema periférico e sonolência e não se observou euforia como efeito resultante do uso da gabapentina em nenhum dos estudos incluídos na meta-análise. Na globalidade, verificou-se uma maior diversidade de efeitos adversos associados à pregabalina do que à gabapentina (36 e 22 efeitos secundários diferentes, respetivamente) e só a pregabalina apresentou efeitos secundários que podem levar ao uso abusivo (euforia) ⁹⁹.

Uma meta-análise de Cao *et al.* (2023), realizada a partir de 14 ensaios clínicos controlados e aleatorizados, que incluíram 3545 indivíduos, comparou a pregabalina e a gabapentina, em termos de eficácia no tratamento da neuralgia pós-herpética e de segurança. O estudo indicou, através de uma escala numérica que avalia a dor e da impressão global de melhoria clínica pelos pacientes, que o alívio da dor proporcionado pela pregabalina foi superior ao alívio proporcionado pela gabapentina e que ambas foram mais eficazes do que o placebo. Os dois gabapentinoides também aliviaram perturbações do sono relacionadas com a dor intensa provocada pela neuralgia pós-herpética, sendo que a eficácia da pregabalina foi superior neste aspeto. A superioridade da pregabalina no alívio da dor neuropática associada ao herpes zoster e à neuralgia pós-herpética

pode dever-se ao facto de a capacidade de ligação deste fármaco ao seu alvo (subunidade $\alpha 2\delta$ -1) ser mais de 6 vezes maior do que a da gabapentina. Por outro lado, a pregabalina apresentou um perfil de efeitos adversos mais desvantajoso do que o placebo e a gabapentina, com maior incidência de perturbações motoras, sonolência, tonturas, edema, ganho de peso e perturbações visuais. A gabapentina revelou efeitos secundários leves, como tonturas, edema, prurido, náuseas e vômitos, mas com riscos semelhantes ao placebo ¹⁰⁰.

Menaldi *et al.* (2022) analisaram o potencial da utilização da pregabalina e da gabapentina na fase aguda do herpes zoster, de modo a prevenir o surgimento da neuralgia pós-herpética, através de uma revisão sistemática de 4 ensaios clínicos controlados e aleatorizados, que envolveram 265 participantes adultos. Os resultados de um dos estudos indicaram uma incidência superior de neuralgia pós-herpética nos indivíduos tratados com gabapentina durante a fase aguda do herpes zoster, enquanto os resultados restantes apontaram para uma incidência inferior nos participantes tratados com pregabalina ou gabapentina. No entanto, as diferenças verificadas entre os grupos de tratamento com gabapentinóides e os grupos controlo não foram estatisticamente relevantes e os grupos de tratamento obtiveram efeitos adversos mais frequentemente. Deste modo, os gabapentinóides podem ser usados no herpes zoster, em combinação com outros analgésicos, com a finalidade de aliviar a dor moderada ou severa resultante da reativação do vírus, mas não com o objetivo de prevenir o aparecimento da neuralgia pós-herpética ¹⁰¹.

4. Conclusão

A varicela, o herpes zoster e as respetivas complicações, como a neuralgia pós-herpética, acarretam morbidade considerável, consequências sociais, pessoais e económicas e perturbações importantes na qualidade de vida dos indivíduos afetados. As dores intensas e a sensibilidade excessiva, resultantes dos danos neuronais causados pela reativação do vírus, têm um elevado potencial incapacitante e o seu tratamento é, muitas vezes, ineficaz. Os gabapentinóides, como a pregabalina e a gabapentina, apresentam um mecanismo de ação complexo, efeitos adversos moderados e alguma eficácia no alívio da dor neuropática, incluindo a neuralgia pós-herpética, sendo também utilizados no alívio da dor aguda, moderada a severa, associada ao herpes zoster. A gabapentina possui um perfil de efeitos adversos mais favorável, no entanto, a pregabalina superioriza-se no perfil farmacocinético e, ligeiramente, na eficácia demonstrada. A escolha do tratamento deve basear-se no indivíduo, nas suas características e comorbilidades, sendo que a pregabalina permite um início de ação mais rápido e, em princípio, maior eficácia, mas o seu perfil de efeitos adversos inconveniente pode dificultar a adesão à terapêutica e a eficácia do tratamento.

Conclusão global

Ao terminar o meu estágio curricular em Ciências Farmacêuticas, posso concluir que este foi fundamental para a aquisição de conhecimento e experiência, para a aplicação e consolidação dos conceitos teóricos e práticos aprendidos ao longo de todo o curso e para a minha formação e desenvolvimento pessoais e profissionais. Foi uma etapa enriquecedora e extremamente importante para, futuramente, exercer, com competência e responsabilidade, a profissão farmacêutica.

Ao longo do meu estágio em farmácia hospitalar, a observação e participação em múltiplas atividades, quer relacionadas com a preparação de medicamentos e outros produtos de uso hospitalar, quer associadas à coordenação e validação de tarefas, como a dispensa de medicamentos com características particulares, permitiu-me entender melhor o funcionamento e a organização de uma farmácia hospitalar e a sua relevância para o bom desempenho do hospital. O contacto constante com os técnicos, farmacêuticos e outros profissionais de saúde dos diferentes departamentos foi vital para a minha aprendizagem e para a perceção da importância da colaboração entre os farmacêuticos e os restantes profissionais de saúde hospitalares, de modo a garantir o tratamento eficaz e seguro dos doentes.

Os três meses de estágio em farmácia comunitária contribuíram, em larga escala, para aumentar o meu conhecimento sobre os diferentes medicamentos, suplementos alimentares, dispositivos médicos e outros produtos dispensados aos utentes, sobre o modo de gestão, organização e funcionamento de uma farmácia comunitária e sobre a importância do farmacêutico para a população. O farmacêutico e as farmácias comunitárias são pontos de contacto fundamentais entre a comunidade e o sistema de saúde, aos quais os utentes recorrem, muitas vezes, em casos de preocupação com a sua saúde. Assim, o farmacêutico deve estar informado, atualizado e preparado para atuar, educar os utentes e ajudá-los a atingir os melhores resultados em saúde.

Posso, assim, constatar que, apesar da incerteza e receio que predominaram no início de ambas as componentes de estágio, por se tratar do meu primeiro contacto com a vida profissional, ou das dificuldades colocadas por tarefas mais desafiantes que foram surgindo, esta etapa foi concluída com enorme sucesso. Não só consegui aplicar os conhecimentos adquiridos previamente, para realizar as tarefas que foram solicitadas, como também aprendi novos conceitos que poderei colocar em prática no exercício da profissão farmacêutica. Adicionalmente, pude testemunhar o papel crucial que o farmacêutico desempenha na comunidade e nos sistemas de saúde português e croata, estabelecendo o ponto de contacto entre os medicamentos e outros produtos de saúde, a população e os restantes profissionais de saúde.

Bibliografia

1. Naclerio RM, Bachert C, Baraniuk JN. Pathophysiology of nasal congestion. *Int J Gen Med*. 2010;3:47-57. doi: 10.2147/ijgm.s8088
2. Krouse J, Lund V, Fokkens W, et al. Diagnostic strategies in nasal congestion. *Int J Gen Med*. 2010;3:59-67. doi: 10.2147/ijgm.s8084
3. Wang J, Mao Z, Cheng L. Rise and fall of decongestants in treating nasal congestion related diseases. *Expert Opin Pharmacother*. 2024;25(14):1943-1951. doi: 10.1080/14656566.2024.2411009
4. DrugBank. Ephedrine. [Online] Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01364>. [Acedido a 2 julho 2025].
5. Infomed. Resumo das características do medicamento: Sinutab II 500 mg + 30 mg comprimidos. [Online] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>. [Acedido a 2 julho 2025].
6. Laccourreye O, Werner A, Giroud JP, et al. Benefits, limits and danger of ephedrine and pseudoephedrine as nasal decongestants. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2015;132(1):31-34. doi: 10.1016/j.anorl.2014.11.001
7. Snipelisky DF, Kurklinsky AK, Chirila R. Transient Cardiomyopathy and Quadriplegia Induced by Ephedrine Decongestant. *Tex Heart Inst J*. 2015;42(6):575-578. doi: 10.14503/THIJ-14-4487
8. Ordem dos Farmacêuticos. Cuidados a ter no uso de descongestionantes nasais. [Online] Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/cuidados-a-ter-no-uso-de-descongestionantes-nasais/>. [Acedido a 3 julho 2025].
9. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Formas Farmacêuticas. In: *Farmacopeia Portuguesa*. 9.ª ed. Lisboa: Infarmed I.P.; 2008. p. 867-916.
10. *Pharmacopoea Jugoslavica IV*. 4.ª ed. Belgrade: Savezni zavod za zdravstvenu zaštitu. 1984.
11. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: World Health Organization; 2017. [Online] Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?sequence=1>. [Acedido a 24 maio 2025].
12. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT, et al. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry*. 2023;22(3):394-412. doi: 10.1002/wps.21120
13. Kasper S, Cubala WJ, Fagiolini A, et al. Practical recommendations for the management of treatment-resistant depression with esketamine nasal spray therapy: Basic science, evidence-based knowledge and expert guidance. *World J Biol Psychiatry*. 2021;22(6):468-482. doi: 10.1080/15622975.2020.1836399

14. Derakhshanian S, Zhou M, Rath A, et al. Role of ketamine in the treatment of psychiatric disorders. *Health Psychol Res.* 2021;9(1):25091. doi: 10.52965/001c.25091
15. Kumari S, Chaudhry HA, Sagot A, et al. Exploring Esketamine's Therapeutic Outcomes as an FDA-Designated Breakthrough for Treatment-Resistant Depression and Major Depressive Disorder With Suicidal Intent: A Narrative Review. *Cureus.* 2024;16(2):e53987. doi: 10.7759/cureus.53987
16. Johnston JN, Kadriu B, Kraus C, et al. Ketamine in neuropsychiatric disorders: an update. *Neuropsychopharmacology.* 2024;49(1):23-40. doi: 10.1038/s41386-023-01632-1
17. Infomed. Resumo das características do medicamento: Spravato 28 mg solução para pulverização nasal. [Online] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/spravato-epar-product-information_pt.pdf. [Acedido a 25 maio 2025].
18. Mihaljevic S, Pavlovic M, Reiner K, et al. Therapeutic Mechanisms of Ketamine. *Psychiatr Danub.* 2020;32(3-4):325-333. doi: 10.24869/psyd.2020.325
19. Bahji A, Zarate CA, Vazquez GH. Efficacy and safety of racemic ketamine and esketamine for depression: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2022;21(6):853-866. doi: 10.1080/14740338.2022.2047928
20. Dold M, Bartova L, Kasper S. Treatment Response of Add-On Esketamine Nasal Spray in Resistant Major Depression in Relation to Add-On Second-Generation Antipsychotic Treatment. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2020;23(7):440-445. doi: 10.1093/ijnp/pyaa034
21. Liga Portuguesa contra o Cancro. Cancro da Mama. [Online] Disponível em: <https://www.ligacontracancro.pt/cancro-da-mama/>. [Acedido a 19 junho 2025].
22. Loibl S, Andre F, Bachelot T, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2024;35(2):159-182. doi: 10.1016/j.annonc.2023.11.016
23. Saleh K, Khoury R, Khalife N, et al. Mechanisms of action and resistance to anti-HER2 antibody-drug conjugates in breast cancer. *Cancer Drug Resist.* 2024;7:22. doi: 10.20517/cdr.2024.06
24. Ciapponi A, Bardach A, Colaci C, et al. Trastuzumab-emtansine versus other anti-HER2 regimens in early or unresectable or metastatic HER-2 positive breast cancer: systematic review and network meta-analysis. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2024;41(1):7-18. doi: 10.17843/rpmesp.2024.411.13351
25. Infomed. Resumo das características do medicamento: Kadcyla pó para concentrado para solução para perfusão [Online] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/kadcyla-epar-product-information_pt.pdf. [Acedido a 19 junho 2025].

26. von Arx C, De Placido P, Caltavitturo A, et al. The evolving therapeutic landscape of trastuzumab-drug conjugates: Future perspectives beyond HER2-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2023;113:102500. doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102500
27. Delgado J, Vleminckx C, Sarac S, et al. The EMA review of trastuzumab emtansine (T-DM1) for the adjuvant treatment of adult patients with HER2-positive early breast cancer. *ESMO Open.* 2021;6(2):100074. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100074
28. Comissão Europeia. Regulamento (UE) 2022/2195 da Comissão, de 10 de novembro de 2022. *Jornal Oficial da União Europeia*; 2022. [Online] Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32022R2195>. [Acedido a 11 julho 2025].
29. Comissão Europeia. Regulamento (CE) N.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 30 de novembro de 2009. *Jornal Oficial da União Europeia*; 2009. [Online] Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R1223>. [Acedido a 11 julho 2025].
30. Holt EL, Krokidi KM, Turner MAP, et al. Insights into the photoprotection mechanism of the UV filter homosalate. *Phys Chem Chem Phys.* 2020;22(27):15509-15519. doi: 10.1039/d0cp02610g
31. Wong NGK, Rankine CD, Anstoter CS, et al. Photostability of the deprotonated forms of the UV filters homosalate and octyl salicylate: molecular dissociation versus electron detachment following UV excitation. *Phys Chem Chem Phys.* 2022;24(28):17068-17076. doi: 10.1039/d2cp01612e
32. Zhang Y, Tu L, Chen J, et al. Interference Mechanisms of Endocrine System and Other Systems of Endocrine-Disrupting Chemicals in Cosmetics-In Vitro Studies. *Int J Endocrinol.* 2024;2024:2564389. doi: 10.1155/ije/2564389
33. Krause M, Klit A, Blomberg Jensen M, et al. Sunscreens: are they beneficial for health? An overview of endocrine disrupting properties of UV-filters. *Int J Androl.* 2012;35(3):424-436. doi: 10.1111/j.1365-2605.2012.01280.x
34. Yazar S, Gökçek Y. Assessment of *in vitro* Genotoxicity Effect of Homosalate in Cosmetics. *Journal of Research in Pharmacy.* 2018;22(1):109-115. doi: 10.12991/jrp.2018.84
35. Coperchini F, Greco A, Teliti M, et al. In vitro study of the UV-filter homosalate effects on rat and human thyroid cells. *Environ Pollut.* 2024;363(Pt 1):125063. doi: 10.1016/j.envpol.2024.125063
36. Ka Y, Lee I, Ji K. Thyroid and growth hormone endocrine disruption and mechanisms of homosalate and octisalate using wild-type, thralphaa(-/-), and dre-miR-499(-/-) zebrafish embryo/larvae. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2024;286:117170. doi: 10.1016/j.ecoenv.2024.117170
37. Scientific Committee on Consumer Safety. Scientific advice on the safety of Homosalate (CAS No 118-56-9, EC No 204-260-8) as a UV-filter in cosmetic products. Luxembourg: Publications

- Office of the European Union; 2021. Report No: SCCS/1638/21. [Online] Disponível em: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/sccs_o_260.pdf. [Acedido a 12 julho 2025].
38. Associação Nacional das Farmácias. O livro branco das farmácias portuguesas. Dimensão I. Área prioritária 4. Intervenção farmacêutica em situações clínicas ligeiras. [Online] Disponível em: <https://www.livrobrancodasfarmaciasportuguesas.pt/dimensao-i/area-prioritaria-4/>. [Acedido a 3 agosto 2025].
39. Watson MC, et al. MINA Study. Community Pharmacy Management of Minor Illness. London: Pharmacy Research UK; 2014. [Online] Disponível em: <https://pharmacyresearchuk.org/wp-content/uploads/2014/01/MINA-Study-Final-Report.pdf>. [Acedido a 3 agosto 2025].
40. Boag L, Maclure K, Boyter A, et al. Public perceptions and experiences of the minor ailment service in community pharmacy in Scotland. Pharm Pract (Granada). 2021;19(1):2152. doi: 10.18549/PharmPract.2021.1.2152
41. Netfarma. Intervenção em situações clínicas ligeiras: ANF tem investido “fortemente na capacitação contínua dos farmacêuticos”. [Online] Disponível em: <https://www.netfarma.pt/intervencao-em-situacoes-clinicas-ligeiras-anf-tem-investido-fortemente-na-capacitacao-continua-dos-farmaceuticos/>. [Acedido a 3 agosto 2025].
42. Ordem dos Farmacêuticos. Parlamento aprova criação projeto-piloto para intervenção farmacêutica em situações clínicas ligeiras. [Online] Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/parlamento-aprova-criacao-projeto-piloto-para-intervencao-farmacaceutica-em-situacoes-clinicas-ligeiras/>. [Acedido a 3 agosto 2025].
43. PAN. Projeto de Resolução n.º 539/XVI/1.^a Pela criação de um projeto piloto de intervenções terapêuticas em situações clínicas ligeiras por farmacêuticos nas farmácias comunitárias. 2025. [Online] Disponível em: <https://app.parlamento.pt/webutils/docs/doc.pdf?path=ErjzrCmvwKdqr8vpM3mAsyU0D3AXJYdzZbGhnC57%252bhJ2yCPJBIMvklPlvxseulj0Vdi%252bXEGP1VqIKAXhaSYizDExC9MY4abnGZ6%252f1cmz03lrQkTX0klqqEPMz5rr0f5DQ0imfdWglX1ALVGWP94TvbVWO31cG4W95g5MiVOWw8pHtAo9W1czlf061t2zhdGXCCl%252b3zM5z7bpFbeeB3gNlv2lgNdTTOG6Z7qq4BZmRZoV4GjyVNIRkq%252f0%252fqSgR0Vwq%252bXEY8MP2VPtlz0Ttdi%252fISK%252bDlrbOglirVOrXB6Y9YdfZ21QfYzsskDw4kNMSD8dKkPOsvtKFOompZWbBCjj1%252fNqf4l75VePKUR1FQCpto%253d&fich=eb3442a5-57ab-4b65-a90d-312eb9b7aeeb.docx&Inline=true>. [Acedido a 3 agosto 2025].
44. Infomed. Resumo das características do medicamento: Locetar 50 mg/ml verniz para as unhas medicamentoso [Online] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>. [Acedido a 5 agosto 2025].

45. Buzila ER, Dorneanu OS, Trofin F, et al. Assessing Salmonella Typhi Pathogenicity and Prevention: The Crucial Role of Vaccination in Combating Typhoid Fever. *Int J Mol Sci*. 2025;26(9):3981. doi: 10.3390/ijms26093981
46. Amicizia D, Arata L, Zangrillo F, et al. Overview of the impact of Typhoid and Paratyphoid fever. Utility of Ty21a vaccine (Vivotif(R)). *J Prev Med Hyg*. 2017;58(1):E1-E8. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2017.58.1.747
47. Masuet-Aumatell C, Atouguia J. Typhoid fever infection - Antibiotic resistance and vaccination strategies: A narrative review. *Travel Med Infect Dis*. 2021;40:101946. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101946
48. Infomed. Resumo das Características do Medicamento: Vivotif. [Online] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>. [Acedido a 20 agosto 2025].
49. World Health Organization. Typhoid. [Online] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/typhoid>. [Acedido a 20 agosto 2025].
50. Cabral MDI, Liu S, Soares N. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnostic criteria, epidemiology, risk factors and evaluation in youth. *Transl Pediatr*. 2020;9(Suppl 1):S104-S113. doi: 10.21037/tp.2019.09.08
51. Posner J, Polanczyk GV, Sonuga-Barke E. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2020;395(10222):450-462. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33004-1
52. Abdelnour E, Jansen MO, Gold JA. ADHD Diagnostic Trends: Increased Recognition or Overdiagnosis? *Mo Med*. 2022;119(5):467-473.
53. Ayano G, Demelash S, Gizachew Y, et al. The global prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: An umbrella review of meta-analyses. *J Affect Disord*. 2023;339:860-866. doi: 10.1016/j.jad.2023.07.071
54. Song P, Zha M, Yang Q, et al. The prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder: A global systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2021;11:04009. doi: 10.7189/jogh.11.04009
55. Cortese S. The neurobiology and genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): what every clinician should know. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012;16(5):422-433. doi: 10.1016/j.ejpn.2012.01.009
56. Kessi M, Duan H, Xiong J, et al. Attention-deficit/hyperactive disorder updates. *Front Mol Neurosci*. 2022;15:925049. doi: 10.3389/fnmol.2022.925049
57. Quintero J, Gutierrez-Casares JR, Alamo C. Molecular Characterisation of the Mechanism of Action of Stimulant Drugs Lisdexamfetamine and Methylphenidate on ADHD Neurobiology: A Review. *Neurol Ther*. 2022;11(4):1489-1517. doi: 10.1007/s40120-022-00392-2

58. da Silva BS, Grevet EH, Silva LCF, et al. An overview on neurobiology and therapeutics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Discov Ment Health*. 2023;3(1):2. doi: 10.1007/s44192-022-00030-1
59. Thorsheim C, Khan S, Lu Y, et al. Maternal exacerbating and protective factors that shape the prevalence and severity of child attention-deficit hyperactivity disorder: a narrative review. *Front Psychiatry*. 2025;16:1577707. doi: 10.3389/fpsy.2025.1577707
60. Van Vyve L, Dierckx B, Lim CG, et al. Pharmacotherapy for ADHD in children and adolescents: A summary and overview of different European guidelines. *Eur J Pediatr*. 2024;183(3):1047-1056. doi: 10.1007/s00431-023-05370-w
61. Coghill D, Banaschewski T, Cortese S, et al. The management of ADHD in children and adolescents: bringing evidence to the clinic: perspective from the European ADHD Guidelines Group (EAGG). *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2023;32(8):1337-1361. doi: 10.1007/s00787-021-01871-x
62. Kooij JJS, Bijlenga D, Salerno L, et al. Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *Eur Psychiatry*. 2019;56:14-34. doi: 10.1016/j.eurpsy.2018.11.001
63. Vilus JT, Engelhard C. Nonstimulant Medications for Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatr Ann*. 2025;54(1):e27-e33. doi: 10.3928/19382359-20241007-07
64. Ilipilla G, Arnold LE. The role of adrenergic neurotransmitter reuptake inhibitors in the ADHD armamentarium. *Expert Opin Pharmacother*. 2024;25(8):945-956. doi: 10.1080/14656566.2024.2369197
65. Wigal S, Chappell P, Palumbo D, et al. Diagnosis and Treatment Options for Preschoolers with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2020;30(2):104-118. doi: 10.1089/cap.2019.0116
66. Dobrosavljevic M, Larsson H, Cortese S. The diagnosis and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in older adults. *Expert Rev Neurother*. 2023;23(10):883-893. doi: 10.1080/14737175.2023.2250913
67. Childress AC, Komolova M, Sallee FR. An update on the pharmacokinetic considerations in the treatment of ADHD with long-acting methylphenidate and amphetamine formulations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15(11):937-974. doi: 10.1080/17425255.2019.1675636
68. Nanda A, Janga LSN, Sambe HG, et al. Adverse Effects of Stimulant Interventions for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): A Comprehensive Systematic Review. *Cureus*. 2023;15(9):e45995. doi: 10.7759/cureus.45995
69. Jaeschke RR, Sujkowska E, Sowa-Kucma M. Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: a narrative review. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021;238(10):2667-2691. doi: 10.1007/s00213-021-05946-0

70. Krinzing H, Hall CL, Groom MJ, et al. Neurological and psychiatric adverse effects of long-term methylphenidate treatment in ADHD: A map of the current evidence. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;107:945-968. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.09.023
71. Infomed. Resumo das características do medicamento: Strattera 4 mg/ml solução oral. [Online] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>. [Acedido a 25 julho 2025].
72. Fu D, Wu DD, Guo HL, et al. The Mechanism, Clinical Efficacy, Safety, and Dosage Regimen of Atomoxetine for ADHD Therapy in Children: A Narrative Review. *Front Psychiatry*. 2021;12:780921. doi: 10.3389/fpsyt.2021.780921
73. Mather K, Condren M. Extended-Release Viloxazine for Children and Adolescents With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2022;27(5):409-414. doi: 10.5863/1551-6776-27.5.409
74. Maletic V, Mattingly GW, Earnest J. Viloxazine extended-release capsules as an emerging treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Expert Rev Neurother*. 2024;24(5):443-455. doi: 10.1080/14737175.2024.2327533
75. Martinez-Raga J, Knecht C, de Alvaro R. Profile of guanfacine extended release and its potential in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:1359-1370. doi: 10.2147/NDT.S65735
76. Neuchat EE, Bocklud BE, Kingsley K, et al. The Role of Alpha-2 Agonists for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children: A Review. *Neurol Int*. 2023;15(2):697-707. doi: 10.3390/neurolint15020043
77. Drugbank. Clonidine. [Online] Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00575>. [Acedido a 25 julho 2025].
78. Mechler K, Banaschewski T, Hohmann S, et al. Evidence-based pharmacological treatment options for ADHD in children and adolescents. *Pharmacol Ther*. 2022;230:107940. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107940
79. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(9):727-738. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30269-4
80. Bellato A, Perrott NJ, Marzulli L, et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Effects of Pharmacological Treatment for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder on Quality of Life. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2025;64(3):346-361. doi: 10.1016/j.jaac.2024.05.023

81. Tan X, Xu Y, Wang S, et al. Efficacy and Safety of SPN-812 (Extended-Release Viloxazine) in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Sci.* 2023;13(12):1627. doi: 10.3390/brainsci13121627
82. Nasser A, Hull JT, Chaturvedi SA, et al. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Assessing the Efficacy and Safety of Viloxazine Extended-Release Capsules in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *CNS Drugs.* 2022;36(8):897-915. doi: 10.1007/s40263-022-00938-w
83. Gershon AA, Breuer J, Cohen JL, et al. Varicella zoster virus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15016. doi: 10.1038/nrdp.2015.16
84. Kennedy PGE, Gershon AA. Clinical Features of Varicella-Zoster Virus Infection. *Viruses.* 2018;10(11):609. doi: 10.3390/v10110609
85. Patil A, Goldust M, Wollina U. Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management. *Viruses.* 2022;14(2):192. doi: 10.3390/v14020192
86. Johnson RW, Alvarez-Pasquin MJ, Bijl M, et al. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective. *Ther Adv Vaccines.* 2015;3(4):109-120. doi: 10.1177/2051013615599151
87. Adriaansen EJM, Jacobs JG, Vernooij LM, et al. 8. Herpes zoster and post herpetic neuralgia. *Pain Pract.* 2024;25(1):e13423. doi: 10.1111/papr.13423
88. Mallick-Searle T, Snodgrass B, Brant JM. Postherpetic neuralgia: epidemiology, pathophysiology, and pain management pharmacology. *J Multidiscip Healthc.* 2016;9:447-454. doi: 10.2147/JMDH.S106340
89. Pan CX, Lee MS, Nambudiri VE. Global herpes zoster incidence, burden of disease, and vaccine availability: a narrative review. *Ther Adv Vaccines Immunother.* 2022;10:25151355221084535. doi: 10.1177/25151355221084535
90. Hadley GR, Gayle JA, Ripoll J, et al. Post-herpetic Neuralgia: a Review. *Curr Pain Headache Rep.* 2016;20(3):17. doi: 10.1007/s11916-016-0548-x
91. Chincholkar M. Gabapentinoids: pharmacokinetics, pharmacodynamics and considerations for clinical practice. *Br J Pain.* 2020;14(2):104-114. doi: 10.1177/2049463720912496
92. Infomed. Resumo das características do medicamento: Neurontin. [Online] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>. [Acedido a 28 agosto 2025].
93. Infomed. Resumo das características do medicamento: Lyrica. [Online] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/lyrica-epar-product-information_pt.pdf. [Acedido a 28 agosto 2025].

94. Varadi G. Mechanism of Analgesia by Gabapentinoid Drugs: Involvement of Modulation of Synaptogenesis and Trafficking of Glutamate-Gated Ion Channels. *J Pharmacol Exp Ther*. 2024;388(1):121-133. doi: 10.1124/jpet.123.001669
95. Dolphin AC. Voltage-gated calcium channels and their auxiliary subunits: physiology and pathophysiology and pharmacology. *J Physiol*. 2016;594(19):5369-5390. doi: 10.1113/JP272262
96. Chen J, Li L, Chen SR, et al. The $\alpha 2\delta 1$ -NMDA Receptor Complex Is Critically Involved in Neuropathic Pain Development and Gabapentin Therapeutic Actions. *Cell Rep*. 2018;22(9):2307-2321. doi: 10.1016/j.celrep.2018.02.021
97. Alles SRA, Cain SM, Snutch TP. Pregabalin as a Pain Therapeutic: Beyond Calcium Channels. *Front Cell Neurosci*. 2020;14:83. doi: 10.3389/fncel.2020.00083
98. Yu YP, Gong N, Kweon TD, et al. Gabapentin prevents synaptogenesis between sensory and spinal cord neurons induced by thrombospondin-4 acting on pre-synaptic $\text{Ca(v)} \alpha(2) \delta(1)$ subunits and involving T-type Ca(2+) channels. *Br J Pharmacol*. 2018;175(12):2348-2361. doi: 10.1111/bph.14149
99. Meaadi J, Obara I, Eldabe S, et al. The safety and efficacy of gabapentinoids in the management of neuropathic pain: a systematic review with meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pharm*. 2023;45(3):556-565. doi: 10.1007/s11096-022-01528-y
100. Cao X, Shen Z, Wang X, et al. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials Comparing the Efficacy and Safety of Pregabalin and Gabapentin in the Treatment of Postherpetic Neuralgia. *Pain Ther*. 2023;12(1):1-18. doi: 10.1007/s40122-022-00451-4
101. Menaldi SL, Halim PA, Kurniawan K. Efficacy of gabapentinoids for acute herpes zoster in preventing postherpetic neuralgia: a systematic review of randomized controlled trials. *Dermatol Online J*. 2022;28(5):1. doi: 10.5070/D328559238

Anexos

Anexo 1. Método e cálculos utilizados para determinar as quantidades de NaCl e efedrina necessárias para preparar uma solução isotônica de efedrina a 1,0%

Para preparar 2 L de solução isotônica de cloridrato de efedrina a 1,0%, são necessários 20,0 g de efedrina, porque

$$\begin{array}{l} 1 \text{ g efedrina} \text{ ----- } 100 \text{ mL} \\ x \text{ ----- } 2000 \text{ mL} \end{array}$$
$$x = \frac{2000}{100} = 20,0 \text{ g efedrina}$$

Para calcular a massa de NaCl precisa para isotonzar a solução, recorreu-se ao método dos equivalentes de NaCl, que se pode representar pela fórmula retirada da Farmacopeia Jugoslava IV

$$x = \frac{9 \times v}{10^3} - A \times a$$

onde x representa a quantidade (g) de NaCl necessária para preparar um volume v (mL) de solução isotônica de uma determinada substância, sendo A o equivalente em NaCl do composto (quantidade, em g, de NaCl que provoca o mesmo abaixamento crioscópico que 1 g desse composto, quando dissolvido no mesmo volume de água) e a a quantidade (g) de substância que permite preparar essa solução isotônica com uma determinada concentração. Sendo o equivalente em NaCl do cloridrato de efedrina igual a 0,28 g (valor tabelado na Farmacopeia Jugoslava IV) ¹⁰:

$$x = \frac{9 \times 2000}{10^3} - 0,28 \times 20,0 = 12,4 \text{ g de NaCl}$$

Pode recorrer-se a uma fórmula alternativa, lecionada nas aulas de Tecnologia Farmacêutica IV

$$P\% = 9 - E \times p\%$$

Onde P% representa a massa de NaCl a dissolver em 1000 mL de solução, E representa o equivalente em NaCl do composto e p% representa a massa do composto contida em 1000 mL da solução que se pretende isotonzar. Aplicando a fórmula, tem-se:

$$P\% = 9 - E \times p\% = 9 - 0,28 \times 10 = 6,2 \text{ g de NaCl} / 1000 \text{ mL} = 12,4 \text{ g de NaCl} / 2000 \text{ mL}$$

Portanto, para preparar 2 L de solução isotônica de cloridrato de efedrina a 1,0%, é necessário dissolver em água 20,0 g de cloridrato de efedrina e 12,4 g de NaCl.

Anexo 2. Esquema representativo de alguns efeitos farmacodinâmicos da cetamina (e da escetamina), que explicam a sua ação antidepressiva

A figura 2, que contém uma imagem retirada do artigo de revisão de Johnston *et al.* (2024) ¹⁶, ilustra alguns dos efeitos farmacodinâmicos da cetamina e da escetamina que contribuem para a sua atividade antidepressiva.

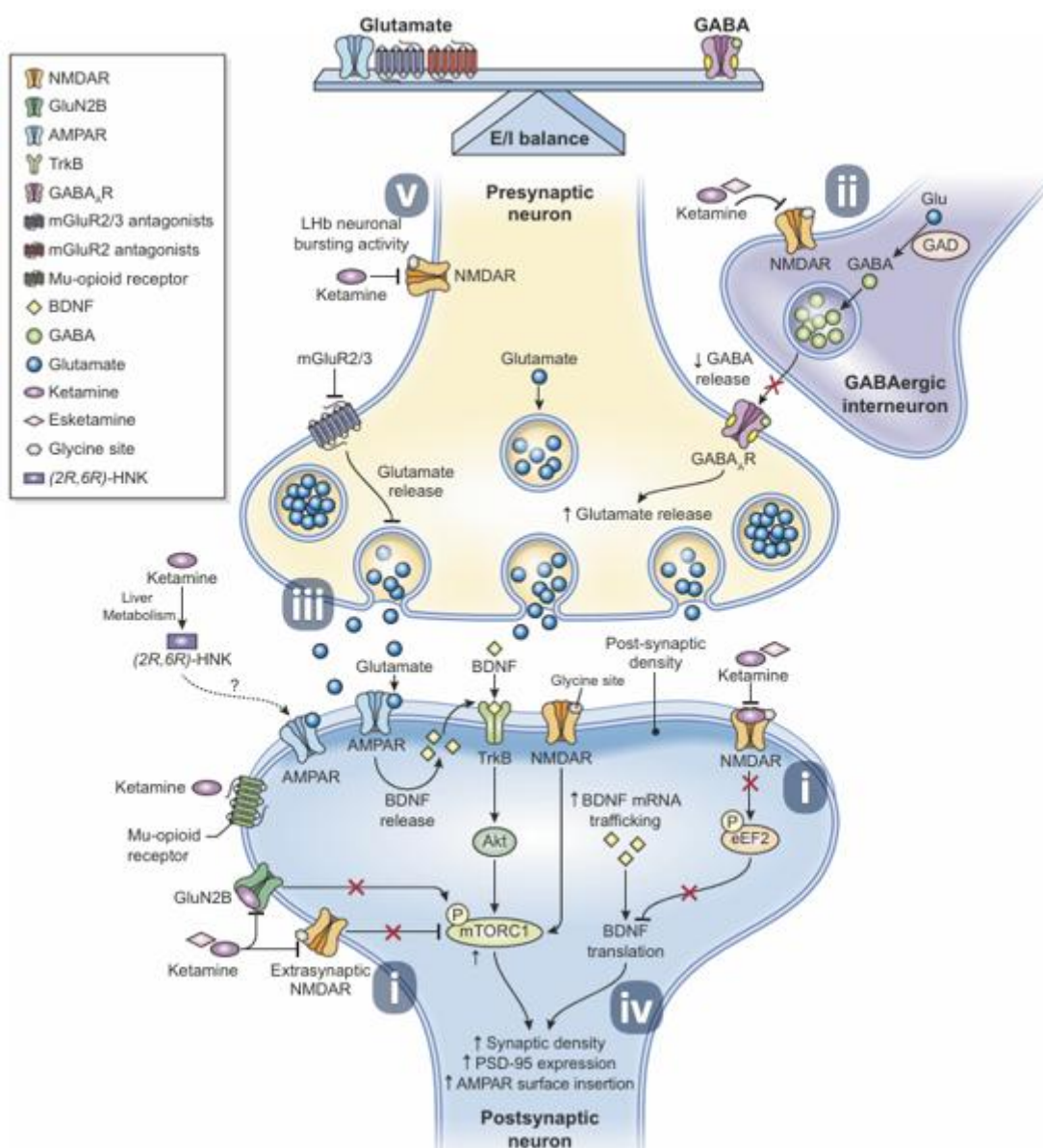


Figura 2. Possíveis mecanismos de ação da cetamina (e da escetamina). Atuam como antagonistas do recetor glutamatérgico ionotrópico N-metil-D-aspartato (NMDAR). (i) A inibição do NMDAR pós-sináptico e extra-sináptico conduz à diminuição da fosforilação do fator de alongação 2 eucariótico (eEF2), com consequente aumento da tradução do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), e ao aumento da atividade do complexo 1 do alvo mecanístico da rapamicina (mTORC1). (ii) O antagonismo do NMDAR pré-sináptico em interneurónios que libertam ácido gama-aminobutírico

(GABA) diminui essa liberação e a consequente inibição de neurónios piramidais glutamatérgicos. (iii) Assim, a liberação de glutamato aumenta, assim como a ativação de recetores do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) pós-sinápticos, o que conduz, através de vias de sinalização intracelular, a um incremento nos níveis de BDNF e na atividade do mTORC1. (iv) O aumento da atividade do mTORC1 e dos níveis de BDNF levam ao reforço dos níveis de AMPAR nas membranas pós-sinápticas e ao aumento da expressão de outras proteínas que regulam a organização, a densidade e a plasticidade sinápticas, o que culmina no restabelecimento da função sináptica em áreas cerebrais associadas à regulação das emoções, dos comportamentos e do humor. (v) Adicionalmente, a inibição de recetores NMDAR em neurónios da habénula lateral e a redução da hiperatividade desta estrutura cerebral contribuem para os efeitos antidepressivos da cetamina e da escetamina. Adaptado de ¹⁶.

Anexo 3. Modo de preparação da solução para perfusão de trastuzumab emtansina

Executei a preparação no interior de um isolador, que possui um esterilizador, para esterilizar todo o material e medicamentos necessários, e um sistema de precisão baseado numa balança embutida e um computador, que permite o controlo rigoroso do processo e a maximização da qualidade e segurança do produto preparado. Após a validação do tratamento pelo médico e o farmacêutico responsáveis, iniciei a organização de todo o material necessário e prossegui com o protocolo de preparação da solução para perfusão contendo 360 mg de trastuzumab emtansina. O protocolo descrito abaixo baseia-se nas indicações dadas pelo Resumo das Características do Medicamento do Kadcyra²⁵ e pelo sistema de preparação utilizado no hospital de Pula. Finalizada a preparação, acondicionamento e rotulagem da solução para perfusão, esta foi enviada pela farmacêutica responsável para o departamento a que se destinava, de modo a ser administrada imediatamente após a preparação. Caso não fosse administrada imediatamente, a solução reconstituída e diluída poderia ser conservada durante um período máximo de 24 horas, a uma temperatura compreendida entre 2 °C e 8 °C.

Material e reagentes necessários

- 1 frasco de trastuzumab emtansina 160 mg de pó para concentrado para solução para perfusão;
- 2 frascos de trastuzumab emtansina 100 mg de pó para concentrado para solução para perfusão;
- 1 garrafa de água para injetáveis estéril;
- 1 seringa estéril de 10 mL;
- 1 seringa estéril de 30 mL;
- 1 saco de perfusão contendo 250 mL de solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%).

Protocolo de preparação

1. Colocar os adaptadores nas seringas e nos frascos para injetáveis.
2. Com a seringa estéril de 10 mL, injetar suavemente 5 mL de água para injetáveis estéril nos frascos para injetáveis de 100 mg de trastuzumab emtansina e 8 mL de água para injetáveis estéril no frasco para injetáveis de 160 mg de trastuzumab emtansina.
3. Promover a dissolução do pó, sem agitar os frascos e verificar se a mesma foi total.
4. Averiguar, no computador, o volume de solução reconstituída necessário para preparar a solução para perfusão, tendo em conta a dose de 3,6 mg de trastuzumab emtansina/kg de

peso corporal e um peso corporal da doente de 100 kg. O volume é determinado através da seguinte fórmula, onde o volume é expresso em mL, a dose em mg/kg de peso corporal e o peso corporal em kg e o número 20 corresponde à concentração, em mg/mL, das soluções reconstituídas no interior dos frascos:

$$\text{Volume} = \frac{\text{dose} \times \text{peso corporal}}{20} = \frac{3,6 \times 100}{20} = 18 \text{ mL}$$

5. Com a seringa estéril de 30 mL, retirar 18 mL das soluções reconstituídas dos frascos para injetáveis e injetar esse volume no saco de perfusão contendo 250 mL de solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%).
6. Retirar o ar excedente do interior do saco de perfusão, com auxílio da seringa.
7. Acondicionar o saco de perfusão no interior de um saco de plástico esterilizado e etiquetar ambos os sacos. As etiquetas possuem os dados do paciente e do medicamento, a data de preparação, instruções para o acondicionamento e para a administração.

Anexo 4. Formações realizadas ao longo do estágio em farmácia comunitária

A Tabela 3 inclui as formações a que assisti no decorrer do meu estágio em farmácia comunitária, organizadas por ordem cronológica.

Tabela 3 – Formações a que assisti durante o meu estágio na Farmácia Confiança de Ermesinde.

Entidade formadora	Tópico	Local	Duração	Data
Viartis	Produtos com ibuprofeno	Farmácia	45 minutos	19/05/2025
Towa Pharmaceutical Portugal	Lipovir	Farmácia	15 minutos	21/05/2025
Pierre Fabre	Gama de produtos cosméticos da Klorane e Aderma	Farmácia	1 hora	22/05/2025
	Gama de produtos cosméticos da Avène	Pierre Fabre Portugal	1 dia	17/06/2025

Anexo 5. Fármacos aprovados pela EMA ou FDA para o tratamento da PHDA

A tabela 4 elenca as principais opções disponíveis para o tratamento farmacológico da PHDA.

Tabela 4 – Fármacos aprovados pela EMA e FDA para o tratamento da PHDA

Fármaco	Mecanismo de ação	Principais efeitos adversos	Eficácia
Metilfenidato	Inibe DAT e NAT; Agonista parcial 5-HT _{1A} ; ↓ recaptação da dopamina e noradrenalina	↑ PA e FC, distúrbios gastrointestinais e do crescimento e alterações neurológicas	Muito eficazes na melhoria dos sintomas e qualidade de vida de crianças e adultos afetados pela PHDA
Anfetaminas: dexanfetamina, lisdexanfetamina, mistura de sais	Inibem DAT, NAT, SERT, MAO e VMAT ₂ ; estimulam TAAR ₁ ; ↑ libertação e ↓ recaptação e degradação das monoaminas	Efeitos adversos semelhantes e mais frequentes que metilfenidato; ↑ risco de psicose e agravamento de tiques	
Atomoxetina	Inibidor seletivo do NAT; ↓ recaptação da noradrenalina e dopamina no córtex pré-frontal	Distúrbios gastrointestinais e do crescimento, sonolência, dores de cabeça, hepatotoxicidade rara e efeitos cardíacos (↑ PA, FC e intervalo QT)	Eficácia inferior à dos estimulantes e superior à dos agonistas adrenérgicos α ₂ na melhoria dos sintomas e qualidade de vida de crianças e adultos; Melhoria mais rápida dos sintomas com a viloxazina
Viloxazina	Bloqueio reversível do NAT; Modulação de receptores adrenérgicos e serotoninérgicos; ↑ níveis de serotonina, dopamina e noradrenalina no córtex pré-frontal	Cansaço, sedação, dores de cabeça, irritabilidade, perda de apetite, náuseas; ↑ PA e FC menos relevante	
Guanfacina	Agonista seletivo e menos potente α _{2A} ; ↑ neurotransmissão adrenérgica no córtex pré-frontal	Cansaço, sedação, irritabilidade, tonturas, distúrbios do sono, ↓ PA e FC	Apesar da sua eficácia no alívio dos sintomas e melhoria da qualidade de vida dos indivíduos afetados pela PHDA, são as opções terapêuticas disponíveis menos eficazes
Clonidina	Agonista potente e não seletivo α _{2A} , α _{2B} e α _{2C} ; ↑ neurotransmissão adrenérgica no córtex pré-frontal	Semelhantes aos da guanfacina, mas mais frequentes e intensos devido à ausência de seletividade	

5-HT_{1A} – recetor de serotonina 1A; α_{2A}, α_{2B} e α_{2C} – receptores adrenérgicos; DAT – transportador de dopamina; FC – frequência cardíaca; MAO – monoamina oxidase; NAT – transportador de noradrenalina; PA – pressão arterial; PHDA – perturbação de hiperatividade com défice de atenção; SERT – transportador de serotonina; TAAR₁ – recetor associado a aminas vestigiais 1; VMAT₂ – transportador vesicular de monoaminas 2; ↑ aumento; ↓ diminuição.



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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