



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Joana Catarina Alves Costa

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Joana Catarina Alves Costa

Opća Bolnica Pula

Janeiro a Abril de 2025

Farmácia Sousa Alves

Maio a Agosto 2025

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

Orientador: Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Lara Selovin

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Liliana Silva

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, 18 de setembro de 2025

Joana Catarina Alves Costa

Resumo

O estágio curricular é a última etapa para a conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, representando o culminar de cinco anos de muita aprendizagem.

O presente relatório relata o que foi desenvolvido ao longo dos últimos seis meses de estágio no *Opća Bolnica*, em Pula, e na Farmácia Sousa Alves, em Fafe. É ainda dado destaque a dois temas de desenvolvimento de especial interesse na profissão farmacêutica.

Num primeiro momento foi feita uma breve contextualização de ambos os locais de estágio, assim como um cronograma com as atividades desenvolvidas, sendo de seguida feita a redação de três atividades realizadas em cada período de estágio.

Em contexto de farmácia hospitalar, decorrido no âmbito do programa ERASMUS+, no *Opća Bolnica*, foram desenvolvidas duas atividades em que foi necessário proceder à preparação de dois medicamentos manipulados, sendo estes, cápsulas de clobazam e um xarope de propranolol, para a ala pediátrica. Esta população carece de especial foco já que a maior parte dos medicamentos disponibilizados pela indústria não conseguem satisfazer as suas necessidades. A outra atividade desenvolvida diz respeito ao uso do erdafitinib num indivíduo com neoplasia da bexiga, sendo este fármaco uma das últimas linhas de tratamento.

Relativamente ao estágio em farmácia comunitária as atividades descritas foram a implementação de testes de despiste da infeção bacteriana da orofaringe, com a realização de uma formação interna para a restante equipa da farmácia. Foi ainda realizada uma intervenção farmacêutica no uso incorreto do medicamento, numa utente idosa que apresentava problemas gastrointestinais devido ao uso de metformina em jejum. Por fim, descreveu-se um caso de hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteróides e a intervenção do farmacêutico no caso apresentado.

Na segunda parte foram desenvolvidos dois temas de relevo para a prática farmacêutica. O primeiro tema aborda o uso do lenacapavir como profilaxia pré-exposição ao HIV, tendo sido recentemente aprovado pela *Food and Drug Administration*. Foi explorado o mecanismo fisiopatológico da exposição, assim como o mecanismo pelo qual este fármaco atua e o impacto que tem na redução da transmissão do vírus. No segundo tema, foi destacado o uso promissor dos arandos como profilaxia de infeções do trato

urinário, explorando quais os componentes responsáveis por este efeito assim como o mecanismo que está por detrás.

Agradecimentos

Com isto termina uma das etapas mais desafiadoras.

Várias foram as pessoas que se foram cruzando pelo caminho não só académico como pessoal e a elas agradeço, porque sem elas nada seria possível.

À Faculdade de Farmácia, que apesar de ter sido a primeira opção conseguiu superar todas as minhas expectativas. Por me ter ensinado tanto e fazer com que ao longo de cada ano, a minha paixão pela profissão fosse crescendo.

Ao meu orientador de estágio, Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos por toda a orientação e prontidão prestada ao longo destes seis meses.

À Dra. Liliana e à restante equipa da Farmácia Sousa Alves por toda a aprendizagem e boa disposição. Obrigada por me terem acolhido tão bem.

À AEFFUP, por me ter proporcionado dois anos de mandato repletos de aprendizagem mas acima de tudo amizade. E à Associação Cura+ por me mostrar que um gesto pode mesmo mudar uma vida. Viram-me crescer, mas tudo graças a vocês.

À Raquel por estar presente desde o primeiro dia e por ser um exemplo.

À Beatriz, Inês e Amadeu por me terem escolhido para fazer parte do seu percurso. Serão sempre os meus pequenos.

Ao meu grupo de amigos por terem sido casa, por todas as gargalhadas e choros, por todos os ombros amigos e abraços bem apertadinhos. Um obrigada do fundo do coração.

Ao Zé Diogo por ser a definição de verdadeira amizade. Por ter estado sempre lá e por ser o meu maior apoio.

À minha família, especialmente aos meus pais, por terem sido o meu pilar. Por terem tornado tudo possível e nunca me terem deixado desistir dos meus sonhos. Ser-vos-ei eternamente grata.

E, por fim, à minha avó que, mesmo não estando, sei que estaria orgulhosa de mim.

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos	vi
Índice geral.....	vii
Índice de Figuras/ Tabelas/ Anexos	viii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	ix
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.....	3
Atividade 1: Medicamento Manipulado – Cápsulas de clobazam.....	3
Atividade 2: Medicamento Manipulado – Xarope de propranolol.....	6
Atividade 3: Uso do erdafitinib no cancro da bexiga metastizado	8
Secção B. Farmácia Comunitária	10
1. Contextualização do estágio curricular	10
2. Cronograma e sua explicação	11
3. Exemplo de atividades desenvolvidas.....	13
Atividade 1: Despiste de Infecção Bacteriana da Orofaringe.....	13
Atividade 2: Intervenção farmacêutica no uso incorreto do medicamento	15
Atividade 3: Caso de hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteróides	17
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento	20
Tema 1 – Lenacapavir bianual como profilaxia pré-exposição ao HIV	20
Tema 2 – Uso de arandos vermelhos como profilaxia de infeções do trato urinário.....	31
Conclusão global	40
Bibliografia	41
Anexos.....	49

Índice de Figuras/ Tabelas/ Anexos

Índice de Figuras

Figura 1: Mecanismo de ação do lenacapavir. Retirado de [47].....	25
--	----

Índice de Tabelas

Tabela 1. Cronograma das atividades realizadas durante o período de estágio em Farmácia Hospitalar no OBPula.	2
Tabela 2. Cronograma das atividades realizadas durante o período de estágio em Farmácia Comunitária na Farmácia Sousa Alves	11

Índice de Anexos

Anexo 1: Apresentação de apoio à formação interna realizada à equipa da Farmácia Sousa Alves no âmbito da atividade "Despiste da Infecção Bacteriana da Orofaringe"	49
--	----

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

AINEs	Anti-inflamatórios não esteróides
COX	Cicloxygenase
EEG	Eletroencefalograma
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FGFR	Recetor do fator de crescimento de fibroblastos
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
ITU	Infeção do trato urinário
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
PACs	Proantocianidinas
PrEP	Profilaxia pré-exposição
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
TARV	Terapia antirretroviral

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

Secção A. Farmácia Hospitalar

1. Contextualização do estágio curricular

No âmbito do programa ERASMUS+ tive a oportunidade de realizar o meu estágio a nível hospitalar no *Opća Bolnica*, na cidade de Pula, Croácia, tendo decorrido entre os meses de janeiro e abril de 2025.

Sendo este um dos poucos hospitais gerais na região de Ístria, acaba por abranger um grande número de pessoas, quer a população local, como as regiões adjacentes e turistas que visitem a cidade. No ano de 2024, prestou um total de 3.776.889 serviços, alcançando 958.273 pacientes, dados que comprovam a sua grande afluência.^[1]

Os serviços farmacêuticos são responsáveis pela solicitação, receção, armazenamento e dispensa tanto de medicamentos como dispositivos médicos. Além disso, procedem à preparação de fórmulas magistrais e preparados oficinais solicitados pelos respetivos departamentos do hospital, assim como a preparação de citostáticos. Durante o meu estágio, ao realizar estas atividade, foi possível estar em contacto com as diversas áreas clínicas, percebendo o papel do farmacêutico na orientação médica em colaboração com os restantes profissionais de saúde.

A equipa é composta por três farmacêuticos, quatro técnicos de farmácia e três auxiliares administrativos.

A farmácia do hospital localiza-se no piso inferior do bloco C, com acesso para o exterior, de forma a facilitar a receção de encomendas. A nível interno, está organizada em seis divisões: uma zona administrativa, onde é realizada a receção e solicitação de encomendas; o laboratório, no qual são preparadas as fórmulas magistrais e os preparados oficinais, equipado com todo o material de apoio necessário para a realização das mesmas; a sala de preparação de citostáticos, com duas salas de apoio, uma onde é armazenado o material necessário à preparação dos citostáticos e outra onde é feita a troca de vestuário; o armazém, onde se encontra os dispositivos médicos, assim como os medicamentos; uma sala com os produtos inflamáveis; e por fim uma sala com frigoríficos, onde são armazenados os medicamentos que devem estar em condições de refrigeração, assim como um armário trancado onde se encontram os psicotrópicos.

2. Cronograma e sua explicação

A tabela 1 reúne as principais atividades desenvolvidas no decorrer do meu estágio curricular em farmácia hospitalar.

Tabela 1. Cronograma das atividades realizadas durante o período de estágio em farmácia hospitalar no OBPula.

	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril
Receção, armazenamento e distribuição de encomendas				
Preparação de fórmulas magistrais e preparados oficinais				
Observação e Preparação de citostáticos				

Durante o meu estágio no *Opća Bolnica Pula* acompanhei de perto aquelas que são as funções de um farmacêutico hospitalar.

Num primeiro momento, tive a oportunidade, em conjunto com a farmacêutica e a técnica de farmácia responsáveis pela manipulação, de proceder à preparação tanto de preparados oficinais, que seriam necessários num panorama geral do hospital, como de fórmulas magistrais, provenientes de prescrições médicas que chegavam à farmácia pelos respetivos departamentos. Neste último, é de destacar a importância da análise da prescrição médica, de modo a perceber se o que foi prescrito se adequa ao doente em causa, tendo em conta a sua idade, patologia associada, assim como outras comorbilidades. Desde o início foi transmitida a importância do cumprimento das boas práticas de manipulação no laboratório, garantindo sempre a segurança e qualidade dos medicamentos manipulados. No final, todas as preparações são devidamente acondicionadas e rotuladas. Todo este processo é registado num livro de registos da própria farmácia, no qual consta os detalhes da preparação, assim como quem o preparou.

Ao longo deste período, também me foi possível colaborar na receção, armazenamento e distribuição tanto de medicamentos como de dispositivos médicos. No que toca à receção, num primeiro instante é feita a averiguação do que foi encomendado e do que foi recebido. Posto isto, cada produto é lido pelo seu código de barras ou *data matrix* de modo a verificar a conformidade dos prazos de validade. Por fim, é feito o seu armazenamento no respetivo local. A distribuição pelos diversos departamentos é feita

pela chegada, à farmácia, de um documento no qual consta todo o material necessário, sendo este separado e colocado no respectivo local para serem posteriormente recolhidos.

Nas últimas semanas do meu estágio, tive a oportunidade de observar e realizar a preparação de citostáticos. Para este efeito o hospital dispõe de dois isoladores, criando assim um ambiente estéril, de modo a não só evitar qualquer tipo de contaminação como também proteger o operador. Numa fase inicial é feita a validação do ciclo de tratamento pelo farmacêutico responsável e só depois é que se inicia a preparação do citostático. O isolador dispõe de um *software*, no qual estão inseridos os protocolos necessários para a preparação destes fármacos, além disso, tem embutido uma balança, que assegura a pesagem exata das substâncias. No final, procede-se à rotulagem, no qual constam as informações referentes ao doente e ao medicamento manipulado.

Realçar ainda, a dispensa de antibióticos de última linha, sendo necessário, para este efeito, uma autorização especial do farmacêutico responsável. De destacar o papel do farmacêutico nesta área e a sua colaboração com os restantes profissionais de saúde, de modo a garantir o uso correto e responsável do medicamento.

3. Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Medicamento Manipulado – Cápsulas de clobazam

Contextualização:

A preparação de medicamentos manipulados é uma prática frequente em farmácia hospitalar. Durante o meu período de estágio, vários foram os medicamentos manipulados solicitados aos serviços farmacêuticos do *OBPula*.

Um medicamento manipulado, segundo o Decreto-Lei nº 95/2004, é definido como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”.^[2] Desta forma, permite-nos preencher lacunas terapêuticas, como é o caso da população pediátrica, visto que a maior parte dos medicamentos disponibilizados e comercializados pela Indústria Farmacêutica não conseguem satisfazer as suas necessidades.^[3]

Desenvolvimento:

A síndrome de lennox-gastaut é uma forma de encefalopatia epilética, resistente ao tratamento, que se manifesta, geralmente, na infância, antes dos 8 anos de idade, com

maior incidência entre os 3 e os 5 anos.^[4] Não existe uma causa subjacente definida para esta síndrome, sendo, grande parte dos casos, a etiologia desconhecida. Contudo esta pode resultar de anomalias cerebrais ou ser consequência de outras encefalopatias infantis. Esta patologia é caracterizada por vários tipos de convulsões, nomeadamente convulsões atónicas, de ausência atípicas e tónicas, sendo esta última obrigatória para o diagnóstico. Apresenta ainda um padrão anormal de eletroencefalograma (EEG), no qual exhibe uma atividade lenta durante a vigília e uma atividade rápida durante o sono. A atividade convulsiva geralmente está associada a uma disfunção cerebral geral, com consequente comprometimento cognitivo progressivo, deficiência intelectual e atraso no desenvolvimento. Mais de metade dos pacientes têm probabilidade de experienciar pelo menos um episódio de mal epilético não convulsivo, facto este preocupante, pois contribui significativamente para o aumento da taxa de mortalidade.^[5]

O diagnóstico nem sempre é fácil uma vez que os tipos de convulsões e as próprias características do EEG não são específicos desta síndrome, o que torna a sua distinção das restantes difícil, nomeadamente numa fase inicial. Por esta razão, o tratamento, muitas vezes, é iniciado antes do diagnóstico ser estabelecido.^[5]

Segundo as orientações, é recomendado que a primeira linha de tratamento seja o valproato de sódio e, caso as convulsões não fiquem controladas, se adicione lamotrigina. Caso com estes dois em conjunto não se atinja o objetivo terapêutico, recorre-se a outras opções de terceira linha, estando o clobazam inserido nesta categoria.^[6]

O clobazam é uma benzodiazepina com atividade ansiolítica e anticonvulsivante, contudo ao contrário das outras é uma 1,5-benzodiazepina, e, por isso apresenta menor efeito sedativo. Isto explica-se devido à diferente interação com o recetor GABA-A, tendo menor afinidade para a subunidade α_1 , que está mais associada aos efeitos sedativos e hipnóticos. Em contrapartida, tem maior afinidade para as subunidades α_2 e α_3 , subunidades estas associadas aos efeitos anticonvulsivos e ansiolíticos.^[7] Ao ligar-se aos recetores GABA-A pós-sinápticos, este fármaco aumenta a frequência de abertura dos canais de cloreto, promovendo o influxo de iões cloreto e, consequentemente, a hiperpolarização neuronal. Desta forma, atenua a excitabilidade excessiva no sistema nervoso central e, com isto, diminuir a probabilidade de eventos convulsivos.^[8]

No que diz respeito ao seu metabolismo, este sofre uma desmetilação ao nível hepático, mediado pelo citocromo CYP3A4, resultando no seu metabolito ativo, N-desmetilclobazam.^[9]

Segundo a *Food and Drug Administration* (FDA), para pacientes com peso igual ou inferior a 30 kg, é recomendado o início do tratamento com 5 mg de clobazam por dia.^[10] Desta forma, foram preparadas cápsulas de 2 mg de clobazam, sendo realizada duas tomas diárias. A dose administrada encontra-se abaixo do que é recomendado pela FDA, o que pode ser justificado pelo facto da criança apresentar hipotrofia, ou seja, baixo peso para a idade, assim foi necessário iniciar com uma dose mais baixa de modo a evitar efeitos sedativos excessivos ou toxicidade.

De modo a proceder à preparação da fórmula magistral deve-se, primeiramente verificar as condições de trabalho, garantindo que todo o material e local se encontra devidamente limpo. Assim sendo, de modo a evitar a contaminação do medicamento manipulado e também promovendo a segurança, procedeu-se à desinfeção do local de trabalho com álcool a 70% e à higienização das mãos, com posterior colocação de luvas e máscara. Antes de iniciar a preparação, é feita a análise da prescrição médica tendo em conta as características do doente. Posto isto, são realizados os cálculos de modo a aferir, a partir do método volumétrico, a quantidade de substância ativa e de excipiente necessários, tendo em conta as dimensões das cápsulas a utilizar. Assim sendo, foram preparadas 60 cápsulas, cada uma contendo 2 mg de clobazam. As cápsulas são de tamanho T2, ou seja, têm a capacidade de 0,3 g por cápsula. Para a sua preparação foi necessário 120 mg de substância ativa (60 cápsulas x 2 mg clobazam). Tendo em conta que cada comprimido contém 10 mg de clobazam, foram necessários 12 comprimidos (120 mg / 10 mg). A quantidade de pó necessária para encher as cápsulas é 18 g (0,3 g x 60), valor este que inclui tanto a substância ativa como o excipiente. Assim, para completar o valor foi necessário a adição de 17,88 g de excipiente (18 g – 0,120 g). Desta forma, primeiramente foram pulverizados, num almofariz com auxílio do pilão, os 12 comprimidos de clobazam de 10 mg. De seguida, ao pó resultante foram adicionados, aos poucos, o excipiente utilizado, que neste caso foi lactose. Posto isto, procedeu-se ao enchimento das cápsulas, utilizando um encapsulador. Por fim, foi colocado o rótulo no medicamento manipulado, contendo as informações referente ao doente e ao medicamento.

Conclusão:

Indivíduos com esta síndrome apresentam mau prognóstico, além disso, as convulsões são contínuas e resistentes ao tratamento, verificando-se múltiplas morbidades, que vão evoluindo ao longo da vida do doente, persistindo na idade adulta. Assim sendo, o foco da terapêutica é conseguir controlar as convulsões, de modo a evitar lesões e incapacidades e minimizando o risco de complicações potencialmente fatais.^[6]

Atividade 2: Medicamento Manipulado – Xarope de propranolol**Contextualização:**

No decorrer do meu estágio no *OBPula* foi solicitada, à equipa dos serviços farmacêuticos a preparação de um xarope contendo propranolol, para uma criança que se encontrava na ala pediátrica.

Formas farmacêuticas líquidas de administração oral, como os xaropes, são as mais utilizadas, e ao mesmo tempo adequadas, para a população pediátrica. Além de facilitar a sua administração e promover a adesão à terapêutica, também permitem que haja uma maior facilidade no ajuste de dose a administrar consoante as características da criança e a evolução da doença.^[3]

Desenvolvimento:

A via RAS/MAPK é uma cascata de transdução que permite que as células se adaptem e respondam a estímulos extracelulares, como fatores de crescimento e citocinas, por meio da regulação de processos como a proliferação, diferenciação, metabolismo, sobrevivência e migração. As RASopatias são um conjunto de doenças genéticas na qual ocorre mutações nesta via de sinalização, aumentando a sua atividade ou interrompendo a sua regulação. Baixa estatura, defeitos cardíacos congénitos, dimorfismo facial e atraso no desenvolvimento neurológico são características presentes neste grupo de patologias.^[11]

A cardiomiopatia hipertrófica é uma patologia miocárdica no qual há uma hipertrofia ventricular esquerda e que se verifica frequentemente nas RASopatias. Apesar de ser um evento raro nas crianças, ocorrendo no início da infância, apresenta um grande risco de morbidade e mortalidade, sendo a principal causa mutações em genes não

sarcoméricos que incluem erros hereditários do metabolismo, síndromes de malformação e doenças neuromusculares e mitocondriais. Em alguns casos, a cardiomiopatia hipertrófica é característica de síndromes genéticas associadas a cardiopatia congênita, como a Síndrome de Noonan.^[12] Esta síndrome é um exemplo de RASopatias em que o gene PTPN11 é o mais afetado. Este codifica a tirosina fosfatase SHP2, levando a uma hiperativação da via. Por um lado, esta ativação faz com que o ERK, proteína a jusante da cadeia de sinalização, sofra uma maior fosforilação, com consequente desenvolvimento anormal das válvulas cardíacas, levando a malformações cardíacas congênitas.^[11]

O propranolol é um antagonista competitivo dos recetores β_1 e β_2 adrenérgicos.^[13] O uso de betabloqueadores, como o propranolol, tem como objetivo o alívio dos sintomas, assim como reduzir o grau de obstrução da via de saída e melhorar a função diastólica.^[14]

Desta forma, foi necessária a preparação de um xarope de propranolol de 1 mg/ml. Antes de proceder à preparação da fórmula magistral, foram asseguradas as boas condições de trabalho, nomeadamente a limpeza e segurança. Além disso, procedeu-se à análise da prescrição médica tendo em conta as características do doente. Posto isto, foram realizados os cálculos de modo a aferir a quantidade de substância ativa e de base para xarope necessário. Assim sendo, primeiramente foram pulverizados 6 comprimidos de propranolol de 40 mg, de modo a obter 240 mg de substância ativa. Ao pó resultante foram adicionados, aos poucos, 100 ml de base para xarope, neste caso o *Syrspend SF PH4*, e só depois, o restante volume de base. De seguida, procedeu-se ao enchimento de um frasco de vibro âmbar. E, por fim, foi colocado o rótulo no medicamento manipulado. Segundo o manual do fabricante da base para xarope, a validade do mesmo é de 90 dias e deve-se conservar à temperatura ambiente. Esta informação deve constar também no rótulo.

Conclusão:

Apesar do objetivo terapêutico, no que diz respeito ao bloqueio beta ideal e ao controlo dos sintomas, ser atingido, é importante que a criança seja acompanhada ao longo de todo o seu crescimento e desenvolvimento, de modo que ajustes possam ser feitos para manter o benefício terapêutico.^[14]

Atividade 3: Uso do erdafitinib no cancro da bexiga metastizado

Contextualização:

O cancro é uma doença com uma elevada incidência em todo o mundo, tendo um impacto negativo significativo na qualidade de vida dos doentes, tanto a nível físico, psicológico e social.

No decorrer do meu estágio, um utente do sexo masculino, com neoplasia da bexiga metastizado, necessitou de recorrer ao tratamento com erdafitinib, uma das últimas linhas de tratamento desta patologia, após quimioterapia à base de cisplatina e imunoterapia.

Desenvolvimento:

O cancro da bexiga é um tipo de carcinoma urotelial que tem origem nas células de revestimento da bexiga, sendo que os homens são os mais propensos a vir a desenvolver esta condição e a incidência tende a aumentar com a idade.^[15] Antecedentes familiares, tabagismo e infeções crónicas ou irritação do trato urinário são alguns dos fatores de risco que podem estar associados.^[16] A presença de hematúria indolor é um dos principais sintomas, e o seu surgimento deve ser investigado em todos os casos. Para além disso, outros sintomas, como a disúria, podem estar presentes.^[17]

Esta patologia pode apresentar-se na forma não músculo-invasivo, na qual o tumor é localizado e a terapêutica visa diminuir o risco de ocorrência de recidivas, e músculo-invasivo em que há o envolvimento de gânglios linfáticos e outros órgãos.^[16]

A primeira linha de tratamento neste tipo de carcinomas é a quimioterapia à base de cisplatina, contudo mais de metade destes pacientes não são elegíveis para este tipo de tratamento, e mesmo aqueles que o são, a maior parte dos casos há progressão da doença pouco tempo após o tratamento.^[18]

O recetor do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR) está envolvido no controlo da proliferação, sobrevivência e migração celular. Este recetor quando ativado pelo ligando apresenta atividade de tirosina quinase. Uma percentagem de indivíduos com cancro urotelial avançado ou metastizado apresenta uma alteração no gene que codifica este recetor, mais concretamente o gene que codifica o recetor FGFR3. Esta mutação leva à ativação do eixo FGF/FGFR, com consequente dimerização constitutiva do recetor e fosforilação independente do ligando, favorecendo a formação de ligações dissulfureto, promovendo a proliferação celular, a tumorigénese e a progressão da doença.^[15]

Desta forma, inibidores da tirosina quinase foram desenvolvidos de modo a interferir na via de transdução do FGFR. O erdafitinib é um inibidor seletivo da tirosina quinase, interferindo especificamente no domínio da quinase do FGFR, diminuindo a sua fosforilação, levando à inibição da proliferação celular das células tumorais.^[15] Por este motivo, é usado no tratamento de cancro avançado ou metastizado em indivíduos que possuam alterações no FGFR3, no qual houve progressão da doença após tratamento à base de cisplatina.^[18] O objetivo terapêutico é atingido com uma toma diária de 8 mg por dia por via oral.^[19]

A hiperfosfatemia e retinopatia serosa central são os efeitos adversos característicos desta classe de fármacos. Contudo, estudos verificaram que a hiperfosfatemia foi diminuindo com o decorrer do tratamento, fruto de mecanismos compensatórios da homeostase do fósforo. Já os eventos oculares, na sua maioria, são ligeiros a moderados e tendem a desaparecer com a interrupção ou redução da dose.^[19]

Conclusão:

A terapia com erdafitinib resulta numa sobrevida global significativamente mais longa. Deste modo, é crucial a realização de testes moleculares e genómicos numa fase precoce da doença, com o intuito de facilitar a orientação no que toca à decisão sobre o tratamento e assim prevenir atrasos no seu início.^[17] De realçar o papel do farmacêutico nesta área, juntamente com os restantes profissionais de saúde, no que toca à segurança e efetividade dos tratamentos oncológicos.

Secção B. Farmácia Comunitária

1. Contextualização do estágio curricular

No período de 12 de maio a 12 de agosto de 2025, decorreu o meu estágio em Farmácia Comunitária na Farmácia Sousa Alves, em Fafe, distrito de Braga.

A Farmácia Sousa Alves é uma das farmácias mais antigas da cidade de Fafe, tendo sido inaugurada em 1944. Em 2024 sofreu uma remodelação estrutural significativa, com a introdução de um sistema de *robot*, assim como o alargamento do espaço de atendimento e *backoffice*. É uma farmácia citadina de média dimensão, situada em pleno centro da cidade, em proximidade com o hospital, o que faz com que seja parte integrante de toda a movimentação da cidade e aldeias vizinhas.

A equipa é constituída por cinco farmacêuticos, dentro dos quais a Diretora Técnica, a Dra. Maria Gabriela Pinho, seis técnicos de farmácia, dois auxiliares de farmácia, um auxiliar de armazém e um diretor financeiro.

O seu horário de funcionamento é das 8h30 às 22h00, exceto domingos e feriados, período no qual está aberta entre as 9h00 e as 19h00. Juntamente com as restantes farmácias do concelho, de modo periódico, garante o serviço permanente, funcionando durante 24 horas.

A Farmácia Sousa Alves dispõe no seu espaço de atendimento, de 6 balcões de atendimento, expositores com variados produtos de saúde e bem-estar, assim como lineares nos quais os produtos expostos podem variar de acordo com a sua sazonalidade. A farmácia conta ainda com dois gabinetes de atendimento ao público: um onde se efetua a medição de parâmetros bioquímicos, administração de injetáveis, entre outros; e outro onde se realizam as consultas de nutrição, osteopatia e podologia, para além de rastreios e aconselhamentos em dermocosmética. No espaço de *backoffice*, encontra-se o gabinete de administração, a zona de conferência, com dois frigoríficos para armazenamento de medicamentos que necessitem de refrigeração, assim como prateleiras deslizantes onde estão acondicionados produtos que não podem ser armazenados no *robot*. Existe ainda um laboratório, destinado à preparação de medicamentos manipulados, onde é também efetuada a preparação individualizada da medicação (PIM) para os utentes de lares para os quais a farmácia presta este serviço, assim como para utentes particulares. A preparação de medicamentos manipulados não é uma prática muito frequente sendo muitas vezes o

serviço subcontratado a outras farmácias especializadas. No armazém, localizado na cave, encontra-se o *robot*, que armazena a maioria dos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM). Existe ainda um espaço organizado com prateleiras onde se armazenam os excedentes de medicamentos e produtos de saúde e bem-estar.

Para além dos serviços habitualmente prestados, a farmácia organiza de forma periódica atividades de intervenção na comunidade, nomeadamente, rastreios e ações de formação/ sensibilização sobre diversos temas de saúde e bem-estar.

O “Módulo de Atendimento” do *SIFARMA* é o *software* usado para a gestão de grande parte das atividades realizadas na farmácia, desde a realização/ receção de encomendas, o atendimento ao público, gestão de reservas, regularização de devoluções, faturação e gestão de *stocks*.

2. Cronograma e sua explicação

Na tabela 2 consta o resumo das principais atividades desenvolvidas no decorrer do meu estágio em farmácia comunitária.

Tabela 2. Cronograma das atividades realizadas durante o período de estágio em Farmácia Comunitária na Farmácia Sousa Alves

	Maio	Junho	Julho	Agosto
Receção, validação e armazenamento de encomendas				
Gestão de <i>stock</i> e verificação de prazos de validade				
Gestão de reservas				
Regularização de devoluções e notas de crédito				
Determinação de parâmetros bioquímicos				
Preparação Individualizada da Medicação				
Observação do atendimento ao público				
Atendimento com supervisão				
Atendimento autónomo				
Preparação de antibióticos				
Participação em formações				

Ação de sensibilização em Jardim de Infância sobre o tema “Proteção Solar”				
Ação de sensibilização “Dia Mundial Sem Fumo”				

Na fase inicial, o meu estágio esteve centrado em atividades de *backoffice*, o que me permitiu perceber a sua relevância para o bom funcionamento da farmácia. Efetuei a receção de encomendas e sua validação, armazenamento de medicamentos e produtos de saúde, gestão de *stocks*, assim como de reservas, verificação de prazos de validade e regularização de devoluções e notas de crédito.

Após este período tive a oportunidade de colaborar na PIM, tanto para utentes particulares como para dois lares pertencentes ao concelho. Ainda nesta fase, comecei a acompanhar alguns atendimentos ao público, o que me possibilitou observar a atuação de um farmacêutico em contexto comunitário.

A partir do mês de junho, fui progressivamente ganhando autonomia na realização de atendimentos ao público com a dispensa de MSRM, MNSRM, dispositivos médicos e produtos de saúde e bem-estar.

No que diz respeito à monitorização de condições de preparação e armazenamento de medicamentos, que é efetuada na farmácia no início de cada semana, pude acompanhar a análise das medições registadas pelos termohigrómetros, tanto da zona de atendimento como dos frigoríficos, laboratório, armazém e *robot*. Perante qualquer desvio aos limites estipulados, é efetuada uma análise de causas, sendo implementadas medidas corretivas/preventivas.

Ao longo de todo este período, participei em diversas formações organizadas por representantes de marcas de dermocosmética e outros produtos de saúde disponíveis na farmácia. Estas sessões formativas foram fundamentais para aprofundar o meu conhecimento sobre os mesmos, assim como adquirir competências para uma dispensa responsável e um aconselhamento adaptado às necessidades de cada utente.

3. Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Despiste de Infecção Bacteriana da Orofaringe

Contextualização:

A resistência bacteriana constitui um dos maiores desafios em saúde pública. Apesar da infecção bacteriana da orofaringe justifique, em alguns casos, o recurso a antibioterapia, é frequente a prescrição de antibióticos para a infecção de origem viral. Assim sendo, é crucial distinguir corretamente entre infecções virais e bacterianas de modo a direcionar para o tratamento mais adequado, minimizando complicações e promovendo o uso racional e responsável do antibiótico.^[20]

A farmácia é uma das principais portas de entrada no sistema de saúde, habitualmente, o primeiro local a que as pessoas recorrem quando surgem questões ou necessidades relacionadas com a sua saúde e bem-estar, como no caso da dor na garganta. Assim, a implementação de testes de despiste para a infecção bacteriana da orofaringe contribui para uma intervenção mais rápida e direcionada face à situação.

Desenvolvimento:

A infecção aguda da orofaringe caracteriza-se pela inflamação da faringe ou amígdalas, podendo ocorrer tanto em crianças como em adultos. Vírus e bactérias são frequentemente, os agentes responsáveis por esta condição. Enquanto a infecção viral é autolimitada, a de origem bacteriana, quando não tratada, pode resultar em complicações, como abscesso periamigdalino e febre reumática.^[21]

O diagnóstico nem sempre é fácil devido à sobreposição da sintomatologia provocada pelos dois agentes. Testes de cultura são os métodos de referência para o diagnóstico de infecção por *Streptococcus* β -hemolítico do grupo A. Estes testes envolvem o isolamento e identificação de organismos viáveis, contudo estas técnicas exigem longos períodos de espera para a obtenção do resultado, além dos custos serem elevados.^[22]

Existem critérios clínicos, como os critérios CENTOR, que são usados para auxiliar na identificação de indivíduos com alta probabilidade de terem uma infecção pelo *streptococcus*. Estes critérios baseiam-se na avaliação de quatro sinais e sintomas: febre superior a 38 °C, exsudado ou edema amigdalino, adenopatia cervical anterior dolorosa e ausência de tosse. A cada um é atribuído um ponto, e quanto maior for a pontuação, maior é a probabilidade de a infecção ser de origem bacteriana, permitindo ao farmacêutico

orientar de uma forma mais precisa sobre a necessidade de uma testagem adicional ou sobre o início do tratamento adequado.^[21]

Desta forma, testes rápidos para o *Streptococcus A* têm sido implementados, nas farmácias comunitárias, como ferramenta de auxílio no diagnóstico e apoio na decisão. Este teste permite detetar qualitativamente a presença do antígeno específico do grupo A de estreptococos, através da recolha de uma amostra da orofaringe, com recurso a zaragatoa. O método consiste na extração do antígeno do carbohidrato específico presente na parede celular do *Streptococcus pyogenes*, seguida da sua deteção rápida e específica do agente patogénico causador da infeção.^[22]

A recomendação da realização deste teste é feita quando se suspeita de uma infeção de origem bacteriana, no qual está presente para além da dor aguda de garganta, mais três dos critérios CENTOR. Caso se verifiquem sintomas como tosse e lacrimejo é indicativo que a infeção é de origem viral e por isso não há indicação para a realização do teste.^[22]

O procedimento para a sua realização passa pela colheita do exsudado da orofaringe, evitando a sua contaminação com a saliva. No tubo de ensaio, com os dois reagentes, é feita a extração da amostra presente na zaragatoa. De seguida, adiciona-se três gotas da solução, presente no tubo de ensaio, no dispositivo de teste, e, ao fim de cinco minutos o resultado é visível. O aparecimento de duas linhas, uma na região controlo e outra na região teste, indica um resultado positivo para a presença do antígeno de estreptococos A. Um resultado negativo caracteriza-se pela presença de apenas uma linha na região controlo. O teste é inválido quando não aparece nenhuma linha na região controlo.^[23]

Uma das principais vantagens destes testes é a rapidez com que é obtido o resultado. Contudo, apesar de serem altamente específicos ($\approx 95\%$), apresentam uma sensibilidade limitada (80 – 95%), podendo originar falsos negativos, especialmente em casos em que a concentração de antígeno na zaragatoa não é suficiente ou está abaixo do nível detetável do teste, ou seja, baixa carga bacteriana. Assim sendo, nestes casos é recomendado a confirmação do diagnóstico em meio de cultura.^[22]

No que concerne à abordagem terapêutica, no caso da infeção de etiologia bacteriana é necessário recorrer a antibioterapia, devendo o utente ser encaminhado para consulta médica. Já no caso de uma infeção de origem viral, a abordagem terapêutica

consiste no alívio dos sintomas e, nesse sentido o aconselhamento na farmácia, dependendo da análise da sintomatologia, poderá compreender medidas farmacológicas para alívio da dor e da inflamação, nomeadamente analgésicos e anti-inflamatórios, e medidas não farmacológicas, como por exemplo beber muita água para hidratar a mucosa, preferindo alimentos líquidos ou cremosos, entre outras.

Conclusão:

A implementação de testes de despiste da infeção da orofaringe, apesar da sua sensibilidade, são sem dúvida uma ferramenta essencial no apoio ao diagnóstico diferencial entre uma infeção viral e uma bacteriana. Deste modo, garantem uma abordagem mais rápida e eficaz, promovendo o uso racional do antibiótico, permitindo que o aconselhamento efetuado pelo farmacêutico, na abordagem a doentes com queixas desta etiologia, seja o mais adequado e ajustado à situação clínica do doente.

Atividade 2: Intervenção farmacêutica no uso incorreto do medicamento

Contextualização:

O uso correto do medicamento é crucial para garantir a eficácia da terapêutica, assim como prevenir o aparecimento de eventuais efeitos adversos, promovendo a segurança do doente.

Em contexto de atendimento surgiu o caso de uma utente idosa polimedicada que apresentava queixas a nível gastrointestinal, nomeadamente dor abdominal e perda de apetite. Através de uma entrevista dirigida, várias questões foram feitas para tentar perceber o foco do problema. Verificou-se que havia alguma confusão no que toca à toma correta da medicação, nomeadamente à associação metformina e dapagliflozina, a qual a utente realizava em jejum, sendo que a indicação é a toma junto com as refeições de modo a reduzir os efeitos adversos gastrointestinais, associados à metformina.^[24]

Desenvolvimento:

A diabetes mellitus tipo 2 é uma patologia na qual o pâncreas não produz insulina suficiente, ou não a consegue utilizar de forma eficaz, para controlar os níveis de glucose, levando ao seu aumento.^[25]

A metformina é usada como primeira escolha no tratamento desta condição. Trata-se de uma biguanida que apresenta atividade anti-hiperglicemiante, reduzindo os níveis de glucose plasmática tanto basal como pós-prandial.^[24] Eventos adversos gastrointestinais são bastante frequentes em pacientes tratados com metformina. Apesar de estes sintomas serem transitórios, leva a uma menor adesão à terapêutica ou até mesmo interrupção do tratamento, uma vez que muitos doentes não toleram estes efeitos, piorando a qualidade de vida dos mesmos. Os mecanismos que estão implícitos neste efeito ainda não são totalmente compreendidos, contudo, estudos referem que poderá estar associado a semelhanças estruturais da metformina com os agonistas do recetor da serotonina (5-HT₃), levando à ativação destes recetores, no trato gastrointestinal, aumentando a motilidade e secreção entérica. Outro motivo pode estar associado a variações genéticas no transportador de cationes orgânicos (OCT1), em que a diminuição do transporte leva ao aumento das concentrações de metformina no intestino.^[26]

Perante este caso a solução pode passar pela combinação de várias estratégias. A primeira é a educação e capacitação da utente, promovendo a sua literacia em saúde. Assim, foi explicado de uma forma a que a doente pudesse entender, a função de cada medicamento, assim como quando deveriam ser realizadas as suas tomas. Foi dada ênfase à associação dapagliflozina e metformina, reforçando a importância da toma após o início de uma refeição de modo a reduzir a irritação gástrica.

Outra estratégia utilizada é a revisão da terapêutica, que consiste numa análise da medicação prescrita, com o objetivo de avaliar a necessidade, eficácia, segurança e adequação de cada medicamento à utente. Além disso, permite identificar potenciais interações medicamentosas relevantes, assim como possíveis problemas relacionados com medicamentos.^[27]

Após garantir que o esquema terapêutico é adequado, a PIM surge como uma ferramenta complementar. Este serviço destina-se a doentes que apresentem dificuldades na gestão da sua medicação, polimedicados e com esquemas terapêuticos complexos. Consiste na organização da medicação da doente, segundo a posologia prescrita, num dispositivo de múltiplos compartimentos, selado e que após utilização é descartado. Esta prática facilita a administração correta dos medicamentos, minimizando o risco de erros, contribuindo para a autonomia da utente e a melhor adesão à terapêutica.^[28]

Segundo o protocolo elaborado pela Ordem dos Farmacêuticos, inicialmente é feita uma entrevista ao doente, de modo a recolher toda a informação relevante sobre a sua medicação, e consequente revisão da terapêutica. O processo da PIM, segue as boas práticas de preparação farmacêutica, sendo que no final o *blister* é etiquetado com a identificação do doente, medicação e posologia associada, contendo ainda outras informações relevantes, como lote/ validade, condições de armazenamento/ conservação.^[28] Aquando da entrega, é fornecida orientação sobre o modo de utilização do *blister*, assegurando que será usado corretamente.

Conclusão:

Este caso evidencia uma dificuldade, frequente nos doentes polimedicados, em gerir corretamente a sua medicação, seja por esquecimento ou falta de compreensão das orientações fornecidas pelo médico/ farmacêutico. Deste modo, destaca-se assim o papel do farmacêutico comunitário no que diz respeito à promoção do uso seguro e eficaz dos medicamentos, nomeadamente em populações vulneráveis, como é o caso dos idosos, melhorando a adesão à terapêutica.

Atividade 3: Caso de hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteróides

Contextualização:

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) são amplamente prescritos e utilizados devido às suas propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias. Contudo, em indivíduos suscetíveis, podem desencadear reações de hipersensibilidade.

Durante um atendimento, surgiu o caso de uma utente que se deslocou à farmácia à procura de aconselhamento para uma dor de cabeça, sendo que a mesma se encontrava em fase de estudo de hipersensibilidade a AINEs, fazendo-se acompanhar de um documento no qual constavam os fármacos para os quais desenvolvia as reações de hipersensibilidade e aqueles que, aparentemente, tolerava. A utente referiu que desenvolvia um angioedema na região ocular, acompanhado do aparecimento de erupções cutâneas.

Desenvolvimento:

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), as reações de hipersensibilidade aos AINEs estão inseridas na categoria de reações adversas do tipo B, uma vez que se trata de reações imprevisíveis e que ocorrem em indivíduos suscetíveis.^[29]

Estas reações podem ocorrer por dois mecanismos distintos. Por um lado, por um mecanismo não imunológico, associado à reatividade cruzada, como ocorre na doença respiratória exacerbada pelos AINEs, doença cutânea exacerbada pelos AINEs e urticária/ angioedema induzida por múltiplos AINEs. Por outro lado, podem resultar de um mecanismo imunológico, mediado por IgE ou células T, como na urticária/ angioedema ou anafilaxia induzida por uma classe única de AINE e na reação de hipersensibilidade tardia induzida por um único AINE.^[29]

O mecanismo de ação dos AINEs passa pelo bloqueio da enzima cicloxigenase-1, interferindo no metabolismo do ácido araquidónico, com consequente bloqueio da síntese de prostaglandinas, nomeadamente a prostaglandina E2. Este bloqueio leva a que a metabolização do ácido araquidónico seja através da via alternativa da 5-lipoxigenase, levando a um aumento de leucotrienos com efeitos pró-inflamatórios, responsáveis por manifestações clínicas como o angioedema.^[30]

Neste caso, o angioedema na região ocular resultou de uma reação imediata do tipo anafilatoide, desencadeada por uma ativação direta dos mastócitos, ao contrário da reação anafilática, que é mediada pelo anticorpo IgE. Quando ativados, os mastócitos libertam histamina, leucotrienos, prostaglandinas e citocinas, que são responsáveis pela vasodilatação, aumento da permeabilidade capilar e edema dos tecidos. Nas reações anafilatóides, a sua ativação ocorre independentemente da presença do anticorpo. Desta forma, a ligação direta do fármaco ao recetor MRGPRX2 é que está por detrás da ativação dos mastócitos. A estimulação deste recetor, mesmo sem sensibilização prévia, desencadeia uma desgranulação mastocitária.^[31]

Por outro lado, o aparecimento das erupções cutâneas podem surgir devido a uma reação imunológica tardia, mediada por linfócitos T. Estes libertam citocinas inflamatórias que desencadeiam apoptose dos queratinócitos, com consequente destruição da camada basal e formação de erupções cutâneas.^[32]

O diagnóstico desta condição passa pela avaliação dos sintomas, do tempo de aparecimento após a toma do medicamento e do histórico de exposições anteriores.

Existem testes cutâneos e laboratoriais, contudo apresentam algumas limitações e só estão disponíveis para alguns AINEs. Deste modo, o teste de provocação controlada é o método mais usado para a confirmação do diagnóstico, no entanto, deve ser realizado sob supervisão médica e não é recomendado em indivíduos que apresentem reações graves.^[33]

Para efetuar o aconselhamento mais adequado a esta utente, foi importante a análise detalhada do documento apresentado pela mesma, bem como da composição de cada medicamento, a fim de evitar a dispensa de um fármaco ao qual pudesse desenvolver uma reação de hipersensibilidade. Perante a análise desta listagem, em conjunto com a restante equipa, foi efetuada a dispensa de tramadol 50 mg, tendo sido alertada a utente para os procedimentos a tomar caso surgisse uma reação adversa. Foi também acordado com a mesma, que iríamos contactá-la no dia seguinte para avaliar o seu estado e verificar se o medicamento tinha surtido o efeito esperado, sem complicações associadas.

Após o contacto com a utente, foi possível constatar que o fármaco aconselhado foi eficaz não tendo sido notada qualquer reação de hipersensibilidade.

Conclusão:

O caso desta doente, sendo uma situação pouco habitual em contexto de atendimento, foi importante para perceber que a hipersensibilidade a AINEs representa um desafio na prática clínica pela diversidade e gravidade das manifestações. O diagnóstico e identificação dos fármacos em indivíduos suscetíveis é crucial para a prevenção de complicações graves, assim como prevenir reexposições perigosas. O farmacêutico desempenha um papel crucial nomeadamente na escolha de alternativas terapêuticas seguras e no acompanhamento do doente.

Este atendimento serviu ainda como exemplo de estudo, que permitiu sensibilizar a restante equipa para o caso, de forma a poder estar melhor preparada na resposta a situações semelhantes que possam surgir.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Lenacapavir bianual como profilaxia pré-exposição ao HIV

1.1. Introdução

Desde os anos 2000 que a infeção provocada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) tem sido uma preocupação a nível mundial, tendo a Organização das Nações Unidas definido como sexto objetivo de desenvolvimento do milénio “combater a SIDA, a malária e outras doenças”.^[34] Em 2024, aproximadamente 1,3 milhões de pessoas foram infetadas pelo HIV, sendo pessoas transgénero, homens homossexuais e toxicodependentes, os grupos mais afetados.^[35]

Até ao final deste ano, 2025, a Assembleia Geral das Nações Unidas, pretende alcançar as metas 95-95-95, segundo as quais 95% dos indivíduos com HIV devem ser diagnosticados, 95% destes recebam terapia antirretroviral (TARV) e 95% dos que receberam TARV alcancem a supressão da carga viral.^[36]

Apesar de alguns países reportarem um aumento do número de novos casos, a TARV, atualmente utilizada, tem representado um grande avanço no controlo da infeção, contribuindo para a diminuição da mortalidade.^[37] Esta terapia interfere com a replicação viral, suprimindo a infeção e a sua disseminação. Contudo, impedir que a mesma se estabeleça continua a ser um dos principais focos.^[38]

Desta forma, a profilaxia pré-exposição (PrEP) constitui uma abordagem preventiva, destinada a grupos populacionais com risco acrescido de exposição, com o objetivo de evitar o estabelecimento da infeção pelo HIV, bloqueando a replicação viral antes ou durante a sua integração no genoma do hospedeiro.^[38]

Assim sendo, surge o lenacapavir como um fármaco promissor, de ação prolongada, que tem como alvo a proteína do capsídeo do HIV.^[38]

1.2. Vírus da imunodeficiência humana (HIV)

O HIV pertence à família *Retroviridae*. Este vírus apresenta invólucro, duas cópias do genoma ssRNA de cadeia positiva e codifica proteínas estruturais, enzimáticas e reguladoras. Os genes *gag* e *env* são responsáveis pela produção de proteínas estruturais. O gene *gag* origina a poliproteínas p55, que é posteriormente clivada em proteínas como

p17 (matriz), p24 (capsídeo) e p7 (nucleocapsídeo). Por sua vez, o gene *env* codifica a glicoproteína gp160, que forma o complexo Env, constituído pelas subunidades gp120 e gp41, essenciais para a entrada do vírus nas células do hospedeiro. O gene *pol* codifica enzimas cruciais para a replicação viral, nomeadamente a transcriptase reversa, a integrase e a protease. Por fim, os genes reguladores (*tat*, *ver*, *nef*, *vif*, *vpr* e *vpu*) contribuem para a sobrevivência do vírus na célula hospedeira, contribuindo para a sua replicação e ajudando-o a escapar às defesas do sistema imunitário.^[39]

Os dois principais tipos de HIV, são o HIV-1 e o HIV-2. Ambos podem ser transmitidos por via sexual, transfusão de sangue contaminado ou durante a gestação, parto ou amamentação, contudo, o HIV-2 apresenta uma menor eficácia na transmissão. O HIV-2 é menos patogénico e a evolução da doença é mais lenta, comparativamente ao HIV-1.^[40] Este último tem uma grande variabilidade genética, pelo que o polimorfismo associado se deve ao facto de a transcriptase reversa ser mais propensa a erros.^[41]

1.3. Fisiopatologia da exposição

A fisiopatologia da exposição ao HIV envolve uma complexa interação entre o vírus e o sistema imunitário do hospedeiro, enfraquecendo-o.

Após a exposição, o HIV atravessa as barreiras epiteliais e atinge as células imunitárias residentes, nomeadamente linfócitos T CD4⁺, células dendríticas e macrófagos. A infeção começa com a ligação da glicoproteína viral gp120 ao recetor CD4 na superfície da célula hospedeira. Contudo a presença da molécula CD4 não é suficiente para permitir a entrada do vírus. Desta forma, é necessária a presença e consequente interação com co-recetores de quimiocinas, como CCR5 ou CXCR4. Estas interações desencadeiam alterações conformacionais na glicoproteína gp41, favorecendo a fusão do envelope viral com a membrana plasmática da célula e consequente libertação do núcleo viral no citoplasma. Já dentro da célula, o RNA viral é convertido, pela transcriptase reversa, em DNA viral, sendo transportado até ao núcleo, e integrado no genoma da célula hospedeira pela integrase. A partir deste momento, a célula é capaz de produzir novas partículas virais. A libertação dos viriões ocorre por brotamento na membrana plasmática da célula hospedeira. Este processo é mediado pela via ESCRT, que é recrutada pelo HIV para facilitar a separação final do virião sem causar lise celular. Por fim, ocorre maturação dos viriões recém-formados, pela protease viral, que cliva a poliproteínas Gag-Pol, tornando-os infecciosos.^[41]

Na fase aguda da infeção, o indivíduo pode ser assintomático, embora seja portador de uma alta carga viral, uma vez que o vírus se está a multiplicar ativamente nos gânglios linfáticos e na corrente sanguínea. Apesar da ausência de manifestações clínicas, desde o início da infeção que há uma destruição progressiva dos linfócitos T CD4⁺, células fulcrais para a resposta imunitária. Caso a infeção não seja tratada ou seja, mas de forma inadequada, a depleção imunitária evolui ao longo do tempo, levando a uma fase mais avançada da doença, isto é, desencadeia a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), momento em que o indivíduo se torna mais suscetível a outras infeções oportunistas.^[40]

1.4. Diagnóstico

Os testes combinados antígeno-anticorpo são os recomendados no momento de identificar um paciente com HIV. Este baseia-se na deteção de anticorpos HIV-1 e HIV-2 e o antígeno p24 do HIV-1. Contudo, testes de anticorpo e teste de amplificação de ácido nucleico podem ser feitos. Independentemente do teste utilizado, o resultado positivo deve ser seguido de um segundo teste de HIV, mas neste caso laboratorial, de modo a confirmar o diagnóstico de HIV.^[40]

Aquando do diagnóstico, e a fim de orientar para a seleção do tratamento, é realizado uma avaliação laboratorial, no qual é feita a contagem de linfócitos T CD4⁺ e a quantificação da carga viral plasmática de RNA do VIH-1, essenciais para avaliar o estado imunológico do doente e a replicação viral. São também realizados exames laboratoriais de rotina, como hemograma, função renal e hepática e glicemia, assim como a sorologia para hepatites A, B e C. Caso se considere a terapia com abacavir é necessário fazer o teste HLA-B*5701, de modo a prevenir reações de hipersensibilidade. São também realizados testes fenotípicos de resistência a antirretrovirais. Adicionalmente e, consoante a história clínica do doente e exames físicos, podem ser indicados outros testes, nomeadamente teste para a identificação de infeções sexualmente transmissíveis bem como para infeções oportunistas e neoplasias associadas ao HIV.^[40]

1.5. Tratamento

Na maioria dos casos, a ausência de supressão viral deve-se à resistência viral e efeitos colaterais, com consequente falha no tratamento.^[42] O estigma público, assim como

a falta de acesso adequado aos cuidados, são também fatores que contribuem para a pouca adesão à terapêutica.^[40]

A identificação dos genes que influenciam o processo infeccioso do vírus é crucial para compreender a interação entre o HIV e o hospedeiro, contribuindo para o desenvolvimento de terapias mais eficazes. Neste sentido, os fatores genéticos humanos são alvos promissores, já que as proteínas celulares tendem a ser estáveis, ao contrário do HIV, que apresenta elevada variabilidade genética e capacidade de desenvolver resistência devido a mutações frequentes.^[39]

Embora ainda não haja uma cura, o avanço dos recursos terapêuticos proporciona uma melhor perspectiva e qualidade de vida, uma vez que a terapêutica existente é capaz de controlar a infecção ao interferir com o ciclo de vida do vírus.^[43]

O principal objetivo da TARV é alcançar a supressão viral. Segundo as recomendações da OMS e dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças, o início da terapêutica deve ser logo após a confirmação laboratorial e a conclusão de uma avaliação inicial, independentemente do seu estado imunológico ou do estadió clínico da infecção, exceto se estiver presente uma infecção oportunista grave.^[40]

As principais classes de fármacos existente incluem inibidores da transcriptase reversa (análogos de nucleósidos ou não nucleósidos) (ITRNs e ITRNNs), inibidores da entrada (IEs), inibidores da integrase (INIs) e inibidores da protease (IPs). Os ITRNs, como o abacavir e a lamivudina, inibem a replicação viral através da ligação à enzima transcriptase reversa do HIV, interrompendo o prolongamento do DNA viral durante a transcrição reversa. Os ITRNN, como o efavirenz e a rilpivirina, apresentam o mesmo mecanismo de ação dos anteriores, contudo ligam-se de forma não competitiva ao local alostérico da enzima, não se integrando no DNA. Os IEs, como o maraviroc e o enfuvirtide, interferem com a entrada do vírus na célula hospedeira. Os INIs, como o raltegravir e o cabotegravir, impedem a integração do DNA viral. Já os IPs, como o atazanavir e o darunavir, atuam na fase final do ciclo de vida do vírus, impedindo a clivagem das poliproteínas virais, permanecendo imaturas e não infecciosas, impedindo a propagação da infecção.^[40]

A seleção do tratamento e a monitorização da resposta à TARV é avaliada pela carga viral, sendo as moléculas CD4 ótimos indicadores da função imunológica, progressão da

doença e sobrevida, além disso, permite averiguar a necessidade de iniciar profilaxia para infecções oportunistas.^[40]

Após o início da terapêutica, a carga viral deve ser avaliada entre 2 a 4 semanas, podendo o controle ser repetido a cada 4 a 8 semanas, de modo a monitorizar a diminuição dos níveis virais. A supressão virológica é atingida quando o número de cópias/ml de RNA do HIV é inferior a duzentos. Caso, após 12 semanas, a carga viral não diminuir pelo menos 2 log₁₀, ou seja, diminuir 100 vezes o valor inicial, pode indicar falência terapêutica, má adesão ou resistência aos fármacos. Por esse motivo é recomendado realizar um teste de resistência genotípica.^[40]

1.6. Profilaxia pré-exposição (PrEP)

Vários ensaios clínicos demonstraram que a PrEP diminui significativamente a probabilidade de infecção pelo HIV, em grupos de risco. Assim, para além de testes de HIV, uso de proteção, triagem e tratamento de infeções sexualmente transmissíveis, a OMS recomenda a implementação da PrEP nos programas de prevenção.^[44]

Contudo, em muitos países, verificam-se barreiras que levam a que a disponibilidade da PrEP seja limitada ou inexistente, apesar do aumento das opções terapêuticas disponíveis. Para além disso, a dificuldade na adoção consciente de abordagens comportamentais, que reduzem o risco de HIV, também compromete a eficácia da prevenção. Acresce ainda a falta de conhecimentos sobre os fatores de risco individuais, o que reduz a aceitação da PrEP.^[45]

Apesar da TARV e a PrEP terem como foco o bloqueio da infecção pelo HIV, ambas são abordagens estratégicas diferentes. Os regimes de TARV reduzem a carga viral em pessoas que já apresentam o vírus, impedindo a entrada do mesmo em células saudáveis, pela inibição da transcrição reversa e da integração do DNA viral, ou pela interrupção da produção de viriões maduros a partir de partículas virais imaturas nas células infetadas.^[38]

Fármacos que atuam nas fases finais da replicação viral, após a integração do DNA viral no genoma da célula, não são opções ideais para o uso em PrEP, isto porque, ao contrário da TARV, a PrEP tem como objetivo prevenir que a infecção se estabeleça, e, assim que a integração acontece, a infecção já está estabelecida e não pode ser evitada.^[38]

As formulações de PrEP, atualmente aprovadas, têm como alvo a transcriptase reversa ou a integrase. Os medicamentos orais diários disponíveis combinam dois NRTIs:

emtricitabina (FTC) com tenofovir disoproxil fumarato (TDF), ou com tenofovir alafenamida (TAF).^[38]

Apesar da combinação oral ter demonstrado ser eficaz em alguns países, na África Subariana, os resultados são menos promissores, em grande parte devido à falta de adesão ao regime diário de comprimidos. Desta forma, estratégias de PrEP de ação prolongada têm sido desenvolvidas. O primeiro agente com estas características a ser identificado foi o cabotegravir injetável, administrado bimestralmente, demonstrando superioridade em relação à PrEP oral. Recentemente, foi aprovado pela FDA, o lenacapavir, podendo este ser administrado bianualmente.^[46]

1.7. Lenacapavir

Em 2022, o lenacapavir foi aprovado como agente de TARV, tendo como alvo a proteína do capsídeo do HIV-1, nomeadamente nas fases iniciais, mas também nas fases tardias da replicação viral. Deste modo, para além do seu uso como TARV, o lenacapavir também pode ser usado como PrEP.^[38]

1.7.1. Mecanismo de ação

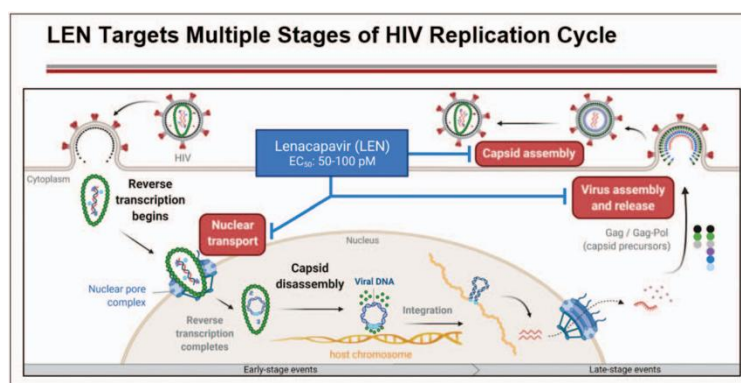


Figura 1: Mecanismo de ação do lenacapavir. Retirado de [47]

O capsídeo viral envolve e protege o material genético do HIV, sendo uma estrutura essencial em etapas críticas do ciclo de vida do vírus, nomeadamente na desintegração do capsídeo após a entrada na célula, o transporte do complexo de pré-integração até ao núcleo e a montagem de novos viriões durante a replicação. O lenacapavir atua ligando-se a uma região altamente conservada na interface entre as subunidades do capsídeo. Esta ligação provoca a estabilização da estrutura do capsídeo, impedindo o desencapsidamento (*uncoating*) após a entrada do vírus na célula, o que bloqueia a libertação do RNA viral e

sua transcrição reversa. O complexo viral ao estar estabilizado prejudica o transporte nuclear, impedindo que o material genético alcance a célula hospedeira e integre o DNA viral no genoma celular. Além disso, o lenacapavir inibe a montagem de novos capsídeos, comprometendo a formação de partículas virais infecciosas.^[47]

1.7.2. Propriedades farmacocinéticas

Por apresentar um tempo de semi-vida extremamente longo faz com que seja ideal para formulações de libertação prolongada, já que, quando administrado por via subcutânea, o lenacapavir é absorvido lentamente, mantendo as concentrações plasmáticas terapêuticas por pelo menos seis meses. Esta característica é a que permite que o regime seja bianual. A farmacocinética prolongada deve-se ao facto de a taxa de absorção pelo tecido subcutâneo ser mais lenta que a taxa de eliminação sistémica, levando a que a presença do fármaco no organismo seja mais longa. Ensaio clínico de fase I demonstraram que os níveis plasmáticos de lenacapavir permanecem acima da concentração inibitória 95% por pelo menos seis meses após uma única injeção subcutânea de 927 mg. Além disso, a biodisponibilidade da via subcutânea é aproximadamente cem por cento, sendo a concentração máxima atingida entre os dias 77 e 84.^[47]

No que diz respeito à eliminação, o lenacapavir é excretado predominantemente pela via biliar e fecal. Estudos demonstraram que cerca de 76% do lenacapavir foi encontrado nas fezes, enquanto na urina a percentagem foi inferior a 1%. Além disso, a forma inalterada do fármaco é a principal encontrada, representando aproximadamente 69% no plasma e 33% nas fezes. Isto deve-se ao facto do lenacapavir apresentar uma elevada lipofilia, baixa solubilidade em água e uma forte ligação às proteínas plasmáticas.^[47]

1.7.3. Evidência científica

1.7.3.1 PURPOSE 1

O estudo PURPOSE 1, ensaio clínico randomizado e duplo-cego, foi realizado em mulheres cisgénero com elevado risco de infeção por VIH, em países da África Subsaariana. Este teve como objetivo avaliar a eficácia, segurança e aceitabilidade do lenacapavir, administrado em forma de injetável, a cada 26 semanas, tendo como comparador a PrEP oral padrão com tenofovir disoproxil fumarato e emtricitabina.^[48]

Os resultados evidenciaram que no grupo tratado com lenacapavir não houve casos confirmados de infecção pelo HIV, durante o período de acompanhamento, enquanto o grupo que recebeu a terapia oral apresentou uma taxa de incidência de aproximadamente 1,69 casos por 100 pessoas-ano. Estes resultados demonstram uma eficácia superior do lenacapavir em comparação com o regime PrEP oral tradicional, levando a uma redução do risco de infecção de aproximadamente cem por cento.^[48]

Para além disso, no que toca à segurança, neste ensaio, os eventos adversos detetados foram predominantemente leves e transitórios, mais relacionados com o local de injeção, evidenciando o perfil de segurança favorável do lenacapavir.^[48]

De realçar a elevada taxa de adesão por parte dos participantes do ensaio, reforçando o potencial deste fármaco ser usado como alternativa em populações com dificuldades de adesão a regimes orais diários.^[48]

1.7.3.2. PURPOSE 2

Em relação ao PURPOSE 1, o PURPOSE 2, alargou a sua avaliação a uma população mais diversificada, incluindo homens cisgénero, pessoas trans e não binárias, também com risco acrescido de infecção por HIV.^[49]

À semelhança do ensaio anterior, o presente ensaio teve como objetivo comparar o lenacapavir injetável bianual com a PrEP oral diária TDF/FTC, sendo o desenho do ensaio semelhante.^[49]

Nesta coorte, foram registados apenas dois casos de infecção entre aproximadamente 2.180 participantes, que foram submetidos ao lenacapavir, representando uma taxa de incidência de 0,10 por 100 pessoas-ano. Já o grupo correspondente à profilaxia oral apresentou 9 casos, levando a uma incidência de 0,93 por 100 pessoas-ano. Num panorama geral, tendo em conta toda a população em risco, o lenacapavir reduziu o risco de infecção em 96%, e em 89% quando comparado à PrEP oral.

No período pós-análise deste estudo demonstrou-se que pelo menos um dos casos em que houve infecção no grupo com lenacapavir, o paciente em causa já estava infetado antes de ser submetido à administração com lenacapavir.^[49]

Para além da eficácia, o lenacapavir demonstrou um bom perfil de segurança, tolerabilidade e aceitabilidade, evidenciando poucos eventos adversos graves assim como uma alta adesão por parte dos participantes do estudo.^[49]

1.7.4. Segurança e tolerabilidade

Em ambos os ensaios, PURPOSE 1 e 2, a maioria dos eventos adversos relatados dizem respeito a reações locais no ponto de aplicação subcutânea, como dor, endurecimento e eritema, sendo estes de intensidade leve a moderada. Normalmente, estes efeitos são transitórios e autolimitados, pelo que não levaram à descontinuação do tratamento na maioria dos casos. [48] [49]

No que toca a eventos sistémicos, como toxicidade a nível hepático, renal e hematológico, não houve aumento significativo em relação ao grupo que foi submetido à profilaxia oral. Além disso, estes estudos demonstraram que o ajuste de dose não é necessário em indivíduos que apresentem insuficiência hepática renal leve a moderada, demonstrando a sua segurança em populações com comorbidades clínicas. [48] [49]

De destacar que a eficácia do lenacapavir não depende da sua coadministração com outro antirretroviral, contribuindo para a minimização de interações medicamentosas e toxicidade cumulativa. [48] [49]

1.7.5 Discussão

O desenvolvimento do lenacapavir demonstrou uma alternativa altamente eficaz na prevenção de infeção pelo HIV. Os resultados dos estudos PURPOSE 1 e 2 evidenciam a sua eficácia superior à PrEP oral diária, mesmo em populações sub-representadas. [48] [49]

A farmacocinética prolongada, o bom perfil de segurança, a elevada biodisponibilidade e a simplicidade do regime favorecem a adesão à terapêutica, obstáculo este à efetividade da PrEP oral. [48] [49]

Contudo, a implementação do lenacapavir como PrEP exige a realização de testes sensíveis para HIV antes da primeira dose e a manutenção de protocolos de monitorização para deteção precoce de falhas terapêuticas ou possíveis casos de resistência viral. [48] [49]

Um ponto chave é a garantia da equidade de acesso, nomeadamente em regiões em que há maior carga de HIV e consequentemente há um risco acrescido de infeções por HIV, de modo que os benefícios deste fármaco se reflitam no impacto epidemiológico desta patologia. [48] [49]

1.8. Perspetivas futuras

Uma abordagem inovadora encontra-se em fase de estudos para o desenvolvimento de uma vacina contra o HIV, direcionada à linha germinativa. Esta tem como objetivo ativar células B imaturas (naïve), promovendo o seu desenvolvimento em células especializadas capazes de produzir anticorpos amplamente neutralizantes (bnAbs) que reconhecem locais específicos na proteína Env do vírus. Células B imaturas com esta capacidade são raras no sistema imunitário humano e, as vacinas tradicionais baseadas na proteína Env não conseguem ativá-la.^[50]

A classe bnAbs denominada de VRC01, atua sobre o CD4bs, isto é, na zona onde o vírus se liga ao recetor CD4, sendo de interesse, já que surge com alguma frequência durante a infeção natural.^[50]

Num ensaio clínico de fase 1, IAVI G001, quarenta e sete voluntários receberam três doses da vacina GT1.1, proteína Env modificada, com diferentes concentrações ou placebo, ao longo de 24 semanas. A avaliação das células B demonstrou que todos os vacinados desenvolveram respostas imunitárias contra duas regiões relevantes e conservadas do vírus: o local de ligação ao recetor CD4 (CD4bs) e o topo da proteína viral (ápice do trímero). Além disso, foram identificadas células B de memória da classe VCR01, na maioria dos pacientes, com sinais de maturação, característica esta relevante para a sua eficácia.^[50]

Outros dois ensaios clínicos de fase 1 foram realizados, o IAVI-G002 nos Estados Unidos e o IAVI-G003 em Ruanda e na África do Sul. Em ambas as fases foi utilizada uma vacina em mRNA projetada para induzir precursores específicos de bnAb. No estudo feito nos Estados Unidos, os participantes receberam também uma segunda injeção de reforço ligeiramente diferente, de modo a permitir a maturação precoce das células imunológicas. Os resultados demonstraram que a vacina foi segura e bem tolerada. Contudo, cerca de 18% dos participantes do segundo estudo desenvolveram reações cutâneas no local de injeção. No entanto, a vacinação induziu uma quantidade significativa de precursores de bnAb, atingindo o objetivo.^[51]

1.9. Conclusão do tema

A desinformação continua a ser um dos principais obstáculos à erradicação da pandemia, pelo que a disseminação do conhecimento sobre a doença, assim como os

modos de transmissão e os sintomas associados, é fulcral para incentivar comportamentos responsáveis por parte da sociedade.^[43]

A adesão à terapêutica é essencial para alcançar a supressão da carga viral do HIV, sendo que esta aumenta com o passar das semanas, após a interrupção do tratamento. Consequentemente, há um maior risco de desenvolver organismos resistentes, complicações associadas ao HIV, assim como promover a transmissão da doença.^[40]

Desta forma, a PrEP constitui uma estratégia essencial na prevenção do HIV, nomeadamente em populações de elevado risco. A sua eficácia tem sido comprovada a partir da redução significativa da transmissão do vírus. Além disso, o desenvolvimento de opções de longa duração, como o lenacapavir administrado duas vezes por ano, constitui um avanço promissor, melhorando a adesão do doente à terapêutica, superando barreiras associadas à toma diária de comprimidos.^[45]

De realçar o papel do farmacêutico na promoção da adesão à terapêutica, mesmo em regimes de administração como o lenacapavir bianual. O farmacêutico é responsável por educar o doente no que toca à importância do cumprimento das administrações, assim como as consequências da não adesão, nomeadamente o risco de falência terapêutica e desenvolvimento de resistências. Além disso, atua na deteção e gestão precoce de possíveis reações adversas, promovendo a aceitação e continuidade do tratamento.

Tema 2 – Uso de arandos vermelhos como profilaxia de infeções do trato urinário

2.1. Introdução

Durante o meu estágio em farmácia comunitária, foi frequente o contacto com utentes que procuravam aconselhamento farmacêutico devido a sintomas como ardor ao urinar, urgência miccional ou desconforto pélvico, sugestivos de uma infeção do trato urinário (ITU).

A seguir às infeções do trato respiratório, as ITUs são das infeções bacterianas mais comuns, tanto a nível hospitalar como comunitário. Embora possam afetar ambos os sexos e todas as faixas etárias, as mulheres constituem o grupo mais suscetível, apresentando uma taxa de incidência de 37,5%, sobretudo devido a variáveis anatómicas e fisiológicas. Esta suscetibilidade tende ainda a acentuar-se com o avanço da idade.^[52]

Na maioria dos casos, o agente responsável são bactérias, contudo fungos e alguns vírus, embora que raro, também podem contribuir para o seu desenvolvimento. A *Escherichia coli* (*E. coli*) é o principal agente etiológico, sendo responsável por aproximadamente 80% das infeções urinárias. No entanto, outras bactérias, como a *Enterococcus faecalis* e a *Klebsiella pneumoniae* podem estar envolvidas na origem da infeção.^[53]

O tratamento passa pelo recurso a antibioterapia, contudo problemas relacionados com o aumento das resistências bacterianas tem impulsionado a procura de abordagens alternativas, de modo a minimizar o risco de desenvolvimento de ITUs recorrentes.^[52]

Desta forma, os arandos vermelhos têm sido alvo de diversos estudos pelo facto de inibirem a adesão bacteriana ao urotélio, podendo representar uma abordagem promissora como profilaxia de infeções do trato urinário.^[54]

2.2. Infeções do trato urinário

As ITUs são classificadas tendo em conta o local da infeção. Uma ITU inferior afeta a bexiga e a uretra, enquanto as superiores afetam os rins e os ureteres.^[55] Além disso, podem ser divididas em complicadas e não complicadas. Estas últimas afetam indivíduos saudáveis que não apresentam alterações estruturais ou neurológicas do trato urinário. Já quando estão presentes anomalias anatómicas ou funcionais que aumentam a

suscetibilidade de desenvolver infecção, como a colocação de um cateter ou alterações no funcionamento do trato urinário, a ITU denomina-se de complicada. Este tipo de infecção tende a ser mais grave.^[53]

É também importante considerar a frequência com que a infecção ocorre, sendo que quando se verificam três ou mais episódios num ano, ou pelo menos dois nos últimos seis meses, a ITU é classificada como recorrente. Nestes casos, pode ainda ocorrer uma recidiva até catorze dias após o tratamento, caso o patógeno persista no trato urinário, mesmo que a resposta terapêutica inicial tenha sido favorável.^[56]

2.3. Sintomas

No que diz respeito à sintomatologia, a cistite bacteriana caracteriza-se pela presença de disúria, urgência miccional, urina turva e, por vezes, hematúria, estando frequentemente associada a uma leucocitúria superior a 10 000 leucócitos/ ml. A pielonefrite, por sua vez, pode surgir como complicação de uma cistite, resultando de um refluxo transitório ou persistente da urina da bexiga para os ureteres. Clinicamente, manifesta-se por dor no flanco ou na região lombar, geralmente acompanhada de febre.^[55]

2.4. Fatores de risco

Os homens são geralmente menos propensos a desenvolver ITUs, comparativamente às mulheres. Este facto deve-se, principalmente, a diferenças anatómicas. Nas mulheres, a uretra é mais curta estando mais próxima da região perianal, facilitando a migração de microrganismos até à bexiga. Em contrapartida, a dos homens é mais longa, dificultando a ascensão dos patógenos, favorecendo a sua eliminação pela urina, reduzindo o risco de infecção. Para além disso, a colonização inevitável da mucosa periuretral por bactérias da flora intestinal, pode contribuir para o desenvolvimento de ITUs nas mulheres.^[57]

Apesar da maior suscetibilidade, o organismo feminino possui mecanismos de defesa. A flora vaginal saudável é composta, predominantemente por lactobacilos, que mantêm um pH vaginal ácido e inibem a colonização de microrganismos patogénicos. Contudo, na menopausa, os níveis de estrogénio tendem a diminuir, levando ao aumento do pH vaginal e a uma redução de lactobacilos. Esta alteração favorece a substituição da flora vaginal de lactobacilos por *E. coli*, aumentando o risco de desenvolver ITUs.^[56]

Para além dos fatores anatómicos e hormonais, fatores comportamentais podem estar na causa do aumento da recorrência. A atividade sexual é um dos principais fatores de risco, especialmente quando associada ao uso, por exemplo, de espermicidas, podendo alterar a flora vaginal e promover a colonização de bactérias. A frequência das relações sexuais, a higiene inadequada e a retenção urinária também estão associadas a um maior risco de infecção. ^[57]

Práticas como o aumento da ingestão de líquidos, a escolha adequada de métodos contraceptivos e uma higiene íntima adequada, são estratégias importantes para reduzir o risco de infecções e minimizar a sua recorrência. ^[56]

2.5. Fisiopatologia da exposição

Agentes uropatogénicos, frequentemente provenientes da flora intestinal, podem colonizar a uretra e, conseqüentemente, atingir a bexiga. Este processo ocorre a partir da ação de adesinas, que facilitam a fixação às células epiteliais do trato urinário, promovendo o desenvolvimento da infecção. Deste modo, o sistema imunitário do hospedeiro desencadeia mecanismos de defesa de modo a eliminar os microrganismos invasores. Da interação entre as bactérias e as células do hospedeiro resulta a produção de citocinas inflamatórias e o recrutamento de leucócitos para o local da infecção. Contudo, em alguns casos, a resposta inflamatória do hospedeiro não é suficiente para combater a infecção e, por isso, as bactérias multiplicam-se, produzindo toxinas e enzimas que contribuem para a sua sobrevivência e disseminação. ^[53]

A *Escherichia coli* é o principal agente etiológico. A infecção inicia-se com a colonização do agente no trato urinário inferior, seguida da ascensão dos microrganismos até à bexiga, causando cistite. Caso não seja tratada, a infecção pode progredir através dos ureteres até aos rins, desencadeando uma infecção secundária, isto é, uma pielonefrite aguda. A adesão do patógeno aos recetores das células uroteliais ocorre através das fímbrias do tipo P, permitindo que a bactéria resista ao fluxo urinário, facilitando a sua internalização e replicação intracelular. ^[58]

Além disso, estes agentes têm a capacidade de formar biofilmes, estruturas que aumentam a aderência às superfícies epiteliais e conferem proteção contra a resposta imunitária e agentes antimicrobianos. Esta estratégia permite que as bactérias

permaneçam viável no interior das células epiteliais, podendo infectar tecidos adjacentes, contribuindo para a persistência, recorrência e progressão da infecção. [58]

2.6. Diagnóstico

O diagnóstico das infecções do trato urinário baseia-se, principalmente, na avaliação clínica, tendo em conta a presença de sintomas característicos, como disúria e urgência miccional. De modo a confirmar a suspeita, recorrem-se a exames laboratoriais que auxiliam na identificação da infecção. [59]

A análise de uma urina, na qual está presente uma infecção, é caracterizada pela presença de piúria acima de 10 GB/mm³, bacteriúria superior a 10⁵ UFC/mL, presença de nitritos (Gram -) e de esterase leucocitária. [59]

Em contexto de farmácia comunitária, o método mais utilizado são as tiras reativas de urina. Trata-se de um procedimento simples, não invasivo e de resultado rápido, geralmente em poucos minutos. Estas tiras possuem diversos reagentes químicos que reagem com substâncias específicas presentes na urina, originando uma mudança de cor. Esta alteração permite detetar a presença de certos compostos, como leucócitos e nitritos, e estimar a sua concentração aproximada. [60]

Outro exame que pode ser realizado é a urocultura. Este permite identificar o agente patogénico responsável pela infecção e avaliar a sua sensibilidade à antibioterapia. Contudo, o tempo de espera para saber os resultados é longo, o que atrasa o início do tratamento. [59]

2.7. Tratamento

O tratamento das ITUs deve ter em conta o tipo de infecção, a gravidade dos sintomas, as características individuais do doente e os padrões de resistência bacteriana. [53]

Para ITUs não complicadas, os antibióticos de primeira linha incluem a fosfomicina e a nitrofurantoína. Caso o objetivo terapêutico não seja atingido, ou se verifique resistência, recorre-se a opções de segunda linha, como as cefalosporinas orais, fluoroquinolonas e β -lactâmicos. [53]

Nos casos em que estão envolvidos agentes multirresistente, o tratamento exige o uso de combinações de antibióticos, como por exemplo, ceftolozano/tazobactam. [53]

Dado que as bactérias são capazes de desenvolver mecanismos de resistência a antibióticos, é crucial a realização de testes de suscetibilidade antimicrobiana, a fim de orientar a escolha terapêutica de forma eficaz. ^[53]

2.8. Profilaxia de ITUs recorrentes

Uma ITU recorrente caracteriza-se pela ocorrência de três ou mais ITUs por ano ou duas num período de seis meses. ^[58] A elevada taxa de recorrência justifica, em alguns casos, a adoção de estratégias preventivas. ^[53]

A prevenção destas infeções consiste em identificar e controlar os fatores de risco associados, adotar medidas não antimicrobianas eficazes e utilizar a profilaxia antimicrobiana, quando necessária. Baixos níveis de estrogênio, incontinência urinária e esvaziamento incompleto da bexiga são alguns dos principais fatores de risco associados à recorrência de ITUs. Além disso, estratégias como a correta higiene e a ingestão de líquidos são fundamentais para reduzir a incidência das mesmas. ^[53]

O uso a longo prazo de antibioterapia, como profilaxia a ITUs demonstrou ser a medida preventiva mais eficaz. Contudo, o tratamento prolongado, leva ao aumento de reações adversas a medicamentos, assim como a promoção da resistência a estes medicamentos. Deste modo, a profilaxia antimicrobiana, quando indicada, deve ser cuidadosamente avaliada. ^[56]

2.9. Arandos vermelhos

A necessidade de combater as ITUs é agravada pelo problema crescente da resistência à antibioterapia. O seu uso excessivo e indevido reduziu a sua eficácia, aumentando as taxas de infeção e recorrência. Desta forma, métodos preventivos e terapêuticos alternativos têm sido alvo de investigação. ^[61]

Os arandos vermelhos além de serem constituídos na sua maioria por água, contêm também várias substâncias orgânicas, como ácido quínico, ácido málico e ácido cítrico, bem como glicose e frutose. ^[62]

Os produtos à base de arandos têm sido alvo de interesse na prevenção de ITUs devido à presença de proantocianidinas (PACs), compostos polifenólicos, que têm a capacidade de inibir a adesão de bactérias uropatogénicas, especialmente a *E. coli*, ao epitélio urotelial. ^[61]

No entanto, o benefício dos arandos não se prende apenas à presença de PACs. Estes têm também na sua constituição outros flavonoides como a quercetina e a miricetina, que atuam como antioxidantes capazes de neutralizar os radicais livres, contribuindo para a redução do stress oxidativo. Além disso, ácidos fenólicos, como o ácido benzoico e o ácido hidroxicinâmico, apresentam propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias. ^[61]

2.9.1 Mecanismo de ação

Embora o mecanismo pelo qual as propriedades preventivas dos arandos ainda não esteja totalmente esclarecido, acredita-se que as proantocianidinas do tipo A (PACs) sejam os principais compostos responsáveis pelo seu potencial terapêutico. Estudos demonstraram que estes polifenóis se ligam especificamente às fímbrias do tipo P na superfície da *E. coli*, alterando a superfície da célula bacteriana e, consequentemente impedindo a sua adesão às células uroepiteliais que revestem a bexiga. Este mecanismo contribui para a redução da probabilidade de ocorrer colonização bacteriana, dificultando o estabelecimento da infeção urinária. ^[52]

Para além de prevenir a adesão bacteriana, os flavonoides e ácidos fenólicos, presentes nos arandos, são capazes de inibir o crescimento bacteriano, atuando por meio da rutura das paredes celulares bacterianas, interferindo na comunicação bacteriana e inibindo a atividade de enzimas essenciais para a sua sobrevivência. ^[61]

O stress oxidativo e a inflamação associados ao desenvolvimento de ITUs podem agravar a condição e prolongar o tempo de recuperação. Neste sentido, os flavonoides exercem ação antioxidante e anti-inflamatória ao eliminarem espécies reativas de oxigénio e modularem as vias de sinalização envolvidas na resposta inflamatória. ^[61]

2.9.2. Propriedades farmacocinéticas

Os compostos bioativos dos arandos, nomeadamente as proantocianidinas do tipo A, apresentam uma baixa biodisponibilidade oral devido ao seu elevado peso molecular. Desta forma, a sua ação deve-se em parte à presença de metabolitos ativos, derivados do ácido valérico, consequentes do metabolismo dos PACs. ^[61]

Após absorvidos, estes compostos são transportados até ao fígado, onde sofrem transformações metabólicas. Uma fração dos metabolitos circula no plasma ligada a proteínas plasmáticas, como a albumina, permitindo a sua distribuição pelos tecidos. ^[61]

A microbiota intestinal desempenha um papel fundamental no metabolismo destes compostos, originando metabolitos bioativos que são excretados principalmente pela urina. A sua presença no trato urinário é essencial para a sua ação, nomeadamente na inibição da adesão das bactérias uropatogénicas, o que sustenta a sua utilização como estratégia profilática.^[61]

2.9.3. Evidência científica

Numa meta-análise foram avaliados 10 ensaios clínicos randomizados que envolveram o uso de arandos na prevenção de ITUs. Os resultados demonstraram que a ingestão diária de pelo menos 36 mg de PACs, por um período entre 12 a 24 semanas, resultou em uma redução de risco de ITU em 18%, com maior destaque em mulheres com histórico de ITUs recorrentes.^[52]

Outra meta-análise avaliou 9 ensaios clínicos randomizados em mulheres adultas, evidenciando uma redução de risco de ITUs em 21% nos grupos que utilizaram produtos de arando em comparação com o placebo.^[63]

Já uma revisão atualizada em 2023, incluiu 50 estudos randomizados. A análise reforçou a ideia de que o uso de produtos de arandos reduz significativamente o risco de ITUs sintomáticas confirmadas por cultura, sendo que os maiores benefícios foram observados em mulheres com ITUs recorrentes, crianças e indivíduos com risco de ITU após intervenções médicas e cirúrgicas.^[62]

De modo a complementar estas evidências, em um ensaio clínico foi avaliado a toma de 500 mg/dia de pó de arando, em formato de cápsulas, por um período de 6 meses. Este ensaio demonstrou uma redução no risco de ITUs confirmadas por cultura, redução das infeções por *E. coli* e diminuição de sintomas urinários como urgência.^[64]

2.9.4. Dosagem vs eficácia

O processamento dos arandos em diferentes formas farmacêuticas, como comprimidos e cápsulas, pode interferir na concentração de PACs, presentes nos produtos finais. Deste modo, para garantir a padronização e a eficácia destes produtos, o método do 4-dimetilaminocinamaldeído é atualmente considerado o método padrão para a quantificação de PACs em formulações à base de arandos.^[62]

Um ensaio clínico avaliou o efeito da administração de pó de arandos em voluntários saudáveis, demonstrando que a atividade antiaderente contra bactérias uropatogénicas apenas se verifica com doses iguais ou superior a 36 mg de PACs por dia.^[62]

Deste modo, o estudo reforça a importância da aplicação de um método de quantificação de PACs, como o do 4-dimetilaminocinamaldeído, bem como da uniformização da dose de PACs nas formulações à base de arandos, de modo a assegurar a sua eficácia clínica.

2.9.5. Interações medicamentosas

Durante a administração de fármacos, é essencial considerar potenciais interações que possam afetar a farmacocinética de medicamentos coadministrados, nomeadamente, alterações no seu metabolismo, distribuição ou excreção.^[61]

Existem relatos de casos em que há a associação de produtos à base de arandos vermelhos e um aumento do risco de ocorrer uma hemorragia em doentes medicados com varfarina. Neste caso, verificou-se um aumento dos valores da razão normalizada internacional. Acredita-se que os arandos interferem com o sistema enzimático CYP450, responsável pelo metabolismo hepático da varfarina, levando ao aumento do seu efeito anticoagulante.^[61]

2.10. Perspetivas futuras

As ITUs continuam a representar um desafio clínico, isto devido à crescente prevalência de bactérias multirresistentes. Desta forma, as perspetivas futuras para o tratamento e prevenção das ITUs procuram abordagens inovadoras que tenham como objetivo reduzir o uso de antibióticos, melhorar a eficácia terapêutica e minimizar a recorrência. Novas terapias baseadas na vacinação e inibição de pequenas moléculas tendo como alvos fatores de virulência de uropatogénicos, têm sido alvo de investigação como tratamentos futuros.^[58]

A terapia vacinal surgiu como uma alternativa promissora ao uso de antibióticos no tratamento e prevenção de infeções do trato urinário. Uma vacina administrada por via sublingual, composta por bactéria inativadas, demonstrou reduzir a recorrência de ITU até nove meses após o início do tratamento. Apesar do mecanismo exato ainda não ser

completamente conhecido, vários estudos indicam que a redução nas recorrências se deve à ativação de defesas imunológicas inatas locais. ^[53]

2.11. Conclusão do tema

As infecções do trato urinário representam uma preocupação global significativa para a saúde. ^[61] A elevada prevalência, aliada à crescente resistência antimicrobiana, reforça a necessidade de estratégias profiláticas seguras e eficazes. Desta forma, o uso de arandos vermelhos tem-se destacado como uma abordagem promissora, devido essencialmente à presença de proantocianidinas, capazes de impedir a adesão bacteriana às células do urotélio. ^[52]

Vários estudos demonstraram uma correlação significativa entre o consumo regular de, pelo menos, 36 mg de PACs por dia e a redução significativa da recorrência de ITUs, especialmente em mulheres com episódios frequentes. ^[52] No entanto, a variabilidade na concentração deste composto ativo entre os diferentes produtos comercializados comprometem a consistência dos resultados, e consequente, eficácia clínica. ^[52] Apesar dessas limitações, esta estratégia preventiva demonstrou resultados promissores, contribuindo para a redução do uso de antibióticos e, por conseguinte, para a diminuição do risco de desenvolvimento de resistências antimicrobianas. ^[65]

O farmacêutico comunitário assume um papel essencial na prevenção de ITUs, particularmente através da educação do utente ao promover medidas preventivas. Além disso, intervém na identificação precoce de sintomas e no encaminhamento adequado, prevenindo o surgimento de complicações e apoiando o uso racional do medicamento.

Conclusão global

O estágio curricular no Mestrado Integrado em Ciência Farmacêuticas representa uma oportunidade de pôr em prática todo o conhecimento adquirido ao longo dos cinco anos de curso.

Durante este período tive a oportunidade de experienciar duas vertentes distintas da profissão farmacêutica: a farmácia hospitalar e a farmácia comunitária.

O estágio em farmácia hospitalar permitiu-me compreender a relevância do papel do farmacêutico em contexto hospitalar, não só no que toca à preparação e manipulação de medicamentos de modo a preencher lacunas existentes, como também na partilha de informação clínica com os restantes profissionais de saúde, contribuindo para uma abordagem multidisciplinar no cuidado do doente. O facto de este estágio ter decorrido fora de Portugal, proporcionou ainda uma visão mais alargada e comparativa da prática farmacêutica a nível internacional.

Relativamente ao estágio em farmácia comunitária, este foi fundamental para perceber o impacto direto que um farmacêutico tem junto da comunidade. Ao iniciar por tarefas de *backoffice* permitiu ter a perceção do funcionamento interno da farmácia e da importância de cada processo para o bom funcionamento da mesma. A interação com os utentes reforçou a perceção de que o farmacêutico comunitário é muitas vezes o primeiro ponto de contacto com o sistema de saúde, desempenhando um papel essencial na promoção da saúde, na educação para o uso racional do medicamento e no acompanhamento terapêutico. Acima de tudo, esta experiência foi crucial para o desenvolvimento das minhas competências de comunicação e consolidação de conhecimentos.

De forma global, estes seis meses de estágio permitiram-me pôr em prática todo o conhecimento adquirido ao longo dos últimos 5 anos, capacitando-me para os desafios que surgirão ao desempenhar as minhas funções como farmacêutica.

Bibliografia

- [1] OBPula – Opća Bolnica Pula. *Brojke*. [Online] Disponível em: <https://www.obpula.hr/odata/brojke/> [Acedido a 3 de fevereiro de 2025]
- [2] Legislação Farmacêutica Compilada. Decreto-Lei nº 95/2004, de 22 de Abril. [Online] Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/067-A-DL_95_2004.pdf [Acedido a 5 de fevereiro de 2025]
- [3] Rodrigues M, Rodrigues I, Conceição J. Importância dos Medicamentos Manipulados na Terapêutica: Revisão histórica e estado atual, 2023. [Online] Disponível em: <https://actafarmacapeuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/359> [Acedido a 5 de fevereiro de 2025]
- [4] Strzelczyk A, Zuberi SM, Striano P, et al. The burden of illness in Lennox–Gastaut syndrome: a systematic literature review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2023;18(1). doi: 10.1186/s13023-023-02626-4. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36859290/>
- [5] Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Expanding the Treatment Landscape for Lennox-Gastaut Syndrome: Current and Future Strategies. *CNS Drugs*. 2021;35(1):61-83. doi: 10.1007/s40263-020-00784-8. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33479851/>
- [6] Chin RF, Mingorance A, Ruban-Fell B, et al. Treatment Guidelines for Rare, Early-Onset, Treatment-Resistant Epileptic Conditions: A Literature Review on Dravet Syndrome, Lennox-Gastaut Syndrome and CDKL5 Deficiency Disorder. *Frontiers in Neurology*. 2021;12. doi: 10.3389/fneur.2021.734612. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34759881/>
- [7] Rudolph U, Jensen HS, Nichol K, et al. Clobazam and Its Active Metabolite N-desmethyclobazam Display Significantly Greater Affinities for $\alpha 2$ - versus $\alpha 1$ -GABAA–Receptor Complexes. *PLoS ONE*. 2014;9(2). doi: 10.1371/journal.pone.0088456. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24533090/>
- [8] Zhu Z, Zhang Z, Xiao W, et al. Efficacy and safety of pharmacological and non-pharmacological therapies in Lennox-Gastaut syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*. 2025;16. doi: 10.3389/fphar.2025.1522543. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40078280/>

- [9] Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Castilium 20 mg comprimidos: Resumo das Características do Medicamento. [Aprovado em 10-01-2024]. Infarmed. [Online] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [10] Caralent Pharma Solutions, LLC. ONIF 20 mg tablets. [Approval: 2011]. Food and Drug Administration. [Online] Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/203993s005lbl.pdf
- [11] Reynolds G, Gazzin A, Carli D, et al. Update on the Clinical and Molecular Characterization of Noonan Syndrome and Other RASopathies: A Retrospective Study and Systematic Review. International Journal of Molecular Sciences. 2025;26(8). doi: 10.3390/ijms26083515. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40332000/>
- [12] Monda E, Rubino M, Lioncino M, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy in Children: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Non-sarcomeric Causes. Frontiers in Pediatrics. 2021;9. doi: 10.3389/fped.2021.632293. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33718303/>
- [13] Generis Farmacêutica, S.A. Propranolol Generis 10 mg comprimidos: Resumo das Características do Medicamento. [Aprovado em 10-09-2021]. Infarmed. [Online] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- [14] Ingegerd Östman-Smith. Beta-Blockers in Pediatric Hypertrophic Cardiomyopathies. Reviews on Recent Clinical Trials, 2014, vol.9(2). Doi: 1876-1038/14. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25198737/>
- [15] Ascione CM, Napolitano F, Esposito D, et al. Role of FGFR3 in bladder cancer: Treatment landscape and future challenges. Cancer Treatment Reviews. 2023;115. doi: 10.1016/j.ctrv.2023.102530. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36898352/>
- [16] Flaig TW, Spiess PE, Abern M, et al. Bladder Cancer, Version 3.2024. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2024;22(4):216-225. doi: 10.6004/jnccn.2024.0024. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38754471/>
- [17] Powles T, Bellmunt J, Comperat E, et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2022;33(3):244-258.

- doi: 10.1016/j.annonc.2021.11.012. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34861372/>
- [18]** Lorient Y, Matsubara N, Park SH, et al. Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(21):1961-1971. doi: 10.1056/NEJMoa2308849. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37870920/>
- [19]** Lorient Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(4):338-348. doi: 10.1056/NEJMoa1817323. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31340094/>
- [20]** Liang C-W, Hsiao M-C, Kuo S-H, et al. Do Hospitalized Adult Patients with Acute Pharyngotonsillitis Need Empiric Antibiotics? The Impact on Antimicrobial Stewardship. *Microorganisms*. 2025;13(3). doi: 10.3390/microorganisms13030628. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40142520/>
- [21]** Caldwell JM, Ledebore NA, Boyanton BL. Review: Known, Emerging, and Remerging Pharyngitis Pathogens. *The Journal of Infectious Diseases*. 2024;230(Supplement_3):S173-S181. doi: 10.1093/infdis/jiae391. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39441194/>
- [22]** Dubois C, Smeesters PR, Refes Y, et al. Diagnostic accuracy of rapid nucleic acid tests for group A streptococcal pharyngitis: systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27(12):1736-1745. doi: 10.1016/j.cmi.2021.04.021. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33964409/>
- [23]** Alere. Clearview Strep A Cassete 2: Manual de utilização do fabricante.
- [24]** AstraZeneca AB. Xigduo 5 mg/850 mg comprimidos: Resumo das Características do Medicamento. Infarmed. [Online] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/xigduo-epar-product-information_pt.pdf
- [25]** AstraZeneca AB. Xigduo 5 mg/ 850 mg tablets. [Approval: 2014]. European Medicines Agency. [Online] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/xigduo-epar-medicine-overview_en.pdf

- [26] Nabrdalik K, Skonieczna-Żydecka K, Irlik K, et al. Gastrointestinal adverse events of metformin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review, meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13. doi: 10.3389/fendo.2022.975912. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36187122/>
- [27] Direção Nacional da Ordem dos Farmacêuticos. Orientações para a Revisão da Medicação. [Online]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/orientacoes_para_revisao_da_medicacao_204747483665d75b69213fb.pdf
- [28] Direção Nacional da Ordem dos Farmacêuticos. Norma Geral – Preparação Individualizada da Medicação (PIM). [2018]. [Online]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_pim_vfinal_30_nge_00_01_0_02_1834827175bf58d479434f.pdf
- [29] Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013;68(10):1219-1232. doi: 10.1111/all.12260. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24117484/>
- [30] Wöhrle S. NSAID hypersensitivity – recommendations for diagnostic work up and patient management. *Allergo Journal International*. 2018;27(4):114-121. doi: 10.1007/s40629-018-0064-0. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29974031/>
- [31] McNeil BD, Pundir P, Meeker S, et al. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature*. 2014;519(7542):237-241. doi: 10.1038/nature14022. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25517090/>
- [32] Yeung WYW, Park HS. Update on the Management of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Hypersensitivity. *Yonsei Medical Journal*. 2020;61(1). doi: 10.3349/ymj.2020.61.1.4. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31887794/>
- [33] Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA# and GA2LEN/HANNA*. *Allergy*. 2011;66(7):818-829. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02557.x. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21631520/>

- [34] Govender RD, Hashim MJ, Khan MA, et al. Global Epidemiology of HIV/AIDS: A Resurgence in North America and Europe. *J Epidemiol Glob Health*. 2021;11(3):296-301. doi: 10.2991/jegh.k.210621.001. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34270183/>
- [35] UNAIDS – The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. Global HIV & AIDS statistics – Fact sheet. [Online]. Disponível em: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> [Acedido a 8 de julho de 2025]
- [36] World Health Organization. Global Health sector Strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022-2030. [Online]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240053779> [Acedido a 8 de julho de 2025]
- [37] Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet*. 2014;384(9939):258-271. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60164-1. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24907868/>
- [38] McFadden WM, Faerch M, Kirby KA, et al. Considerations for capsid-targeting antiretrovirals in pre-exposure prophylaxis. *Trends Mol Med*. 2025. doi: 10.1016/j.molmed.2025.01.013. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40021388/>
- [40] Swinkels HM, Nhuyen AD, Gulick PG. HIV and AIDS. *StatPearls*. 2024. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534860/?utm_source=chatgpt.com
- [41] Naif HM. Pathogenesis of HIV Infection. *Infect Dis Rep*. 2013;5(Suppl 1):e6. doi: 10.4081/idr.2013.s1.e6 [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24470970/>
- [42] Segal-Maurer S, DeJesus E, Stellbrink HJ, et al. Capsid Inhibition with Lenacapavir in Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2022;386(19):1793-1803. doi: 10.1056/NEJMoa2115542. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35544387/>
- [43] Duarte F, Silva SO, Enders BC, et al. Early diagnosis of HIV/aids infection: concept analysis. *Rev Bras Enferm*. 2023;76(3):e20220565. doi: 10.1590/0034-7167-2022-0565. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37556698/>

- [44] Sun Z, Gu Q, Dai Y, et al. Increasing awareness of HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) and willingness to use HIV PrEP among men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis of global data. *J Int AIDS Soc.* 2022;25(3):e25883. doi: 10.1002/jia2.25883. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35255193/>
- [45] Sundareshan V, Swinkels HM, Nguyen AD, Mangat R, Koirala J. Preexposure Prophylaxis for HIV Prevention. *StatPearls.* 2024. [Internet] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507789/>
- [46] Owour S, Kimani M, Kaplan R. The future of PrEP: novel long-acting HIV prevention agentes for adolescente women. *Pan African Medical Journal.* 2024; 47:102. Doi: 10.11604/pamj.2024.47.102.36052. [Online] Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11101307/>
- [47] Dvory-Sobol H, Shaik N, Callebaut C, et al. Lenacapavir: a first-in-class HIV-1 capsid inhibitor. *Curr Opin HIV AIDS.* 2022;17(1):15-21. doi: 10.1097/COH.0000000000000713. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34871187/>
- [48] Bekker LG, Das M, Karin QA, et al. Twice-yearly lenacapavir or daily F/TAF for HIV prevention in cisgender women. *N Engl J Med.* 2024; 391(13):1179-1192. Doi: 10.1056/NEJMoa2407001. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39046157/>
- [49] Kelley CF, Acevedo-Quimones M, Agwu AL, et al. Twice-yearly lenacapavir for HIV prevention in men and gender-diverse persons. *N Eng J Med.* 2025; 392(13):1261-1276. Doi: 10.1056/NEJMoa2411858. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39602624/>
- [50] Caniels TG, Prabhakaran M, Ozorowski G, et al. Precise targeting of HIV broadly neutralizing anti-body precursors in humans. *Science.* 2025; 389:6759. Doi: 10.1126/science.adv5572. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40373114/>
- [51] Willis JR, Prabhakaran M, Muthui M, et al. Vaccination with mRNA-encoded nanoparticles drives early maturation of HIV bnAb percursors in humans. *Science.* 2025; 389:6759. Doi: 10.1126/science.adr8382. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40373112/>
- [52] Xiong Z, Gao Y, Yuan C, et al. Preventive effect of cranberries with high dose of proanthocyanidins on urinary tract infections: a meta-analysis and systematic review. *Front*

Nutr. 2024; 11:1422121. doi: 10.3389/fnut.2024.1422121. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39668896/>

[53] Mancuso G, Midiri A, Gerace E, et al. Urinary Tract Infections: The Current Scenario and Future Prospects. *Pathogens*. 2023;12(4). doi: 10.3390/pathogens12040623. [Online] Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10145414/>

[54] Guven O, Sayilan S, Tataroglu O, et al. Antibiotic versus cranberry in the treatment of uncomplicated urinary infection: a randomized controlled trial. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2023;70(1):e20230799. doi: 10.1590/1806-9282.20230799. [Online] Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10740184/>

[55] Jepson RG, Mihaljevic L, Craig JC. Cranberries for treating urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;12(12):CD001322. doi: 10.1002/14651858.CD001322.pub2. [Online] Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10721117/>

[56] Schmiemann G, Kranz J, Mandraka F, et al. The Diagnosis, Treatment, and Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection. *Dtsch Arztebl Int*. 2024;121(11):373-382. doi: 10.3238/arztebl.m2024.0068. [Online] Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11539874/>

[57] Kaur R, Kaur R. Symptoms, risk factors, diagnosis and treatment of urinary tract infections. *Postgrad Med J*. 2021;97(1154):803-812. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-139090. [Online] Disponível em: <https://academic.oup.com/pmj/article/97/1154/803/6967180>

[58] Gonzalez de Llano D, Moreno-Arribas MV, Bartolome B. Cranberry Polyphenols and Prevention against Urinary Tract Infections: Relevant Considerations. *Molecules*. 2020;25(15). doi: 10.3390/molecules25153523. [Online] Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7436188/>

[59] Al Lawati H, Blair BM, Larnard J. Urinary Tract Infections: Core Curriculum 2024. *Am J Kidney Dis*. 2024;83(1):90-100. doi: 10.1053/j.ajkd.2023.08.009. [Online] Disponível em: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(23\)00837-5/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(23)00837-5/fulltext)

[60] Gonzalez P, McCabe C, Adler S. Introduction to Pharmacology. In: *NCBI Bookshelf*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2015. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279350/>

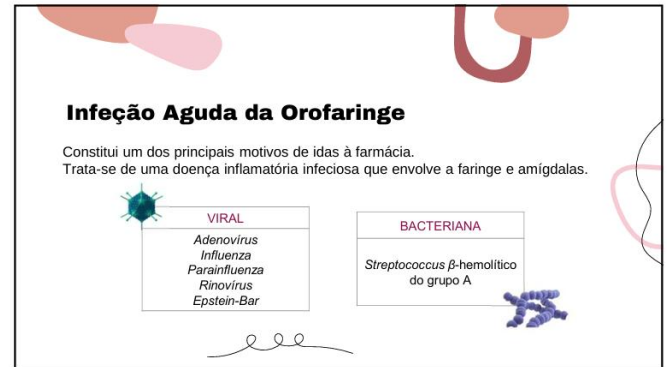
- [61] Jangid H, Shidiki A, Kumar G. Cranberry-derived bioactives for the prevention and treatment of urinary tract infections: antimicrobial mechanisms and global research trends in nutraceutical applications. *Front Nutr.* 2025; 12:1502720. doi: 10.3389/fnut.2025.1502720. [Online] Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11896822/>
- [62] Williams G, Stothart CI, Hahn D, et al. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;11(11):CD001321. doi: 10.1002/14651858.CD001321.pub7. [Online] Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10636779/>
- [63] Valente J, Pendry BA, Galante E. Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) as a prophylaxis for urinary tract infections in women: A systematic review with meta-analysis. *Journal of Herbal Medicine.* 2022;36. doi: 10.1016/j.hermed.2022.100602. [Online] Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210803322000719?utm_source=chatgpt.com
- [64] Stonehouse W, Benassi-Evans B, Bednarz J, et al. Whole cranberry fruit powder supplement reduces the incidence of culture-confirmed urinary tract infections in females with a history of recurrent urinary tract infection: A 6-month multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2025;121(4):932-941. doi: 10.1016/j.ajcnut.2025.01.022. [Online] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39863114/>
- [65] Blumberg JB, Camesano TA, Cassidy A, et al. Cranberries and their bioactive constituents in human health. *Adv Nutr.* 2013;4(6):618-632. doi: 10.3945/an.113.004473. [Online] Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3823508/>

Anexos

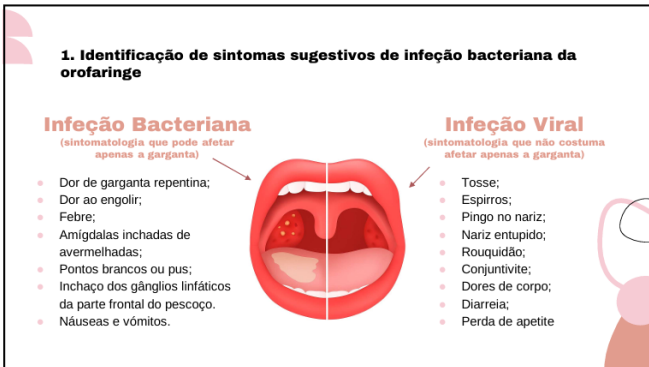
Anexo 1: Apresentação de apoio à formação interna realizada à equipa da Farmácia Sousa Alves no âmbito da atividade "Despiste da Infecção Bacteriana da Orofaringe"



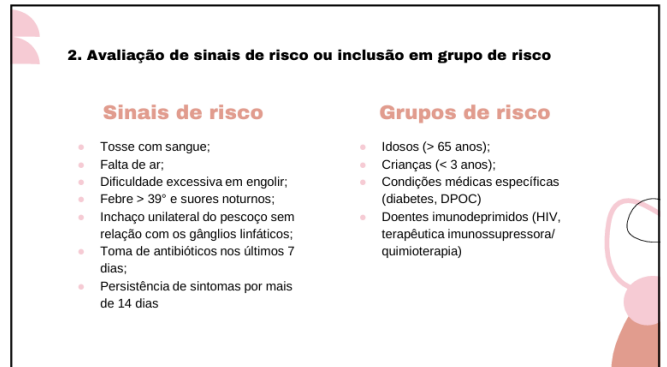
1



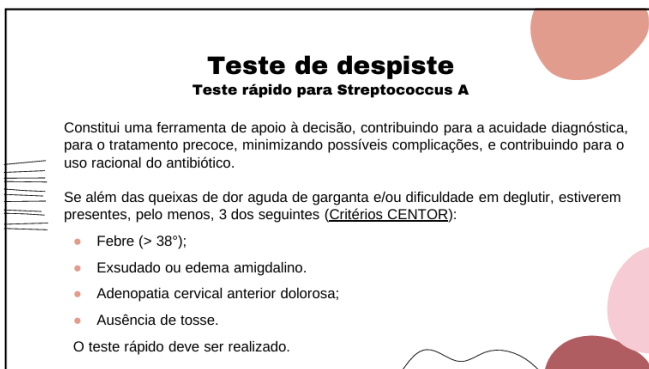
2



3



4



5



6

Teste de despiste - Procedimento



3
Reservar a amostra, apoiando a zaragatoa na estação de trabalho.

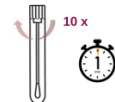


4
Colocar os reagentes de extração numa superfície plana limpa. Colocar um tubo de extração na estação de trabalho.

Teste de despiste - Procedimento



5
Adicionar 4 gotas de reagente 1 ao tubo de extração (púrpura/rosa). De seguida, adicionar 4 gotas de reagente 2 (amarelo).



6
Colocar a zaragatoa no tubo de extração e rodá-la, no mínimo 10 vezes, de modo a que a amostra seja reabsorvida da zaragatoa. Evitar formação de bolhas. Deixar respousar, pelo menos, durante 1 minuto.

Teste de despiste - Procedimento



7
Retirar a zaragatoa apertando cuidadosamente as paredes do tubo de extração contra a mesma, de modo a garantir a total extração da amostra.



8
Descartar a zaragatoa em contentor apropriado. Colocar uma ponta conta-gotas no tubo.

Teste de despiste - Procedimento



9
Remover uma cassete da embalagem protetora. Aplicar 3 gotas da solução na zona de teste da cassete.



10
Ler os resultados ao fim de 5 minutos e nunca para além de 10 minutos.

Situações de encaminhamento para consulta médica

- Idade < 3 anos;
- Dor de garganta que persiste por 1 semana ou mais;
- Presença de febre alta (> 39°) e/ou que dura há mais de 3 dias;
- Episódios recorrentes de infeção;
- Dificuldade em deglutir acompanhada de falta de ar;
- Toma de antibiótico nos últimos 7 dias;
- Gravidez e/ou amamentação.

Tratamento farmacológico

VIRAL	
Analgésico, antipirético e anti-inflamatórios sistémicos	Alívio da dor e da inflamação
Medicamentos que atuam na boca e orofaringe (ação tópica)	Alívio da dor, irritação e inflamação da garganta

BACTERIANA
Necessário antibiótico (encaminhamento médico)

Tratamento não farmacológico

- Aumentar a ingestão de bebidas quentes (por exemplo, chá morno com mel para suavizar a irritação da garganta).
- Estimular a produção de saliva e suavizar a irritação da garganta com rebuçados e pastilhas;
- Beber 6 a 8 copos de água por dia, para hidratar a mucosa;
- Preferir alimentos líquidos e cremosos;
- Humidificar o ambiente;
- Fazer gargarejos.



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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