



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Ana Sofia Dias Baptista Moraes

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Ana Sofia Dias Baptista Morais

Klinička bolnica “Sveti Duh”

27 de janeiro de 2025 a 25 de abril de 2025

Farmácia Campos e Salvador

12 de maio de 2025 a 12 de agosto de 2025

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

Orientador: Professora Doutora Beatriz Quinaz

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr^a. Lucija Tominović

Monitor Farmácia Comunitária: Dr^a. Filomena Campos

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, 28 de setembro de 2025

Ana Sofia Dias Baptista Morais

Resumo

O presente relatório descreve o estágio curricular realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com uma duração total de seis meses, distribuídos equitativamente em três meses (janeiro a abril) em farmácia hospitalar, no Klinička bolnica “Sveti Duh”, em Zagreb, e três meses (maio a agosto) em farmácia comunitária, na Farmácia Campos e Salvador, na Póvoa de Varzim. A redação deste relatório visa destacar as competências desenvolvidas durante o estágio curricular nas duas componentes mencionadas, as quais promoveram um maior contacto com a realidade da profissão farmacêutica.

O relatório começa na componente de farmácia hospitalar onde foi realizada uma contextualização sobre o hospital e os serviços farmacêuticos do mesmo e onde foram descritas as diferentes funções desempenhadas nos departamentos desta secção. Assim, é possível salientar três atividades que permitiram compreender a prática clínica do farmacêutico em farmácia hospitalar. Neste sentido, a elaboração de preparações farmacêuticas como o uso off-label do voriconazol a 1% no tratamento de infeções fúngicas oculares e a preparação de um xarope de cafeína para o tratamento da apneia em neonatos, bem como a intervenção em medicamentos citotóxicos como a preparação de uma bomba elastomérica com 5-fluorouracilo para uso oncológico, demonstraram as diferentes áreas de intervenção de um farmacêutico em farmácia hospitalar. Na componente em farmácia comunitária é também apresentada uma contextualização do local e um cronograma com as tarefas desenvolvidas ao longo do estágio, tendo realizado atividades relacionadas com algumas questões que foram surgindo tanto pela equipa, como pelos utentes e para as quais foi do meu interesse obter um maior conhecimento, considerando fontes científicas. Deste modo, procedi à elaboração de um fluxograma sobre a contraceção oral de emergência, o qual foi apresentado e disponibilizado à equipa como suporte para uma melhor gestão de atendimentos relacionados com o tema; desenvolvi uma pesquisa bibliográfica sobre o aconselhamento de melatonina em substituição da utilização de benzodiazepinas em adultos e ainda sobre a niacinamida como um agente despigmentante na hiperpigmentação pós-inflamatória em pele negra.

Os temas de desenvolvimento científico estão enquadrados com a realidade vivenciada na componente em farmácia comunitária e para os quais surgiu um maior interesse em aprofundar os meus conhecimentos. O primeiro tema incide na escabiose, desde a epidemiologia da doença e manifestações clínicas, até ao diagnóstico e tratamento farmacológico e não farmacológico e o papel preponderante do farmacêutico nesta condição. O segundo e último corresponde a uma nova terapêutica de tratamento da hipercolesterolemia – os inibidores da PCSK9 – os quais revelaram um interesse particular em situações de risco cardiovascular elevado.

Agradecimentos

Sempre acreditei que na vida nada acontece por acaso e o meu percurso no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas é a prova disso. Em 2020, concorri ao Ensino Superior e coloquei Ciências Farmacêuticas na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto em sexta opção, crendo sempre que o meu destino seria Medicina. Hoje, passado 5 anos, concluo o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas com a certeza de que, realmente, nada acontece por acaso e que o meu propósito é ser, futuramente, farmacêutica.

Ao longo de todo o meu percurso, fui-me cruzando com várias pessoas que, de um certo modo, marcaram a diferença e a pessoa que sou hoje. Assim, gostaria de fazer um agradecimento especial:

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, por todo o ensino de excelência, e a todos os docentes e não docentes que se dedicam a proporcionar aos estudantes o melhor dos mundos da Universidade. Em especial, à Professora Isabel Luz, por todo o acompanhamento e por ser a prova mais bonita que, de facto, a farmácia comunitária tem muito mais a dar, para além de medicamentos.

À Professora Doutora Beatriz Quinaz pela orientação, apoio e atenção que teve comigo, durante os últimos 6 meses, e por ter tido sempre uma palavra de conforto a acrescentar.

A toda a equipa dos serviços farmacêuticos do Klinička bolnica “Sveti Duh” pela integração e ajuda constante que prestaram durante os 3 meses que foram passados num país distante. Em especial, à Dr^a.Gabrijela e à Dr^a.Ivančica por terem sido o conforto-casa nos dias em que mais precisei e por terem tornado a distância da Croácia a Portugal muito pequenina. Obrigada por me terem ensinado cada detalhe do hospital e a diferença que um farmacêutico hospitalar pode ter na prática clínica. *Hrvatska će mi zauvijek ostati u sjećanju. Hvala vam svima od srca!*

À equipa da Farmácia Campos e Salvador por toda a dedicação, paciência e amabilidade que tiveram sempre comigo. À Dr^a.Filomena, ao Dr.Salvador, à Dr^a.Sofia, à Dr^a.Anabela, ao Dr.Brian e à Dr^a.Ana, por me terem feito sentir sempre parte da equipa e por acreditarem sempre em mim e nas minhas capacidades. À Dr^a.Sónia por ter partilhado comigo a paixão pela cosmetologia e por me ter ensinado cada pormenor com todo o carinho. À Dr^a.Alexandra por toda a paciência que teve comigo e por cada ensinamento essencial durante o estágio. Permitiram-me errar, crescer e aprender todo o mundo da farmácia comunitária. Mostraram-me que, afinal, o destino não brinca e ser farmacêutica estava destinado.

À minha família por ser o meu maior suporte e por me incentivar sempre a alcançar todos os meus sonhos. Obrigada por nunca me deixarem desistir e por estarem sempre lá presentes. Aos meus pais por fazerem sempre os possíveis e os impossíveis para me darem tudo do melhor.

Obrigada por terem investido sempre na minha educação e por serem o meu maior exemplo. Em especial, à minha mãe, que celebra todas as minhas conquistas como se fossem dela. Se há coisa da qual mais me orgulho é dizer que sou tua filha e, um dia, quando for grande, quero ser como tu. À minha irmã por acreditar sempre em mim e por me ter feito ver que, de facto, há experiências que valem a pena e esta foi uma delas. Aos meus avós por todo o cuidado e amor que sempre transmitiram. À minha Titi, com quem fui partilhando todas as aventuras vividas durante estes 5 anos, e a quem agradeço por ser o abraço-casa desta caminhada.

Aos meus amigos por terem feito parte destes 5 anos e por terem criado tantas memórias e histórias inesquecíveis. À amiga de sempre e para sempre, à minha Fi, por ter estado lá desde o primeiro ao último dia e por me mostrar que, afinal, ainda há amizades que valem a pena. Só tu sabes o que vivemos aqui e se um dia aqui voltar que seja como no primeiro dia: contigo. Ao João, por partilhar o mesmo neurónio que eu e por ter tornado este percurso único. Obrigada por todas as palavras de incentivo, coragem e por seres o ombro-amigo que todos deviam de ter. À Ana, por todo o companheirismo e por todas as aventuras vividas. Obrigada por teres sempre uma palavra amiga a dar nos momentos mais difíceis e por teres alinhado sempre em todos os desafios. À Marta, por cada conselho e por ser um dos maiores exemplos que levo desta faculdade para a vida. Às minhas roomies, que fizeram do Porto casa e festejaram sempre cada conquista como se fosse delas. Obrigada por cada conversa, desabafo e, sobretudo, pela amizade e cumplicidade.

À Praxe de Farmácia por todos os valores transmitidos e por ter marcado o início desta história tão bonita.

À Associação Cura+ que me ensinou que um gesto pode mesmo mudar uma vida. Pertencer a esta associação fez-me crescer e aprender que podemos construir um mundo melhor desde as gerações mais jovens, até às mais idosas. Foi aqui que encontrei o verdadeiro significado de solidariedade e de amizade e sou muito grata por todas as oportunidades que tive enquanto voluntária e dirigente daquela que será para sempre a minha segunda casa.

Às Sirigaitas, Tuna Feminina da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, por todos os ensaios, festivais e momentos que passamos juntas a fazer aquilo que melhor sabemos fazer.

Aos restantes núcleos de associativismo dos quais fiz parte, obrigada por terem feito a diferença neste caminho.

Por último, à Sofia que chegou à FFUP em 2020, espero que estejas orgulhosa disto. Foram muitas lágrimas, sorrisos e desafios superados, mas conseguimos! Agora, é hora de partirmos para outros horizontes, com a promessa de que: *um dia hei de voltar, seja lá quando isso for.*

A todos, o meu mais sincero OBRIGADA!

Índice geral

Declaração de Integridade.....	iii
Resumo	iv
Agradecimentos.....	v
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 – Hospital Pharmacy	1
Contextualization of the curricular intership.....	1
Schedule of activities and their explanation.....	2
Activity 1: Off-label use of 1% voriconazole eye drops in the treatment of ocular fungal infections	4
Activity 2: Preparation of a caffeine syrup for the treatment of apnea in neonates	5
Activity 3: Preparation of an elastomeric pump with 5-fluorouracil for oncological use	7
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária	10
Contextualização do estágio curricular.....	10
Cronograma e sua explicação	11
Atividade 1: Elaboração de um fluxograma sobre a Contraceção Oral de Emergência.....	14
Atividade 2: Aconselhamento de melatonina em alternativa à utilização de benzodiazepinas em adultos	16
Atividade 3: A niacinamida como um agente despigmentante na hiperpigmentação pós-inflamatória em pele negra	18
Parte 2 – Temas de desenvolvimento	22
Tema 1 – Escabiose: uma abordagem clínica, terapêutica e a importância do papel do farmacêutico.....	22
Tema 2 – Inibidores da PCSK9 no tratamento da hipercolesterolemia e o seu impacto em doenças cardiovasculares.	33
Conclusão global.....	44
Bibliografia.....	46
Anexos	55

Índice de Figuras

Figura 1: Ciclo de vida do parasita, adaptada de ⁵⁵	24
Figura 2: Representação esquemática dos túneis formados pelas fêmeas, adaptada de ⁴⁹	25
Figura 3: Manifestações cutâneas de escabiose clássica numa criança, retirada de ⁵⁸	25
Figura 4: Manifestações cutâneas de escabiose crostosa num idoso, retirada de ⁵⁹	26
Figura 5: Vias de regulação da biossíntese de colesterol, adaptada de ⁷¹	35

Índice de Tabelas

Table 1: Timetable of activities carried out in the hospital pharmacy internship	2
Tabela 2: Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária	11

Índice de Anexos

Anexo 1: Formações realizadas durante o estágio em farmácia comunitária	55
Anexo 2: Fluxograma sobre COE desenvolvido durante o estágio em farmácia comunitária.....	56

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

5-FU: 5-fluorouracil

Apo: Apolipoproteína

AUP: Acetato de ulipristal

CBTi: Terapêutica cognitivo-comportamental (do inglês *cognitive behavioral therapy for insomnia*)

CE: Contraceção de emergência

COE: Contraceção oral de emergência

DCV: Doenças cardiovasculares

DCVA: Doença cardiovascular aterosclerótica

DIU: Dispositivo intrauterino

DM: Diferença média

DNA: *Deoxyribonucleic acid*

EMA: *European Medicines Agency*

FDA: *Food and Drug Administration*

FK: *Fungal keratitis*

FPS: Fator de proteção solar

GABA: ácido γ -aminobutírico

GalNAc: N-acetilgalactosamina

HDL: Lipoproteínas de alta densidade

HF: Hipercolesterolemia familiar

HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A

HPI: Hiperpigmentação pós-inflamatória

IDL: Lipoproteínas de densidade intermédia

INSIG: Gene induzido pela insulina (do inglês *insulin-induced gene*)

KBSD: Klinička bolnica “Sveti Duh”

LDL: Lipoproteínas de baixa densidade

LDLR: Recetores LDL

LH: Hormona luteinizante

LNG: Levonorgestrel

Lp(a): Lipoproteína a

LPL: Lipoproteína lipase

LPs: Lipoproteínas

MNSRM: Medicamentos não sujeitos a receita médica

mRNA: RNA mensageiro

MSRM: Medicamentos sujeitos a receita médica

OMS: Organização Mundial de Saúde

PCSK9: Pró-proteína convertase subtilisina quexina do tipo 9

RISC: Complexo silenciador induzido por RNA (do inglês *RNA-induced silencing complex*)

RNA: *Ribonucleic acid*

ROS: Espécies reativas de oxigénio (do inglês *reactive oxygen species*)

RSNP: Relação sexual não protegida

SCAP: Proteína ativadora da clivagem do fator de ligação ao elemento regulador de esteróis (do inglês *sterol regulatory element-binding protein cleavage-activating protein*)

siRNA: Pequeno RNA de interferência

SREBP: Proteína de ligação ao elemento regulador de esteróis (do inglês *sterol regulatory element-binding protein*)

VLDL: Lipoproteínas de muita baixa densidade

Parte 1 – Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Hospital Pharmacy

1-Contextualization of the curricular intership

My curricular internship in hospital pharmacy took place, under the Erasmus+ Programme, at the Klinička bolnica “Sveti Duh” (KBSD) in Zagreb, Croatia. It was held from January 27th to April 25th of 2025 and, during the three-month period, I had the opportunity to join the entire KBSD pharmaceutical services team as a trainee, in order to experience the work carried out by a pharmacist in a hospital environment. Thus, under the supervision of Dr^a. Lucija Tominović, I directly followed all the work carried out in the different sectors of the hospital.

The KBSD is known as the oldest hospital in the Republic of Croatia and has been in operation since 1804. It also provides regular and emergency care for 250.000 citizens of the Republic of Croatia and is one of the three university hospitals in Zagreb specialising in the treatment of cases related to ophthalmology, orthopaedics and in vitro fertilisation. It is also part of the country's academic and scientific network, as a member of CARNet (Croatian Academic and Research Network), collaborating with various higher education institutions such as the Faculty of Medicine at the University of Zagreb, the Faculty of Medicine at the University of Osijek, the Faculty of Medicine at the University of Split and the Faculty of Pharmacy and Biochemistry at the University of Zagreb. This connection aims to strengthen interaction and intercollaboration between the academic community and healthcare establishments in order to promote scientific innovation and the advancement of healthcare ¹.

KBSD's pharmaceutical services are located on the ground floor and their main mission is to ensure the responsible, safe and effective use of medicines, thus enabling effective pharmacotherapy for users. The team consists of 1 head of service, Anita Simić (in charge of pharmacy management), 9 pharmacists (4 of whom are resident pharmacists), 9 pharmacy technicians, 2 administrative assistants and 3 warehouse workers ².

The pharmacy is divided into 7 units: Dispensing of medication; Galenic Laboratory and Development of Extemporaneous Preparations; Analytical Laboratory; Preparation of cytotoxic medicines; Distribution of Medical Devices; Distribution of solutions for perfusion and dialysis and Receipt and storage of orders. In the near future, the KBSD pharmacy aims to implement the preparation of unit dose medication in order to involve pharmacists in the monitoring and effectiveness of each patient's therapy.

2-Schedule of activities and their explanation

During my curricular internship in hospital pharmacy, I carried out various activities in the different areas of the pharmacy in order to improve my knowledge of the role of the pharmacist and their interventions as a health professional, as well as understanding the logistics and dynamics of how a hospital pharmacy works. Table 1 shows the distribution of activities carried out in the different departments, over the three months of my internship, followed by a detailed explanation.

Table 1: Timetable of activities carried out in the hospital pharmacy internship

Activities	January	February	March	April
Preparation and distribution of medication				
Galenic Laboratory				
Preparation of cytotoxic drugs				
Scientific research				

I started my curricular internship in hospital pharmacy in the department of preparation and distribution of medication for the different units of the hospital. The main function of this department is to organise the medication into different boxes, depending on the orders placed, so that they can then be delivered to the respective locations. In this area, all the medication is organised according to its therapeutic activity. Once organised, it is necessary to check that all the medication placed is in the system, as well as that the unit quantities of the boxes and the dosage are correct. To do this, the Esculap 2000 system is used, which contains all the information on orders for both dispensing and preparation in the galenical laboratory. At the end, it's important to identify each box with the unit number and the letter of the corresponding speciality, to make it easier for the nursing team to pick it up.

As for the galenic laboratory, during my three-month internship, and under the guidance of Dr^a. Gabrijela Kos, a pharmacist specialising in pharmaceutical technology, I actively contributed to the preparation of different pharmaceutical forms, including syrups, creams, ointments, powders and sterile solutions (such as eye drops) and preparations for surgical disinfection. Requests are made by the doctors in each unit, on paper, with the user's name, the active substance and dosage,

the quantity required and the prescriber's signature. It should be noted that the posology is written in latin and the quantity needed to be prepared in roman numerals. In this context, the pharmacist, as well as being responsible for placing the order, must ensure that all laboratory conditions are suitable for handling, the method of preparation complies with Good Manufacturing Practice and the desired dose and quantity are in accordance with the user in question. For each preparation there is a protocol drawn up by Dr^a. Gabrijela Kos and revised by Dr^a. Ivančica Vicković, a pharmacist specialising in analytical chemistry, which at the end must be filled in with the control codes of each active substance used and its expiry date, the number of the department for which the preparation is intended, the signature of the person responsible for carrying it out and the date.

The preparation of cytotoxic medicines, essentially for oncological use, is carried out in an area that is different from the rest of the hospital pharmacy, due to the specific and necessary care to be taken with this type of medicine and the risks associated with handling it. It is divided into two compartments: the first is the preparation room, where all the preparations are carried out in an aseptic environment, in a laminar flow chamber, and where all the material needed to handle them is located; the second compartment is a support room where all the cytotoxic medicines are distributed in different cooling and lighting systems, taking into account their individual characteristics, and where both the medicines and the diluents are disinfected and all the calculations for determining the quantities needed are checked, as well as the information to be put on the labels at the end of each preparation. After checking, the medicines and the medical prescription are sent to the main room via two antechambers, which have suitable temperature and pressure conditions, allowing the two compartments to be connected. In this department, it is essential to ensure that all procedures are carried out correctly in order to guarantee the safe handling of the medicines in question.

Finally, during the course of the internship, the need arose to carry out some scientific research into specific cases, in order to understand the best possible intervention for a pharmacist in certain clinical situations.

3-Developed Activities

Activity 1: Off-label use of 1% voriconazole eye drops in the treatment of ocular fungal infections

Contextualization:

Ocular fungal infections, particularly fungal keratitis (FK) and endophthalmitis, represent a real therapeutic challenge in a hospital setting, as they are associated with high morbidity and can irreversibly compromise the patient's vision, culminating in blindness³. These infections can be caused by different fungal species, the most common being filamentous fungi such as *Fusarium spp*, *Aspergillus spp* and *Candida spp*. Continuous and improper use of contact lenses, eye surgery and prolonged antibiotic or corticosteroid therapy are the main risk factors for the onset of this condition^{3,4}.

Currently, natamycin is the only antifungal approved by the Food and Drug Administration (FDA) for the ophthalmic treatment of FK. However, this formulation has some limitations, such as low aqueous solubility and poor corneal penetration, making it necessary to carry out several administrations, reducing the patient's adherence to therapy⁴. At European level, there is no formulation approved by the European Medicines Agency (EMA). However, in March 2024, polyhexanide was designated as an orphan drug by the EMA and is still under investigation, which is why it is not available on the European market⁵.

During my hospital internship, a request was received from the ophthalmology department for the preparation of a 1% voriconazole eye drop for the treatment of FK. So, under the supervision of Dr^a. Gabrijela Kos, I was responsible for compounding this formulation, guaranteeing both its clinical efficacy and the safety of its use in the patient in question.

Development:

Voriconazole is a second-generation triazole antifungal agent and is indicated for the first-line treatment of ocular fungal infections, owing to its broad spectrum of action, which is particularly effective against fungal species that are resistant to antifungals commonly used to treat FK. In terms of its mechanism of action, it acts by inhibiting the cytochrome p450-dependent demethylation of 14-alpha-lanosterol, which is crucial for the synthesis of ergosterol - a constituent of fungal cell membranes and is important for normal cellular functions and, consequently, fungal growth, integrity and development^{3,6,7}.

Given the lack of an ophthalmic formulation available on the market and the potential adverse effects associated with the oral administration of this drug, I was responsible for carrying out a prescription, written by a doctor from the ophthalmology department, with the necessary indication to make three vials of 1% voriconazole with a final volume of 20 mL, for a clinical case of

severe FK. The preparation was carried out under aseptic conditions, using a laminar flow chamber, which was disinfected both at the beginning and at the end of handling.

As voriconazole is a lipophilic compound with low solubility and high instability in aqueous media, it is essential to add cyclodextrins in order to increase solubility and chemical stability, while also increasing the absorption of the active substance at ocular level and maintaining its permeability^{6,8}. Voramol® 200 mg, which is in the form of a lyophilised powder and therefore already contains the voriconazole-cyclodextrin complex, was used for the preparation. It was then solubilized with a 19 mL solution of 0.9% sodium chloride in the original bottle to obtain 20 mL of a voriconazole solution at a concentration of 10 mg/mL. It should be noted that all the quantities used are described in the voriconazole package leaflet. The solution was then filtered using a sterile 0.22 µm filter system and transferred using a syringe from the original bottles to dropper bottles suitable for ophthalmic administration. The three bottles were then labelled with the name of the preparation, the date of manufacture and the person responsible for making it. The preparations were then packed in sterile bags and stored in a refrigerator at a temperature of 2-8°C, the ideal temperature to guarantee the safety and stability of the preparation until it was used. Although the stability of this solution is guaranteed for 30 days, as it is an eye drop, the hospital pharmaceutical service only recommends using it for 7 days after opening^{9,10}.

Conclusion:

The development of this activity allowed me to understand in a more practical and clinical way the importance of the hospital pharmacist's intervention in the extemporaneous preparation of medicines. Although there is currently no ophthalmic formulation available, the off-label use of 1% voriconazole showed efficacy and good ocular penetration in the treatment of FK.

Activity 2: Preparation of a caffeine syrup for the treatment of apnea in neonates

Contextualization:

Apnea is a commonly detected condition in neonates and is defined as a cessation of breathing for more than 20 seconds regularly accompanied by hypoxia, bradycardia, pallor and cyanosis or a shorter period of respiratory arrest associated with oxygen desaturation, in preterm infants under 37 weeks of gestation^{11,12}. Depending on the type of respiratory interruption, this condition can be classified as central, obstructive or mixed¹³.

Methylxanthines are considered the main pharmacological treatment to be used both to prevent the onset of apnea in neonates and to treat this condition, with caffeine being the drug of choice due to its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties^{11,13}.

In this sense, in a hospital setting and at the request of the neonatology department, I was responsible for preparing a caffeine syrup with a concentration of 10 mg/mL for a neonate with

apnea. The need to carry out this preparation in the hospital pharmacy arises from the importance of guaranteeing a correct and effective dosage for the patient in question, as well as ensuring safe administration.

Development:

Premature newborns have very particular physiological characteristics, particularly in terms of the respiratory system. Due to incomplete lung development and immaturity of respiratory control, especially in the upper airways, they are more prone to episodes of respiratory instability, which can lead to the onset of apnea. This condition is often accompanied by hypoxia, bradycardia and oxygen desaturation and is one of the main causes of hospitalisation in neonatal intensive care which, in the most extreme situations and without adequate treatment, can prove potentially fatal^{12,13}.

Caffeine is considered the first choice for the treatment of neonatal apnea when pharmacological treatment with methylxanthines is used. It stands out because it has a wide therapeutic window, a long half-life allowing a reduction in the number of administrations of the drug, good oral absorption and a favourable safety profile, with fewer adverse effects compared to other methylxanthines, such as theophylline^{12,14}. From a pharmacodynamic point of view, it acts as a respiratory stimulant through various central and peripheral mechanisms, its main action being as an antagonist of the adenosine receptors (A1 and A2a) located in the brainstem, in the central nervous system. This action reduces adenosinergic suppression of the respiratory centres, improving respiratory regulation and performance, increasing minute ventilation and diaphragmatic contractility and reducing the frequency of apneic episodes. When used in higher doses, caffeine inhibits the action of the phosphodiesterase enzyme, leading to an increase in cyclic AMP levels and intracellular calcium concentration. In addition, caffeine inhibits the release of gamma-aminobutyric acid, a key inhibitory neurotransmitter in the central nervous system, contributing to the intensification of neural activity associated with respiratory control^{12,15}.

Caffeine is metabolised at hepatic level essentially by the enzymes of the cytochrome P450 system, in particular by the CYP1A2 isoenzyme, and partially by xanthine oxidase. In premature infants, this process is limited due to the liver immaturity characteristic of this stage of development, with a gradual increase as gestational age increases^{16,17}. In the first few weeks of life, caffeine is eliminated mainly by renal excretion and, since the liver's metabolic capacity is reduced, its clearance is very slow and the half-life time varies between 41 and 231 hours, which allows the drug to be administered less frequently, while also maintaining the effective therapeutic concentration over time. In addition, the fact that caffeine is completely absorbed orally makes it easier to switch from intravenous to oral administration, which is clinically less invasive and painless, while maintaining the safety and efficacy of the treatment^{15,16}.

Given these characteristics, it is essential to ensure that the pharmaceutical form administered in a neonatal context is appropriate for the specific needs of these patients. So, at hospital level, I prepared a caffeine syrup with a concentration of 10 mg/mL, prescribed by the neonatology department doctor. Initially, it is crucial to ensure that the hygiene and safety conditions of the preparation site, as well as all the materials to be used, are duly complied with. Next, 1.0 g of caffeine was weighed out on pharmaceutical paper and transferred to a porcelain mortar for grinding. This step is essential to ensure that a homogeneous powder is obtained, as the caffeine used is in the form of a crystalline powder. The Syrspend® SF PH4 Neo vehicle was then added to the mortar and the mixture was homogenised. Purified water was gradually added using a syringe to ensure slow and uniform incorporation. Once the preparation was completely homogeneous, it was transferred to an amber glass vial and the final volume of 100 mL was topped up with purified water. Finally, an identification label was applied containing the name of the active substance present and the prescribed dose, the date of preparation, the signature of the person responsible for it and the number corresponding to the receiving department, in this case the neonatology department. In addition, a second label was affixed with the indication “Shake before each use” to ensure that the syrup is properly homogenised before each administration, thus guaranteeing the uniformity of the dose and the safety of the treatment. It should be noted that the syrup, which has a shelf life of 3 months, should be stored in the fridge at 4°C.

Conclusion:

Carrying out this preparation proved decisive in understanding the choice of caffeine as the first line of treatment for apnea in neonates. Furthermore, we know that the use of caffeine reduces the need for invasive ventilatory support, facilitating early extubation and contributing to a reduction in the complications associated with prolonged mechanical ventilation^{11,15}.

In this context, the pharmacist plays a decisive role in both the method of preparation and therapeutic monitoring, ensuring safe and effective adherence by the patient in question.

Activity 3: Preparation of an elastomeric pump with 5-fluorouracil for oncological use

Contextualization:

Cancer is one of the most prevalent diseases worldwide, which is reflected in an increase in the number of cases requiring treatment in hospitals, particularly chemotherapy¹⁸. Outpatient chemotherapy not only reduces travel and waiting times for patients, but also improves the quality of treatment, optimises hospital capacity management and reduces associated costs. In this context, the use of infusion pumps ensures rigour, accuracy and precision in the administration of chemotherapy drugs¹⁹.

During my internship at KBSD, I had the opportunity to collaborate in the preparation of a 5-fluorouracil (5-FU) elastomeric pump for the oncology department, as part of the treatment of a patient with colorectal cancer. This alternative treatment allowed the patient in question to obtain a more comfortable and equally efficient form of prolonged chemotherapy.

Development:

5-FU is an antimetabolite widely used in various cancer treatments, such as colorectal, breast, liver and oesophageal cancer. Its mechanism of action involves inhibiting the enzyme thymidylate synthase, which, in addition to being involved in protein synthesis regulation and apoptotic processes, plays a key role in the synthesis of deoxythymidine monophosphate, a nucleotide necessary for the replication and repair processes of deoxyribonucleic acid (DNA). 5-FU is converted into fluorodeoxyuridine monophosphate, forming a stable complex with thymidylate synthase and thus inhibiting the production of deoxythymidine monophosphate. Nevertheless, because it has a structure similar to that of pyrimidine molecules, present in both DNA and ribonucleic acid (RNA), this antimetabolite, when incorrectly and directly incorporated into DNA as a pyrimidine analogue and into RNA as a thymine and/or uracil base analogue, causes cytotoxicity and cell death. The first process described above is the main process by which 5-FU exerts its anticancer action^{20,21}.

The elastomeric pumps used in KBSD are continuous infusion pumps consisting of a reservoir, also known as a 'balloon', which contains the medication; a scale and level indicator to show how much medication is present in the pump and to facilitate quantitative reading, respectively; a filter responsible for removing any impurities, air and liquid particles; a capillary device responsible for controlling the speed at which the medication in the reservoir is administered; and a Luer-Lock connector that connects the pump to the patient. In addition to the components mentioned above, the pumps have a clamp that, when pressed, allows the infusion to be stopped²². The use of this type of pump in outpatient chemotherapy allows patients to receive treatment that is easy to use and understand, in a more comfortable and convenient environment, as well as being silent, disposable, requiring no external batteries and lightweight, facilitating mobility and adaptation. On the other hand, the flow rate can be influenced by several factors, such as changes in temperature and the height of the pump in relation to the connecting catheter, factors that should be pointed out to the patient at the beginning of treatment^{19,23}.

During my hospital internship, I was asked to help prepare a 250 mL elastomeric pump containing a 5-FU solution, to be administered over a period of 46 hours at an infusion rate of 5 mL/h. It should be noted that all preparation took place in the area designated for the preparation of cytotoxic drugs, in a laminar flow chamber, with all safety requirements being met before, during and after handling. The main objective is to ensure high consistency and accuracy in terms of

infusion rate, and it is essential to instruct the patient to continuously monitor the infused volume in order to avoid any possible pump malfunction.

Conclusion:

The administration of chemotherapy drugs in an outpatient setting using elastomeric pumps is a breakthrough in clinical oncology, particularly in long-term treatments. This approach allows patients greater autonomy and comfort during therapy, in addition to optimising hospital resources^{19,20}.

Through this activity, I was able to observe the crucial role that hospital pharmacists play both in preparation and in communicating with the nursing team responsible for patient care.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

O meu estágio em farmácia comunitária teve lugar na Farmácia Campos e Salvador, na cidade da Póvoa de Varzim, com uma duração de 3 meses, com início a 12 de maio e término a 12 de agosto de 2025. Localizada na Praça Luís de Camões, a Farmácia Campos e Salvador situa-se no centro da cidade, numa zona privilegiada e próxima de vários pontos de acesso diferenciados como escolas, locais de prestação de serviços de saúde, estabelecimentos de estética e comércios locais, o que permite um contacto com uma população bastante diversificada. Ainda assim, a farmácia conta, na sua maioria, com um número elevado de utentes habituais e, devido à sua proximidade da zona balnear, durante os meses de verão é recorrente a frequência de utentes pontuais como turistas. O seu horário de funcionamento é das 9h às 19h30 de segunda-feira a sexta-feira e aos sábados das 9h às 13h, estando encerrada aos domingos e feriados. De acordo com o plano de atendimento permanente do município, a farmácia é responsável por prestar serviços de 24 horas, pontualmente e em sistema rotativo com as restantes farmácias da cidade.

A direção técnica da Farmácia Campos e Salvador encontra-se sob a responsabilidade da Dr^a.Filomena Campos, responsável por coordenar uma equipa constituída por 4 farmacêuticas, 2 técnicos de farmácia e 1 técnica auxiliar de farmácia. O meu estágio foi orientado pela Dr^a.Filomena Campos e pela restante equipa que me acompanhou e permitiu adquirir e aprimorar todas as competências necessárias para desempenhar atividades farmacêuticas de excelência, em contexto de farmácia comunitária.

A Farmácia Campos e Salvador oferece aos utentes um conjunto de serviços essenciais, tais como: medição da pressão arterial e de parâmetros bioquímicos (glicemia capilar, colesterol total e triglicéridos), determinação de parâmetros antropométricos (peso, altura e índice de massa corporal), administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação e recolha de medicamentos e embalagens fora do prazo e de uso, através do programa VALORMED. Para além destes, todas as quartas-feiras são realizadas consultas de aconselhamento nutricional por marcação prévia, asseguradas por uma nutricionista, num gabinete que reúne todas as condições para assegurar o conforto e bem-estar do utente. Esporadicamente, a farmácia promove aconselhamentos dermatológicos realizados por responsáveis especializadas de marcas de cosmética, sendo este um serviço bastante requisitado pelos utentes que pretendem obter um acompanhamento pormenorizado sobre cuidados de pele.

Face às condições impostas durante a pandemia que marcou o ano de 2020, a Farmácia Campos e Salvador estabeleceu protocolos de colaboração com determinados hospitais, com o objetivo de garantir a dispensa de medicação hospitalar aos utentes e, paralelamente, facilitar a pressão

existente nos serviços hospitalares, nomeadamente, no meio ambulatorio, serviço este que permanece até à atualidade.

2-Cronograma e sua explicação

Ao longo dos 3 meses de estágio, tive a oportunidade de realizar diversas atividades que me permitiram consolidar e relacionar todos os conhecimentos adquiridos durante o MICF. A Tabela 2 corresponde ao cronograma e compreende as diferentes atividades realizadas e o respetivo mês.

Tabela 2: Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária

Atividades	Maio	Junho	Julho	Agosto
Receção e conferência de encomendas				
Armazenamento e reposição de <i>stocks</i>				
Gestão de reservas e encomendas				
Conferência de prazos de validade e gestão de <i>stock</i>				
Regularização de devoluções e notas de crédito				
Conferência de receituário e faturação				
Medição da pressão arterial e parâmetros bioquímicos				
Observação de atendimentos				
Atendimento sob supervisão				
Atendimento autónomo				
Monitorização da temperatura da farmácia e do frigorífico				
Gestão e dispensa de medicação hospitalar				

O meu estágio curricular em farmácia comunitária teve início na área de *back-office* da farmácia onde comecei por realizar a receção e conferência de encomendas, armazenamento e reposição de *stocks* e gestão de reservas e encomendas. Estas atividades foram fundamentais para estabelecer contacto com as diferentes substâncias ativas e marcas comerciais, bem como as respetivas posições nas gavetas de armazenamento. Para além disso, permitiu-me conhecer as diferentes funcionalidades do programa Novo Módulo de Atendimento do Sifarma utilizado pela Farmácia Campos e Salvador, sendo que, ocasionalmente, a equipa recorre ao programa Sifarma 2000. De maneira a compreender a gestão e a regularidade da realização de encomendas aos fornecedores, conferi os prazos de validade e realizei a gestão de *stock*, onde aprendi a calcular o preço de venda ao público de determinados produtos, gerir os limites máximos e mínimos de cada produto, tendo em conta a frequência de vendas na farmácia e corrigir possíveis erros de *stock*.

No final do mês de maio tive a oportunidade de, numa primeira etapa, observar os atendimentos realizados pelos diferentes elementos da equipa e, posteriormente, realizar atendimentos sob supervisão. Durante este período, foi possível contactar com diferentes receitas eletrónicas, manuais e veterinárias e compreender todo o processo de atendimento no programa Sifarma. Para além disso, foram-me explicados os planos de participação existentes e todas as regras a serem aplicadas, durante um atendimento, para proceder à aplicação dos mesmos. Ainda neste mês, realizei a medição da pressão arterial e de parâmetros bioquímicos quando solicitado, o que me permitiu obter um maior contacto com os utentes e compreender algumas preocupações relacionadas com a toma de medicação e outros fatores externos, como a alimentação e a prática de exercício físico.

No mês de junho, iniciei o atendimento autónomo onde consegui desenvolver, com o auxílio de toda a equipa, as competências necessárias para prestar aconselhamentos farmacêuticos que correspondessem às necessidades dos utentes. No que diz respeito ao aconselhamento dermatológico, as formações realizadas ao longo de todo o estágio, e que se encontram representadas no Anexo 1, permitiram-me adquirir todos os conhecimentos e estratégias de cada marca e produto, de modo a conseguir adequar cada opção às condições expostas pelo utente. Quanto ao aconselhamento na dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica e suplementos alimentares, durante o período de observação foram apresentadas breves explicações de cada produto, de modo a sentir-me mais confiante e preparada para cada situação. Além disso, e uma vez que já tinha estabelecido contacto com receitas manuais no mês anterior, realizei a conferência de receituário onde é necessário verificar se determinados requisitos estão presentes, de modo que a receita manual seja aceite e dispensada no atendimento. Adicionalmente, compreendi todo o controlo que é necessário ser feito na dispensa de estupefacientes e psicotrópicos, garantindo um correto preenchimento do formulário aquando da sua dispensação.

No final deste mês e durante o mês de agosto, auxiliei a farmacêutica responsável na monitorização da temperatura da farmácia e do frigorífico e na gestão e dispensa de medicação hospitalar. Assim, todas as segundas-feiras eram verificadas as temperaturas tanto do frigorífico, como de todas as áreas da farmácia, através da impressão dos gráficos correspondentes onde se encontravam presentes os diferentes registos de variação da temperatura, ao longo da semana. Caso os valores máximos e mínimos estivessem discrepantes, tendo em conta os limites estipulados, era justificado e adotadas medidas corretivas. A gestão e dispensa de medicação hospitalar compreende a receção da medicação, enviada pelo respetivo hospital, e a entrega ao utente.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Elaboração de um fluxograma sobre a Contraceção Oral de Emergência

Contextualização:

A contraceção de emergência (CE) corresponde a um método capaz de prevenir ou reduzir o risco de uma gravidez aquando de uma relação sexual não protegida (RSNP) ou inadequadamente protegida, abrangendo situações como uma relação sem qualquer recurso a contraceção, a utilização incorreta da mesma ou a ocorrência de falhas durante a sua utilização, como é o caso do rompimento de um preservativo, por exemplo. Trata-se de um método seguro para a mulher e, no caso de uma gravidez já presente, a sua utilização não é abortiva²⁴.

Durante os primeiros dois meses do estágio curricular em farmácia comunitária, verifiquei um elevado número de pedidos e de desinformação, em relação à contraceção oral de emergência (COE) disponível em farmácia, surgindo algumas questões como: “Tive duas relações sexuais com parceiros diferentes, tenho de proceder à toma de duas pílulas do dia seguinte?”, “Existe algum tipo de contraceção de emergência não hormonal?”, “Posso retomar a toma da pílula anticoncecional que já fazia habitualmente?”. Deste modo, fiquei encarregue de elaborar um fluxograma, que se encontra presente no Anexo 2, no sentido de auxiliar a equipa da Farmácia Campos e Salvador tanto no ato de dispensa de medicação, como em questões que são habituais ao balcão e que devem ser desmistificadas da melhor maneira possível.

Desenvolvimento:

Segundo a Sociedade Portuguesa da Contraceção, é fundamental garantir a segurança e o acesso aos cuidados da saúde sexual e reprodutiva, incluindo no contexto da CE. Em Portugal, encontram-se disponíveis três métodos de CE: Dispositivo Intrauterino (DIU) de Cobre, Contracetivo oral com Acetato de Ulipristal (AUP) e o Contracetivo oral com Levonorgestrel (LNG)²⁵. Os últimos dois métodos, referidos anteriormente, inserem-se na COE, disponíveis para dispensa em farmácia comunitária, na forma farmacêutica de comprimidos que contém 30 mg de AUP e 1,5 mg de LNG, ambos de toma única. A escolha deve ter em conta o tempo decorrido desde a RSNP, a preferência da mulher, a eficácia e a existência de outros problemas de saúde que requerem fármacos que podem interferir negativamente com a mesma^{25,26}.

O AUP é um modulador seletivo dos recetores de progesterona e atua tanto na fase inicial, como na fase tardia do pico pré-ovulatório da hormona luteinizante (LH), produzida pela hipófise e responsável pela estimulação da ovulação nas mulheres²⁷. Recomenda-se a toma única de 30 mg de AUP até 120 horas após uma RSNP, alertando sempre a utente que, após um período de ovulação, em que uma gravidez já se encontra estabelecida, este não terá qualquer efeito, ou seja, não é um método abortivo, nem provoca malformações no feto^{24,26}. Para além disso, recomenda-

se a retoma de um método contraceptivo cinco dias, após a toma do AUP, de modo a evitar possíveis interações medicamentosas. Importa salientar que em casos mais específicos de mulheres em amamentação, com distúrbios hepáticos graves ou asma, cujo tratamento pressupõe o uso de glicocorticoides orais, não é aconselhado a utilização de AUP como COE²⁴.

O LNG pertence à classe farmacológica dos progestativos e possui ação ao nível da hipófise bloqueando o pico de LH e, conseqüentemente, promovendo uma inibição da ovulação, por um período que pode atingir até cinco dias²⁷. A duração deste efeito depende da fase do ciclo, em que a mulher se encontra, e do intervalo de tempo decorrido desde a RSNP. Assim, ao contrário do que foi referido anteriormente com o AUP, o LNG apenas atua no pico pré-ovulatório precoce da LH e a sua eficácia diminui à medida que o intervalo de tempo entre a RSNP e a sua toma aumenta, devendo ser tomado até 72 horas, após uma RSNP^{26,27}. Em mulheres com um índice de massa corporal superior a 25 kg/m² ou mais de 75 kg, este método apresenta uma eficácia menor, sendo o AUP uma opção mais confiável²⁸. Após a utilização de LNG, é aconselhado a retoma de um método de contraceção hormonal e mulheres em amamentação podem recorrer ao LNG como COE, o que já não se verifica com o AUP, uma vez que este é excretado no leite materno. Caso a utilização deste último método seja a única opção oral, deve-se extrair e descartar o leite materno durante uma semana após a sua ingestão^{24,25}.

A utilização de indutores da enzima citocromo P450 afeta a efetividade de ambos os métodos de COE expostos, uma vez que a sua metabolização é realizada pela isoenzima citocromo P450 3A4^{24,25}. Embora o DIU de cobre não esteja disponível em farmácia comunitária, este é o método mais eficaz de CE podendo ser implementado nas 120 horas após uma RSNP e adquirido em estabelecimentos de saúde com consulta de planeamento familiar. Quanto ao seu mecanismo de ação, este atua tanto numa fase pré-ovulatória e ovulatória, como numa fase pós-ovulatória, impedindo a fertilização e a implantação do óvulo²⁶.

Num contexto de atendimento ao balcão é fundamental criar um ambiente de confidencialidade com a utente em questão e salientar que a toma de qualquer COE deve ser imediata. Adicionalmente, a utente deve ser alertada para a possibilidade de surgirem alguns efeitos secundários como náuseas, vômitos, tonturas, cefaleias, aumento de sensibilidade mamária e dores pélvicas que não necessitam de qualquer terapêutica adicional. No caso de ocorrerem vômitos até três horas após a toma de qualquer método de COE, é aconselhada a repetição da dose^{26,28}.

Conclusão:

A CE revela-se um tema ainda com diversas lacunas na comunidade, sendo crucial uma intervenção correta e informada por parte dos farmacêuticos comunitários. Assim, a farmácia

comunitária surge como uma primeira referência dos utentes, a fim de obterem um aconselhamento capaz de satisfazer as suas necessidades.

A realização de um fluxograma permitiu-me não só consolidar as principais diferenças, opções comerciais e cuidados essenciais que devem ser abordados no balcão, como auxiliar a equipa da Farmácia Campos e Salvador a estabelecer uma melhor comunicação com o utente.

Atividade 2: Aconselhamento de melatonina em alternativa à utilização de benzodiazepinas em adultos

Contextualização:

A insónia é um distúrbio do sono caracterizado por uma dificuldade em iniciar o período de sono, mantê-lo sem despertar durante a noite e/ou acordar precocemente, culminando numa disfunção diurna marcada por sonolência, cansaço excessivo, alterações a nível emocional e comprometimento cognitivo. Quanto à sua duração, pode ser classificada como aguda, cuja duração é inferior a quatro semanas e encontra-se maioritariamente associada a fatores de instabilidade e ansiedade, ou crónica, em que é possível identificar sintomas pelo menos três vezes por semana, num período de três meses^{29,30}.

Num dos atendimentos na Farmácia Campos e Salvador, tive contacto com uma utente, na faixa dos sessenta anos de idade, que expressou o seu descontentamento e preocupação com o uso prolongado da utilização de benzodiazepinas e os seus efeitos secundários associados. Desta forma, a sua deslocação teve como intuito obter um aconselhamento farmacêutico de uma terapêutica de substituição que demonstrasse ser igualmente eficaz na promoção do sono. Posteriormente, a utente acrescentou que outrora já havia experimentado medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), à base de produtos naturais, os quais não realizaram o efeito pretendido, tendo sido encaminhada para uma consulta médica há cinco meses, período em que iniciou a terapêutica com benzodiazepinas.

Desenvolvimento:

O sono é um processo fisiológico fundamental para a recuperação física e psíquica, cuja regulação ocorre através de dois mecanismos: o ritmo circadiano e o processo homeostático. O ritmo circadiano, também designado de “relógio biológico”, regula os períodos de sono e vigília, ao longo de vinte e quatro horas. Neste caso, o hipotálamo é responsável pela regulação da produção de melatonina, uma hormona sintetizada ao nível da glândula pineal a partir do aminoácido triptofano e essencial na indução do sono, sendo que a sua secreção aumenta perante a ausência de luz e diminui na presença desta. Relativamente ao processo homeostático, existe uma associação deste com o termo “pressão de sono” em que se traduz numa relação diretamente

proporcional entre a necessidade de dormir e o tempo de vigília. Cada ciclo de sono divide-se em sono REM (*rapid eye movements*), de curta duração e caracterizado pela criação de memórias e sonhos vívidos, e sono não REM, que inclui a fase de sono superficial e sono profundo, ambas relevantes para um sono reparador^{30,31}.

De acordo com alguns estudos realizados, cerca de “28,1% da população com mais 18 anos sofre de sintomas de insónia, pelo menos três noites por semana (nas pessoas com mais de 65 anos, as queixas de insónias chegam aos 50%), com repercussões negativas na saúde e na qualidade de vida”³⁰, o que nos permite afirmar que efetivamente a insónia destaca-se por ser um dos distúrbios de sono mais frequente tanto em adultos, como em idosos. Quanto à sua origem, esta pode ser classificada como primária, não havendo qualquer correlação com outra condição de saúde, ou secundária, em que já se verifica uma relação com outras doenças do sono, como são exemplos a apneia do sono e a síndrome de pernas inquietas²⁹.

No que diz respeito ao tratamento, este destina-se sobretudo a proporcionar um aumento qualitativo e quantitativo do sono, de modo a minimizar as consequências diurnas, anteriormente referidas, que impactam negativamente a qualidade de vida de cada utente²⁹. Segundo uma *guideline* americana e europeia, existem tratamentos não farmacológicos e farmacológicos, em que a escolha deve ser feita tendo como base um diagnóstico médico prévio^{32,33}.

A terapêutica cognitivo-comportamental (CBTi, do inglês *cognitive behavioral therapy for insomnia*) é considerada o tratamento de primeira linha da insónia e consiste na implementação de medidas e técnicas que visam as boas práticas de higiene de sono como horários regulares de sono e despertar, técnicas de relaxamento, redução do tempo noturno com dispositivos eletrónicos e do consumo de cafeína, já que esta atua bloqueando os recetores de adenosina, um neurotransmissor responsável pela promoção do sono^{34,35}. A CBTi insere-se nos tratamentos não farmacológicos e, apesar do seu efeito ser gradual, possui uma elevada eficácia e segurança, a longo prazo, e os efeitos adversos mais comuns são sonolência, dores de cabeça, falta de concentração e fadiga. Em contrapartida, o tratamento farmacológico é recomendado quando a CBTi, tratamento preferencial, não é eficaz^{32,33}. Assim, as benzodiazepinas constituem uma das opções terapêuticas e atuam ao nível do sistema nervoso central, por modulação dos recetores do ácido γ -aminobutírico (GABA), nomeadamente os recetores GABA_A presentes nos neurónios, levando a uma hiperpolarização da membrana e uma diminuição da excitabilidade neuronal^{29,33,36}. A capacidade de causarem sedação, redução da ansiedade e da tensão muscular deve-se à estimulação da ação do GABA – principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central – nos recetores GABA_A. Apesar de exercerem uma ação positiva no tratamento da insónia, uma utilização prolongada, superior a quatro semanas, leva a efeitos indesejáveis como o desenvolvimento de tolerância e dependência, abstinência, perda de equilíbrio, quedas e comprometimento da memória,

verificando-se frequentemente estes últimos três efeitos em idosos. Face ao exposto, muitos utentes optam por abandonar a terapêutica, devido aos efeitos adversos graves referenciados, sendo aconselhado que o façam de uma forma gradual, de maneira a evitar uma insónia *rebound* (um agravamento dos sintomas de insónia derivados da supressão abrupta farmacológica)^{29,33}.

A melatonina tem ação no controlo de sedação e do ritmo circadiano, apresentando uma boa tolerabilidade, quando administrada em utentes com insónias. Sabe-se que a sua interação com os recetores hipotalâmicos MT1, MT2 e MT3, responsáveis pela regulação dos ritmos circadianos (MT1) e pela regulação do sono (MT2), permite demonstrar a sua capacidade na promoção do sono³⁷. À medida que a idade avança, denota-se um declínio gradual da produção endógena de melatonina, sendo a sua forma exógena utilizada para o tratamento de distúrbios primários e secundários do sono, através de uma diminuição da latência de início do sono e um aumento do tempo total de sono. Contrariamente às benzodiazepinas, a melatonina não provoca dependência, nem efeitos negativos no estado de humor e alerta diurno, apresentando um perfil de segurança adequado e favorável, constituindo uma opção atrativa para os utentes^{31,37}.

Em Portugal, encontram-se disponíveis, em farmácia comunitária, formas de melatonina em suplementos alimentares, bem como medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) em formulações de libertação prolongada de 2 mg, 1 mg e 5 mg³⁸. A Melatonina Noxarem®, em comprimidos de 3 e 5 mg, corresponde a um MNSRM que, embora apresente indicação terapêutica para o tratamento a curto prazo do *jet lag*³⁹, é dispensado, por aconselhamento farmacêutico, a utentes com insónia primária, devido às suas propriedades indutoras de sono.

Conclusão:

Esta atividade permitiu-me reconhecer a importância do farmacêutico comunitário e a sua necessidade constante na procura pelo saber das diferentes opções disponíveis no mercado, de modo a aconselhar e esclarecer todas as questões que o utente possa ter. Neste contexto, o aconselhamento de melatonina revela-se particularmente indicado para o tratamento da insónia primária, sem que apresente os efeitos adversos característicos das benzodiazepinas.

Atividade 3: A niacinamida como um agente despigmentante na hiperpigmentação pós-inflamatória em pele negra

Contextualização:

A pele, com uma área média de cerca de 2m² em adultos, constitui o maior órgão do corpo humano e desempenha funções essenciais ao nível da proteção, atuando como barreira, da regulação térmica e da regulação da perda transepidérmica de água. A etnia, o género, a idade, certas patologias e agentes externos são fatores com a capacidade de influenciar morfológicamente

e estruturalmente a pele. Sabemos que uma pele negra apresenta diferenças estruturais e funcionais, relativamente a uma pele caucasiana, diferenças estas que devem ser tidas em conta perante um aconselhamento na área da dermofarmácia e cosmética⁴⁰.

A Hiperpigmentação pós-inflamatória (HPI) corresponde a uma das patologias cutâneas mais prevalentes na pele negra, tendo um impacto negativo quer a nível estético, quer a nível emocional nos utentes⁴¹. Um dos objetivos da intervenção farmacêutica, na vertente da cosmetologia, em farmácia comunitária, é garantir um aconselhamento de excelência que permita responder eficazmente às necessidades e expectativas do utente e transmitir e adequar toda a informação necessária sobre os cuidados a adotar na sua rotina.

Na Farmácia Campos e Salvador, surgiram diversos atendimentos com questões relacionadas com a niacinamida, uma vez que se tem verificado uma crescente tendência, por parte de diversas *influencers* e dermatologistas, na recomendação da utilização da mesma, não só como um agente despigmentante, como também hidratante e com uma ação promissora no envelhecimento da pele⁴².

Desenvolvimento:

A escala de Fitzpatrick é o método mais aceite e utilizado para classificar diferentes tipos de pele, em seis fotótipos, tendo em conta o seu bronzeamento e a predisposição para queimaduras solares. Os fotótipos IV (queima minimamente e bronzeia facilmente), V (raramente queima e bronzeia facilmente) e VI (nunca queima e bronzeia rapidamente) representam peles mais escuras, estando o último fotótipo associado a uma pele negra⁴³.

A melanina é um pigmento natural sintetizada pelos melanócitos, localizados no estrato basal da epiderme, nomeadamente, em organelos intracelulares designados melanossomas, responsáveis pelo armazenamento e transporte desta para os queratinócitos. Para além de ser responsável pela pigmentação da pele, dos olhos e do cabelo, a melanina possui funções de proteção contra a radiação ultravioleta, sendo que diferentes níveis de pigmentação estão relacionados com a variação do tamanho e da dispersão dos melanossomas na epiderme^{40,44}.

Assim, segundo estudos realizados, apesar do número de melanócitos ser exatamente o mesmo, independentemente do fotótipo, a pele negra possui melanossomas maiores, ricos em quantidades elevadas de melanina, devido a um aumento da atividade da enzima tirosinase, e com uma taxa de degradação mais lenta, comparativamente a uma pele caucasiana, permanecendo por um período superior no estrato córneo. As características expostas conferem à pele negra um fator de proteção solar (FPS) natural mais elevado, na ordem dos 13, permitindo uma menor penetração de radiação ultravioleta ao nível da epiderme e da derme superior. Isto previne a ocorrência de lesões cutâneas e fotoenvelhecimento, o que não é possível verificar-se numa pele caucasiana que

apenas apresenta um FPS de 3. Ainda assim, e apesar de possuírem um FPS natural elevado, é de realçar a importância da utilização de protetor solar, em indivíduos com fotótipo do tipo VI, de modo a diminuir a probabilidade do surgimento de patologias relacionadas com a pigmentação^{40,45}.

No que concerne às particularidades do estrato córneo, este possui um maior número de camadas caracterizadas pela sua compacidade e elevada coesão, refletindo-se numa barreira cutânea estruturalmente mais resistente⁴⁴. Por outro lado, um menor teor de ceramidas, associado a uma maior perda transepidérmica de água, compromete uma hidratação adequada, motivo pelo qual é frequente, em peles negras, casos de xerose^{40,45}. Por último, quanto à derme, o número de fibroblastos e de macrófagos é superior, relativamente a uma pele branca, estando estas células envolvidas na produção de colagénio, conferindo elasticidade e firmeza à pele, e, em mecanismos de defesa, respetivamente^{40,45}.

A HPI apresenta uma maior incidência nos fotótipos IV a VI e manifesta-se sob a forma de manchas escuras, resultantes de processos inflamatórios endógenos (patologias como acne e dermatite atópica) ou exógenos (feridas, *laser* e *peelings* químicos) que conduzem a um aumento de melanogénese e, posterior deposição de melanina⁴¹. Durante o processo de inflamação, ocorre ativação da enzima fosfolipase A2, responsável pela hidrólise dos fosfolípidos da membrana celular, libertando ácido araquidónico. Este, através da ação das enzimas ciclooxigenase e lipoxigenase, sofre reações de oxidação originando mediadores pró-inflamatórios (prostaglandinas e leucotrienos) que, em adição com citocinas e espécies reativas de oxigénio (ROS, do inglês *reactive oxygen species*) libertadas durante o processo inflamatório, promovem a proliferação de melanócitos e um aumento da atividade da enzima tirosinase. De seguida, dá-se a transferência dos melanossomas contendo melanina para os queratinócitos e, posteriormente, acumulação desta na epiderme^{41,46}. Atualmente, os tratamentos preferenciais para a HPI incluem a escolha de agentes despigmentantes que atuam em diferentes etapas envolvidas na melanogénese, induzindo uma diminuição da pigmentação⁴⁶.

A niacinamida, também designada como forma ativa da vitamina B3, tem apresentado uma crescente evolução e incorporação em diversas fórmulas dermatológicas, dado o seu amplo espectro de atuação quer em questões relacionadas com a pigmentação, quer numa ação anti-inflamatória e antioxidante⁴⁷. Quanto à sua ação despigmentante, esta atua tanto na inibição da transferência de melanossomas para os queratinócitos, impedindo a formação de pigmentação e promovendo uma uniformização do tom de pele, como na atividade da enzima tirosinase. Para além disso, ao interferir na via de sinalização de citocinas e mediadores inflamatórios, exerce uma ação anti-inflamatória fundamental numa HPI^{42,47}. Importa ainda referir que, de acordo com um estudo realizado, a niacinamida apresentou resultados positivos na redução de perda transepidérmica de água, através do aumento da atividade da enzima serina palmitoiltransferase. Esta enzima intervém

na síntese de esfingolípídeos, como é o caso das ceramidas, essenciais para a manutenção da integridade da barreira cutânea⁴².

Conclusão:

Os distúrbios na pigmentação correspondem à terceira condição com maior incidência numa pele negra, distúrbios estes frequentemente interligados a processos inflamatórios^{40,45}. A aplicação tópica de niacinamida tem revelado inúmeras vantagens em diversas patologias cutâneas, em virtude de uma elevada tolerância e perfil de segurança, nomeadamente, numa HPI em pele negra⁴². Assim, a crescente evolução da indústria nesta área, aliada à inovação e desenvolvimento de novos ingredientes e formulações, apela a um acompanhamento constante do farmacêutico neste setor.

Parte 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Escabiose: uma abordagem clínica, terapêutica e a importância do papel do farmacêutico

1. Enquadramento

A escabiose afeta estimadamente 200 milhões de pessoas mundialmente por ano, tendo um impacto bastante significativo na qualidade socioeconómica de cada população. Em 2017, considerando a sua elevada prevalência e as complicações associadas, esta doença foi inserida, pela Organização Mundial de Saúde (OMS), no grupo das doenças tropicais negligenciadas⁴⁸.

No primeiro mês do meu estágio curricular na Farmácia Campos e Salvador, observei alguns atendimentos em que os utentes colocavam questões relativamente às opções disponíveis para o tratamento da escabiose e que estratégias de prevenção poderiam adotar quanto à mesma. Em conversa com a equipa, percebi que esta condição tem sido uma preocupação crescente para a população da cidade da Póvoa de Varzim, dado o surto ocorrido numa unidade residencial de idosos, no passado ano de 2023. Assim, surgiu o interesse de realizar uma pesquisa científica que me permitisse compreender melhor esta patologia, desde a sua epidemiologia até à importância do papel do farmacêutico, enquanto profissional de saúde e primeira linha de apoio dos utentes.

2. Introdução

A escabiose, também conhecida como Sarna Humana, é uma doença infecciosa e contagiosa da pele causada pelo parasita *Sarcoptes scabiei var. hominis*, apresentando-se clinicamente em três formas distintas. A sarna clássica corresponde à forma mais comum, cuja principal manifestação é caracterizada por um prurido intenso, normalmente agravado nos períodos noturnos; a sarna crostosa ou sarna norueguesa é habitualmente detetada em doentes imunocomprometidos ou com doenças neurodegenerativas, sendo diferenciada pelo elevado número de parasitas e maior contagiosidade e, por último, a sarna nodular, resultante de reações inflamatórias intensas e com uma maior incidência em crianças^{49,50}.

3. Epidemiologia

A sarna apresenta uma distribuição mundial significativa possuindo uma maior prevalência em áreas tropicais e subtropicais, nomeadamente em países em desenvolvimento, onde as condições de higiene são precárias e os rendimentos reduzidos. Nos países desenvolvidos, os casos surgem pontualmente e frequentemente relacionados com surtos em instituições como lares, infantários, estabelecimentos prisionais e hospitais ou em grupos socialmente desfavorecidos, onde existe uma elevada concentração de indivíduos, o que facilita a transmissão do parasita. Embora possa afetar

qualquer indivíduo, independentemente da faixa etária, esta patologia tem uma maior incidência em crianças, adolescentes e idosos^{49,51}.

Segundo estudos realizados, na Europa, em países como a Alemanha, Holanda, Croácia, Espanha e Noruega, foi reportado um aumento do número de casos de sarna em jovens entre os 15 e 24 anos⁵². Recentemente, em Itália, foi desenvolvido um estudo, com base em casos notificados, com o objetivo de avaliar a epidemiologia da escabiose em Sicília, na cidade Messina. Entre o ano de 2003 e 2022 foram recolhidos 935 casos em que destes, cerca de 30,8% corresponde aos casos reportados do ano de 2020 a 2022. Uma das preocupações dos autores foi investigar a origem e o foco de transmissão, dos últimos três anos referidos, através da realização de questionários que permitiram estabelecer uma associação de origem a surtos ocorridos em ambientes familiares e instituições residenciais de idosos. Para além disso, avaliaram a influência da sazonalidade na distribuição anual de casos sendo esta maior em estações com um clima mais frio e húmido (outono e inverno), comparativamente a um clima seco e quente (primavera e verão), o que sugere uma maior sobrevivência do parasita nas primeiras condições. Os resultados obtidos, quanto às diferentes faixas etárias afetadas, foram ao encontro de outros estudos realizados em diferentes países europeus sobre esta temática e o reaparecimento de casos sublinha a importância de um contínuo acompanhamento por parte das autoridades de saúde, de modo a prevenir novos surtos⁵³. Apesar de se tratar de um problema de saúde pública global, em Portugal não existem dados epidemiológicos disponíveis, por se tratar de uma doença de declaração não obrigatória.

4. Mecanismo de infeção

4.1 Ciclo de vida e modos de transmissão

O ciclo de vida do parasita *Sarcoptes scabiei var. hominis* tem a duração de aproximadamente 2 semanas e ocorre exclusivamente no hospedeiro humano por se tratar de um parasita obrigatório. Fora deste, a sua sobrevivência é de apenas 24 a 36 horas, embora esteja indicado que em condições frias e húmidas este intervalo aumenta⁵⁰. O ciclo de vida divide-se em 4 fases (ovo, larva, ninfa e adulto), tal como se encontra representado na Figura 1.

A primeira etapa corresponde à formação de galerias/túneis na epiderme, nomeadamente no estrato córneo, sendo este processo favorecido pela libertação de enzimas proteolíticas pela fêmea adulta que é a responsável pela infeção. Nestas galerias formadas são depositados os ovos que, entre 2 a 4 dias, eclodem e dão origem ao próximo estágio de larva. Neste estágio, as larvas migram até à superfície da epiderme onde formam pequenas bolsas e evoluem a ninfas, em cerca de 3 a 4 dias. A última fase é atingida, 4 a 7 dias depois, com a formação do adulto que vive 4 a 6 semanas. O macho adulto penetra as bolsas, anteriormente referidas, de modo a ocorrer o acasalamento com a fêmea que, uma vez fecundada, permanece fértil durante toda a sua vida (1 a 2 meses). De

seguida, a fêmea dirige-se até ao estrato córneo retomando a primeira etapa descrita do ciclo de vida^{52, 54, 55}.

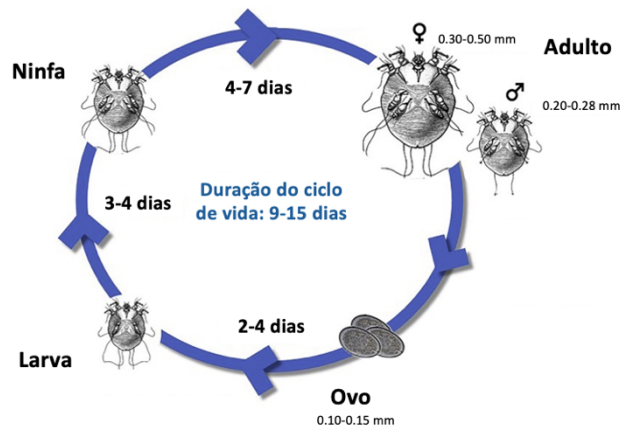


Figura 1: Ciclo de vida do parasita, adaptada de⁵⁵

A transmissão de sarna ocorre essencialmente por contacto direto prolongado da pele entre um indivíduo infetado e não infetado e através da prática de atividade sexual. Por outro lado, também pode ocorrer a transmissão por fómites contaminados como lençóis, roupa ou outros objetos. Num contexto de sarna clássica, em termos de carga parasitária, esta é relativamente menor quando comparada à sarna crostosa. Nesta última, devido à elevada presença de ácaros, crostas e de descamação cutânea, a contagiosidade é superior, principalmente na transmissão indireta por fómites^{49,50}.

5. Manifestações clínicas e complicações associadas

As manifestações clínicas da escabiose resultam de uma reação imune de hipersensibilidade do hospedeiro face ao parasita e à sua atividade a nível da epiderme. O sintoma mais comum e característico é o prurido intenso, que se agrava nos períodos noturnos, e deriva de uma reação alérgica tanto da atividade, como das secreções originadas pelos ácaros (ovos, fezes, saliva), influenciando negativamente a qualidade de sono dos indivíduos afetados^{49,51}. Associadas a este, surgem lesões cutâneas como pápulas eritematosas e vesículas, embora a lesão considerada mais frequente seja a formação de túneis pelas fêmeas, representada na Figura 2. Apesar de apresentar uma forma específica, esta lesão é, recorrentemente, difícil de ser visualizada, devido à sobreposição de escoriações provenientes do ato de coçar^{56,57}.

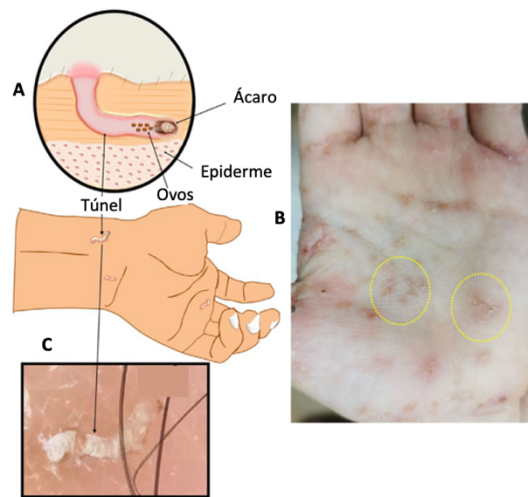


Figura 2: Representação esquemática dos túneis formados pelas fêmeas, adaptada de⁴⁹

Em situações em que o ato de coçar se torna repetitivo, verifica-se um comprometimento da integridade da pele, o que facilita a ocorrência de infecções bacterianas secundárias por *Streptococcus pyogenes* ou *Staphylococcus aureus*, na forma de impetigo ou foliculite. Na eventualidade de ocorrer uma escassez no tratamento destas infecções secundárias, estas podem evoluir para formas mais graves, como febre reumática ou glomerulonefrite pós-estreptocócica^{50,51}.

Após a infestação, os sintomas surgem entre 3 a 6 semanas e, caso se trate de uma reinfestação, apenas são necessários 1 a 3 dias. Quanto à distribuição das manifestações cutâneas, em adultos, as zonas interdigitais, genitais, cotovelos, tornozelos, axilas e região glútea correspondem às zonas mais afetadas. Já em bebés e idosos, as zonas mais afetadas são a face, o couro cabeludo, a palma das mãos e a parte plantar do pé^{52, 56, 57}.



Figura 3: Manifestações cutâneas de escabiose clássica numa criança, retirada de⁵⁸

No caso de uma escabiose norueguesa, esta apresenta lesões crostosas e hiperqueratóticas com uma descamação intensa, geralmente presentes no couro cabeludo, face, mãos e pés ou em áreas mais extensas do corpo. Tal como referido anteriormente, trata-se de uma forma com um elevado número de carga parasitária pelo que, relativamente à sarna clássica, apresenta um período de incubação menor com o aparecimento de sintomas em 5 dias. No que diz respeito ao prurido, este encontra-se reduzido e, em algumas situações, até inexistente, sendo uma das

particularidades desta forma grave de escabiose a existência de unhas distróficas - alteração na forma, espessura, cor ou textura da unha^{49, 56, 57}.

Numa escabiose nodular, destaca-se a presença de nódulos, como resultado de uma reação imunológica prolongada aos antígenos do parasita, cuja distribuição é mais elevada nas áreas genitais em adultos de ambos os sexos, ainda que seja igualmente detetada na região axilar e abdominal em crianças. Mesmo com a realização de um tratamento adequado, esta característica pode manter-se até alguns meses após o mesmo e apresentar um prurido intenso, sem que tal seja indicativo de uma infeção ativa^{49, 50, 56}.



Figura 4: Manifestações cutâneas de escabiose crostosa num idoso, retirada de⁵⁹

6. Métodos de diagnóstico

Segundo os critérios de consenso da *International Alliance for the Control of Scabies*, o diagnóstico da escabiose é classificado em três níveis divididos em: confirmado, clínico e suspeito, tendo em conta dados clínicos e laboratoriais. Para um diagnóstico ser confirmado é necessário recorrer à visualização do parasita através da sua identificação por microscopia ou dermatoscopia. Já um diagnóstico clínico baseia-se na presença de lesões típicas com uma distribuição comum, considerando cada faixa etária, enquanto um diagnóstico suspeito é estabelecido quando o utente refere que existiu um contacto próximo com um indivíduo infetado, com manifestações clínicas menos específicas. Apesar destes critérios, o diagnóstico da escabiose é essencialmente clínico, sendo fundamental o conhecimento das manifestações clínicas comuns da doença^{50,58}.

Um dos métodos mais utilizados corresponde à raspagem cutânea com posterior visualização microscópica. Durante a preparação da lâmina, é colocada uma gota de hidróxido de sódio a 10% sob a amostra, para garantir que todos os tecidos queratinizados são dissolvidos, de modo a facilitar a visualização da amostra ao microscópio. Este método possui uma elevada especificidade, no entanto, a sensibilidade é considerada baixa pelo que, em situações em que a carga parasitária é reduzida, podemos obter um resultado negativo falso, sendo necessário repetir o processo ou recorrer a outros métodos, como por exemplo, a dermatoscopia. Este último corresponde a uma

técnica não invasiva, em que se procede à observação macroscópica de lesões cutâneas. Neste sentido, a avaliação clínica possui um papel primordial no diagnóstico, sendo considerada uma abordagem de referência neste contexto^{49,50}.

Adicionalmente, existem técnicas laboratoriais de base molecular, como é o caso da reação em cadeia de polimerase (PCR) convencional ou em tempo real, adjuvantes no processo de diagnóstico, principalmente, em situações em que este se encontra incerto⁵⁴.

7. Tratamento

O tratamento da escabiose é fundamental para a erradicação do parasita e para o alívio de sintomas do utente, permitindo igualmente prevenir a transmissibilidade e a ocorrência de complicações associadas. Deste modo, o tratamento encontra-se indicado e deve ser realizado não só em indivíduos infetados, como também em indivíduos que estabeleceram um contacto próximo com os mesmos e que possam encontrar-se numa fase assintomática^{54,59}.

Existem tratamentos farmacológicos, cuja escolha varia consoante o tipo de manifestações clínicas apresentadas e a sua gravidade, a idade e a disponibilidade de acesso do utente ao fármaco, sendo necessário uma prescrição médica para posterior dispensação em farmácia comunitária, e tratamentos não farmacológicos, essenciais para a prevenção e controlo de propagação, nomeadamente, em locais de maior incidência⁵⁷.

7.1 Tratamento farmacológico

Quanto ao tratamento farmacológico, as formulações tópicas correspondem ao tratamento de primeira linha, sendo a permetrina a 5% a escolha de eleição. Para além desta, o benzoato de benzilo, o lindano a 1%, o crotamiton a 10% e o enxofre sob a forma de pomada ou de manipulado precipitado em 5% a 10% de vaselina purificada constituem outras opções de aplicação tópica no tratamento da escabiose. Adicionalmente, a ivermectina oral representa uma formulação sistémica, frequentemente utilizada em associação ao uso tópico, quando este apresenta uma baixa adesão ou eficácia terapêutica, sendo considerada um tratamento de segunda linha para a condição exposta^{56,57}.

7.1.1 Permetrina a 5%

A permetrina corresponde a um piretróide sintético com ação inseticida e acaricida estando indicada para o tratamento da escabiose, com uma taxa de sucesso de 90%, em adultos, adolescentes, idosos, crianças e lactentes com, pelo menos, dois meses de idade. Esta atua ao nível da membrana dos neurónios dos ácaros, através da ligação aos canais de sódio dependentes de voltagem, promovendo uma interrupção do fluxo dos canais de sódio responsáveis pela regulação da polarização da membrana. Assim, ocorre um prolongamento da abertura destes levando a um atraso na polarização da membrana, o que se traduz em hiperexcitabilidade sensorial,

descoordenação, exaustão e, por fim, morte do parasita. Em Portugal, a permetrina é comercializada em duas formas farmacêuticas diferentes, gel e creme, cuja dosagem é de 50 mg/g e 10 mg/g, respetivamente^{49, 57, 60}.

Quanto ao modo de aplicação, em adultos e adolescentes, deve-se aplicar a fórmula em todo o corpo, exceto no rosto e no couro cabeludo, a não ser que estes se encontrem infetados. Já em idosos e crianças, com idade entre dois meses e dois anos e acima de dois anos, é indicado utilizar tanto no corpo, como no rosto e no couro cabeludo, tendo o cuidado de assegurar que a aplicação não é realizada perto da zona ocular e da boca, a fim de serem evitadas possíveis reações adversas. No que diz respeito ao modo de utilização, o gel é de utilização única na pele, devendo permanecer na mesma durante 8 a 14 horas. Caso o local de aplicação seja lavado neste período, o utente deve proceder à reaplicação e, se surgirem novas lesões cutâneas, é indicado uma nova aplicação, desde que seja realizada pelo menos sete dias depois da primeira. A utilização em grávidas e mulheres a amamentar ainda não é considerada segura, pelo que é importante um acompanhamento médico previamente à aplicação. Os efeitos adversos mais comuns são prurido, ardor e formigueiro. Ainda assim, a permetrina é considerada o tratamento padrão, devido à sua elevada eficácia e perfil de segurança^{49, 57, 60}.

7.1.2 Benzoato de benzilo

O benzoato de benzilo apresenta elevada eficácia no tratamento da escabiose, sendo considerado uma alternativa quando a permetrina não se encontra disponível. Apesar do seu mecanismo de ação ainda não ser totalmente conhecido, acredita-se que este fármaco tem ação no sistema nervoso do parasita levando, consequentemente, à sua morte. Em Portugal, é vendido sob a forma de solução cutânea na concentração de 277 mg/mL. O benzoato de benzilo encontra-se indicado em formulações de 28% a 25% para adultos e de 10% a 12,5% para crianças, sendo que em crianças com uma idade inferior a 10 anos deve ser utilizado sob supervisão médica. Já em grávidas e mulheres a amamentar não existem estudos suficientes que apoiem a sua utilização, sendo necessário uma avaliação médica^{49, 54, 56, 61}.

O utente deve ser informado quanto ao modo de administração que assenta em quatro etapas essenciais para o tratamento da escabiose. Em primeiro lugar, o utente deve tomar banho de água quente durante, aproximadamente, 10 minutos e, após a secagem, friccionar a pele com a solução, com o auxílio de um algodão hidrófilo, evitando a aplicação na face, olhos, mucosas e do meato uretral e deixar secar. De seguida, o utente deve repetir a aplicação, deixar secar novamente e assim que já estiver seco pode vestir-se. Nas 24 a 48 horas seguintes, é recomendado a toma de outro banho e a troca de roupa do corpo e da cama. Este procedimento deve ser repetido durante 2 a 3 dias consecutivos e após um intervalo de 7 a 10 dias, de modo a garantir uma correta

erradicação do parasita. O volume a ser utilizado é de 30 mL para adultos e de 20 mL para crianças. Em termos de efeitos adversos, destacam-se irritações cutâneas, ardor e prurido^{49, 54, 56, 61}.

7.1.3 Lindano a 1%

Este fármaco foi retirado de Portugal e de toda a Europa, devido à sua elevada taxa de absorção sistémica e aos riscos daí associados, nomeadamente, a nível do sistema nervoso central, originando neurotoxicidade. Face ao exposto, encontra-se totalmente contraindicado em grávidas, mulheres a amamentar, crianças e lactentes, tendo sido descritos vários casos de resistência ao mesmo⁴⁹.

7.1.4 Crotamiton a 10%

O crotamiton possui propriedades escabícidas e antipruriginosas existindo sob a forma de creme ou loção para aplicação tópica. Encontra-se aprovado pela FDA para o tratamento da escabiose em adultos e em crianças, apresentado uma ação particularmente útil em casos de escabiose nodular infantil, porém em Portugal não se encontra disponível para comercialização. Os efeitos adversos mais frequentes e descritos são a ocorrência de dermatites e prurido. Apesar de apresentar uma taxa de sucesso entre 50% e 70%, derivada da sua ação antipruriginosa, existem outras opções tópicos, como a permetrina e o benzoato de benzilo, consideradas mais vantajosas no tratamento da escabiose^{49, 54, 57, 62}.

7.1.5 Enxofre 5 a 10%

O enxofre constitui uma das opções terapêuticas tradicionais para o tratamento da escabiose e o seu uso é recomendado para qualquer faixa etária, incluindo grávidas, mulheres a amamentar, crianças e lactentes. Em Portugal, este medicamento pode ser obtido junto de uma farmácia comunitária que dispõe de um laboratório de manipulação, sob a forma de pomada ou de precipitado de enxofre a 5% a 10% em vaselina purificada. A aplicação deve ser efetuada em todo o corpo, após o banho, e deve ser mantida durante 24 horas. Posteriormente, é aconselhado a toma de outro banho e a reaplicação do composto nos 3 dias seguintes. Este processo deve ser repetido uma semana após o tratamento. Uma das vantagens desta terapêutica reflete-se no custo reduzido e no perfil de segurança comprovado em vários estudos realizados. Em contrapartida, a falta de adesão por parte dos utentes deve-se ao mau odor característico do enxofre e à possibilidade de irritações cutâneas enquanto efeito indesejável^{49, 54, 57, 62}.

7.1.6 Malatião a 0,5%

O malatião atua como um inibidor das colinesterases impedindo a sua ação na metabolização da acetilcolina levando a um aumento da sua concentração. Neste sentido, ocorre uma contínua estimulação dos recetores colinérgicos provocando uma paralisia e disfunção neuromuscular e,

posteriormente, morte do parasita. Atualmente, o malatião é apenas considerado como uso *off-label* para o tratamento da escabiose em situações raras e de resistência à permetrina, devido ao desenvolvimento de estudos que comprovaram uma eficácia reduzida, relativamente às terapêuticas referidas anteriormente⁵⁰.

7.1.7 Ivermectina oral

A ivermectina oral é um fármaco antiparasitário inserido na lista de medicamentos essenciais para a humanidade pela OMS, sendo o único tratamento sistémico disponível para o tratamento da escabiose⁴⁸. Em Portugal, é realizada a preparação deste medicamento num laboratório de manipulação numa farmácia comunitária. Quanto ao seu mecanismo de ação, esta atua inibindo seletivamente os canais de cloreto dependentes de glutamato comprometendo processos essenciais para o parasita como a sua reprodução, motilidade e nutrição, o que resulta na morte do mesmo. A ivermectina apresenta um excelente perfil de segurança e uma boa adesão terapêutica pelos utentes por se tratar de uma opção económica, eficaz e com efeitos adversos ligeiros. Uma vez que não possui atividade ovicida, a posologia consiste na administração de duas doses de 200 µg/kg em que a segunda dose deve ser administrada cerca de 7 dias após a primeira. A toma oral deste medicamento encontra-se contraindicada em grávidas e mulheres a amamentar, assim como em crianças com um peso inferior a 15 kg. No que se refere ao tratamento da escabiose, a ivermectina é considerada uma terapêutica de segunda linha, nomeadamente, em casos de resistência ou de adesão reduzida ao tratamento tópico. Porém, é amplamente utilizada no tratamento de sarna crostosa e em surtos institucionais e a sua combinação com o uso tópico de permetrina tem evidenciado resultados promissores neste contexto^{57, 59, 63}.

7.2 Tratamento não farmacológico

Considerando a capacidade de sobrevivência do parasita em condições de temperaturas baixas e ambientes húmidos e a elevada incidência desta doença, existem medidas não farmacológicas que os indivíduos infetados, assim como contactos próximos devem adotar, de modo a combater a propagação da mesma. Deste modo, é aconselhado lavar e secar roupas, lençóis e peluches de crianças a temperaturas superiores a 50-60°C e, caso não seja possível, devem ser colocados em sacos fechados durante, pelo menos, 72 horas; após um contacto com um indivíduo infetado, é recomendado lavar as mãos com água morna e sabão; a partilha de objetos pessoais não é recomendada e, em situações de escabiose crostosa, o doente deve proceder ao isolamento até ao final do tratamento^{49,57}.

7.3 Tratamento indicado para as complicações associadas

Após o tratamento da escabiose, algumas complicações associadas podem permanecer exigindo um tratamento adjuvante adequado. A hipersensibilidade causada pelos ácaros origina um prurido intenso sendo indicado o uso de anti-histamínicos e emolientes para aliviar esse efeito. Ainda assim, em situações mais graves, pode ser necessário a aplicação de corticosteroides tópicos. Na presença de infecções bacterianas secundárias é necessário recorrer ao tratamento com antibióticos tópicos ou orais, de acordo com a sua gravidade^{56,57}.

8. A importância do papel do farmacêutico e perspectivas futuras

Durante o tratamento da escabiose, o farmacêutico desempenha um papel fundamental na orientação e educação do utente a fim deste obter uma correta adesão à terapêutica. De facto, frequentemente são detetadas falhas no tratamento, o que leva a um aumento significativo do número de casos de reinfestação contribuindo para uma crescente propagação desta patologia. Assim, é da responsabilidade do farmacêutico alertar e encaminhar os utentes à correta aplicação do tratamento tópico em todo o corpo, incluindo o couro cabeludo e a face, no caso de crianças e idosos; evitar o contacto com a zona ocular e boca e, caso seja necessário, recomendar a utilização de luvas nas mãos das crianças, de forma a evitar a remoção e a ingestão acidental do medicamento; educar os utentes quanto à importância da adoção das medidas não farmacológicas; realçar a necessidade da reaplicação do tratamento tópico, após a lavagem das mãos; evitar aplicações únicas do mesmo, de forma a cumprir com o esquema terapêutico recomendado e fornecer informações adequadas quanto à segurança da utilização deste tipo de tratamento em grávidas, mulheres a amamentar e lactentes. Neste sentido, é essencial o farmacêutico exercer um acompanhamento contínuo dos utentes com esta condição, com o objetivo de garantir a eficácia da terapêutica, detetar precocemente possíveis efeitos adversos e colmatar receios existentes relativamente a esta condição^{56, 57, 62}.

Têm sido desenvolvidos vários estudos que apontam para um aumento da resistência ao tratamento com permetrina a 5%, resistência esta que pode resultar de mutações genéticas nos canais de sódio dependentes de voltagem, levando a uma diminuição da capacidade de ligação da permetrina aos mesmos. Não obstante, outra hipótese surge com uma exposição prolongada à permetrina que, conseqüentemente, através de um mecanismo adaptativo do parasita, leva a um aumento da expressão da enzima glutathione-S-transferase, responsável por processos de desintoxicação celular. Face ao exposto, e apesar de apresentar algumas limitações no tratamento, a ivermectina oral representa uma alternativa eficaz não sendo ainda conhecidos mecanismos de resistência. Atualmente, a moxidectina, um fármaco aprovado pela FDA para o tratamento da

oncocercose, poderá constituir uma potencial opção para o tratamento da escabiose por apresentar um mecanismo de ação semelhante e uma maior eficácia relativamente à ivermectina⁶⁴.

9. Conclusão

A escabiose é uma doença dermatológica com uma elevada incidência a nível mundial, representando um desafio constante para o qual os farmacêuticos, enquanto agentes de saúde pública, devem estar consciencializados. Esta patologia apresenta manifestações clínicas muito características, sendo necessário alertar o utente para as mesmas. Ainda assim, considero importante o desenvolvimento de técnicas de diagnóstico precoce mais específicas, de forma a constituírem uma estratégia favorável para a resolução da doença, em associação com um tratamento eficaz e seguro. Apesar de novas investigações estarem a ser desenvolvidas no âmbito das resistências à utilização tópica de permetrina, esta ainda é considerada o tratamento mais promissor da escabiose.

Tema 2 – Inibidores da PCSK9 no tratamento da hipercolesterolemia e o seu impacto em doenças cardiovasculares.

1. Enquadramento

As doenças cardiovasculares (DCV) constituem uma crescente preocupação a nível mundial sendo uma das principais causas de morte, nomeadamente, em Portugal⁶⁵. Segundo a OMS, no ano de 2022, as DCV atingiram cerca de 32% das mortes globais e, atualmente, 39% da população mundial apresenta hipercolesterolemia, estando frequentemente relacionada com um aumento significativo dos níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), constituindo um elevado risco para o desenvolvimento de um evento cardiovascular, nomeadamente, uma doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA)^{66,67}.

De acordo com o relatório de monitorização da despesa com medicamentos em ambiente ambulatorio realizado pelo INFARMED no ano de 2024, os antidislipidémicos correspondem à classe terapêutica mais utilizada pela população portuguesa. Em destaque encontra-se a atorvastatina como substância ativa de maior utilização, cujo grupo terapêutico corresponde ao tratamento de primeira linha nas dislipidemias – as estatinas⁶⁸.

Recentemente, têm sido desenvolvidos estudos com o objetivo de averiguar a eficácia dos inibidores da pró-proteína convertase subtilisina quexina do tipo 9 (PCSK9) na redução de níveis de c-LDL, sobretudo em indivíduos que ou não conseguem atingir os níveis recomendados com as principais classes terapêuticas ou apresentam alguma intolerância às mesmas. Para além disso, foi estabelecida uma relação entre a sua ação na diminuição dos níveis de c-LDL e, consequentemente, a diminuição da ocorrência de uma DCVA, para a qual foi demonstrado resultados positivos^{67, 69, 70}.

2. Biossíntese de colesterol e vias de regulação

O colesterol é um lípido essencial que integra a composição das membranas celulares, permitindo a sua manutenção, e atua como precursor na síntese de hormonas esteroides, ácidos biliares, oxioesteróis e vitamina D. Este pode ser adquirido por via exógena, através da alimentação, e por via endógena, através da via do mevalonato^{70,71}.

A via do mevalonato é responsável pela síntese de colesterol e inicia-se com a condensação de duas moléculas de acetilcoenzima A, através da enzima acetoacetilcoenzima A tiolase, dando origem à acetoacetil-CoA. A esta molécula é adicionada uma molécula de acetil-CoA, pela ação da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA (HMG-CoA) sintetase, formando HMG-CoA. A enzima HMG-CoA redutase é responsável pela redução de HMG-CoA a mevalonato, sendo este passo considerado limitante na síntese de colesterol, por se tratar de uma etapa mais lenta e determinante para processos de regulação do metabolismo de colesterol. De seguida, o

mevalonato sofre um conjunto de reações de fosforilação e descarboxilação, pelas enzimas mevalonato quinase/fosfomevalonato quinase e mevalonato difosfato descarboxilase, respetivamente. Da ação da última enzima referida, resulta o pirofosfato de isopentenilo que, por fosforilação, dá origem a pirofosfato de farnesilo. Posteriormente, a condensação de duas moléculas de pirofosfato de farnesilo leva à formação do esqualeno, um precursor do colesterol, que por ciclização dá origem ao lanosterol e este, através de múltiplas reações, origina o colesterol⁷⁰⁻⁷².

A biossíntese do colesterol ocorre principalmente no fígado e a presença de mecanismos de regulação específicos são cruciais na manutenção da homeostasia celular e na prevenção do aparecimento de doenças relacionadas com o aumento da produção de colesterol. Assim, a regulação é realizada através de um mecanismo de *feedback* negativo em duas vias: via da proteína de ligação ao elemento regulador de esteróis (SREBP, do inglês *sterol regulatory element-binding protein*) e a via de degradação da enzima HMG-CoA redutase⁷¹.

Relativamente à primeira, a SREBP, um fator de transcrição responsável pela regulação da síntese de colesterol, encontra-se presente na membrana do retículo endoplasmático associada à proteína ativadora da clivagem do fator de ligação ao elemento regulador de esteróis (SCAP, do inglês *sterol regulatory element-binding protein cleavage-activating protein*), ou seja, uma proteína ativadora da clivagem da SREBP, capaz de detetar alterações nos níveis de colesterol. Numa situação em que ocorre uma redução dos níveis de colesterol, a SREBP2, uma isoforma da SREBP, é ativada e ocorre uma migração do complexo SREBP-SCAP, através de vesículas de transporte, do retículo endoplasmático até ao complexo de Golgi. Neste, por ação de duas proteases, protease site-1 e protease site-2, dá-se a clivagem da SREBP sendo libertada a região terminal que, no núcleo, liga-se ao DNA, através da ligação ao elemento regulador de esteróis. Posteriormente, há um aumento do processo de transcrição, o que se reflete numa maior expressão da enzima HMG-CoA redutase e, consequentemente, um aumento da síntese de níveis de colesterol. Em contrapartida, na presença de níveis elevados de colesterol, o gene induzido pela insulina (INSIG, do inglês *Insulin-Induced Gene*), que codifica as proteínas INSIG-1 e INSIG-2 presentes no retículo endoplasmático, liga-se ao complexo SREBP-SCAP, impedindo o seu transporte até ao complexo de Golgi, interrompendo as etapas seguintes^{70,71}.

Quanto à segunda via de regulação, esta compreende a degradação da enzima HMG-CoA redutase pelo proteossoma. Neste sentido, perante níveis elevados de colesterol, o INSIG liga-se à enzima HMG-CoA redutase e à gp78, uma ubiquitina ligase importante na sinalização de proteínas destinadas para o processo de degradação associada ao retículo endoplasmático^{70,71}. A Figura 5 representa ambos os mecanismos de regulação anteriormente descritos.

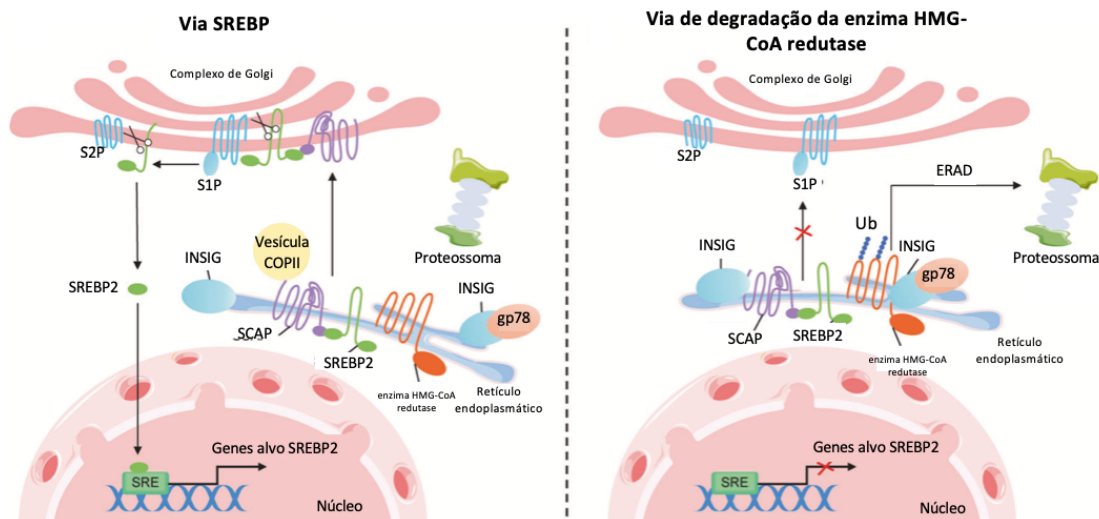


Figura 5: Vias de regulação da biossíntese de colesterol, adaptada de⁷¹

3. Transporte de lipoproteínas

Os lípidos presentes na circulação sanguínea, entre os quais o colesterol e os triglicerídeos, desempenham funções essenciais, a nível celular, e, devido à sua baixa solubilidade no plasma, são transportados por lipoproteínas (LPs) constituídas por uma porção lipídica e uma porção proteica. A porção lipídica possui colesterol esterificado e não esterificado, triglicerídeos e fosfolípidos, enquanto a porção proteica é constituída por apolipoproteínas (Apo)^{73,74}. As Apo conferem propriedades estruturais às LPs e exercem funções como ligantes para recetores celulares e como moduladores da atividade enzimática⁷⁴. Para além do transporte, as LPs permitem a troca de triglicerídeos e de colesterol entre os diferentes tecidos e, consoante a densidade, o tamanho e a composição proteica/lipídica podem ser classificadas em: quilomicrons, lipoproteínas de muita baixa densidade (VLDL), lipoproteínas de densidade intermédia (IDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL), lipoproteínas de alta densidade (HDL) e lipoproteína a (Lp(a))⁷⁴⁻⁷⁶. Tendo em conta a composição, as subclasses quilomicrons e VLDL são constituídas maioritariamente por triglicerídeos e as restantes, IDL e LDL apresentam colesterol como principal lípido constituinte. A subclasse HDL apresenta uma porção proteica superior relativamente à porção lipídica de colesterol e a Lp(a) possui uma constituição equivalente tanto de colesterol, como de triglicerídeos^{74, 76}.

As quilomicrons são sintetizadas a nível intestinal, pelos enterócitos, a partir dos lípidos provenientes da dieta. Assim, a conjugação de colesterol, triglicerídeos e apolipoproteína B-48 (Apo B-48) leva à formação desta subclasse⁷⁴. Inicialmente, após a sua síntese, ocorre a secreção destas partículas para a circulação linfática e, de seguida, para a circulação sanguínea onde, por ação da lipoproteína lipase (LPL), dá-se a hidrólise dos triglicerídeos em ácidos gordos que são armazenados nos tecidos periféricos ou utilizados como substratos energéticos. Como resultado deste processo de hidrólise temos as quilomicrons remanescentes caracterizadas por uma dimensão menor e uma

composição rica em colesterol e apolipoproteína E (Apo E) e Apo B-48, cuja captação é feita através de recetores hepáticos específicos^{74,76}. No fígado, ocorre a síntese das VLDL compostas, maioritariamente, por triglicerídeos, apolipoproteína B-100 (Apo B-100), apolipoproteína C (Apo C) e Apo E. Após a sua síntese e entrada na circulação sanguínea, as VLDL sofrem ação da LPL dando origem a ácidos gordos livres. O processo de metabolismo das VLDL origina as IDL que podem ser removidas pelo fígado ou dar origem às LDL, representando, assim, uma fase intermédia entre as VLDL e LDL. As LDL possuem a Apo B-100 na sua constituição como uma componente estrutural importante para o reconhecimento destas pelos recetores LDL (LDLR). As LDL são responsáveis pelo transporte de colesterol até às células periféricas^{74,76}. No entanto, em quantidades elevadas, ocorre a deposição nas paredes arteriais promovendo o desenvolvimento de patologias, como é o caso da aterosclerose. Deste modo, é comum a associação das LDL a “colesterol mau”⁷⁷. Pelo contrário, as HDL são sintetizadas pelo fígado, sendo maioritariamente constituídas por Apo A-I e Apo A-II, e são responsáveis por remover o excesso de colesterol dos tecidos periféricos para o fígado, através do transporte reverso de colesterol, processo este facilitado pela ação da enzima lecitina colesterol aciltransferase. Esta enzima é ativada pela Apo A-I e realiza a esterificação do colesterol livre tornando-o apto para ser incorporado na HDL, sendo este um passo importante para o transporte reverso de colesterol. Face ao exposto, o termo “colesterol bom” é muitas vezes associado às HDL⁷⁸.

Por último, níveis elevados de Lp(a) encontram-se diretamente relacionados com um risco aumentado do aparecimento de uma DCV⁷⁷.

4. Hipercolesterolemia

A hipercolesterolemia é caracterizada por um aumento dos níveis de c-LDL constituindo um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de uma DCVA^{79,80}. Existem dois tipos de hipercolesterolemia: a primária (hipercolesterolemia familiar (HF) heterozigótica, HF homozigótica e a hipercolesterolemia poligênica não familiar) corresponde a um distúrbio metabólico genético, e a secundária, relacionada com outras patologias e fatores modificáveis de estilos de vida⁷⁹.

A hipercolesterolemia primária é caracterizada por apresentar níveis elevados de colesterol total e c-LDL, resultantes de alterações genéticas que comprometem o correto metabolismo e remoção das partículas LDL da circulação sanguínea⁷⁹. A HF representa a forma mais comum de uma hipercolesterolemia primária sendo definida como uma doença autossómica dominante em que as mutações mais comuns ocorrem nos LDLR, na apolipoproteína B e na PCSK9. A presença de uma mutação num alelo corresponde à forma heterozigótica e uma mutação em ambos os alelos à forma homozigótica. A HF heterozigótica possui uma prevalência de 1 indivíduo para 200-250 considerada superior quando comparada com a prevalência da HF homozigótica de 1 indivíduo para 160.000-300.000 indivíduos, sendo esta última condição rara. Por último, a hipercolesterolemia

poligênica não familiar, ao contrário da HF, não apresenta uma causa genética específica evidenciada estando o aumento de c-LDL associado a fatores ambientais e diferentes variantes genéticas^{79, 81, 82}.

A presença de outras doenças metabólicas, como a diabetes *mellitus* e o hipotireoidismo, associada a fatores modificáveis de estilos de vida como a obesidade, o sedentarismo e o tabagismo, desempenham um papel predominante no desenvolvimento de uma hipercolesterolemia secundária⁸³.

5. Fisiopatologia da aterosclerose

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica progressiva caracterizada pela acumulação de lipídios, tecidos fibrosos e células nas paredes das artérias levando à formação de placas de ateroma e, conseqüentemente, a uma diminuição do fluxo sanguíneo^{84,85}.

As paredes das artérias são constituídas por 3 camadas: túnica íntima, túnica média e túnica adventícia⁸⁶. A túnica íntima corresponde à camada mais fina e interna da parede arterial e encontra-se organizada sequencialmente, da zona mais interna para a mais externa, pelo endotélio, que se encontra sob a membrana basal, envolvida por tecido conjuntivo, e pela lâmina elástica interna. Esta última é constituída por fibras elásticas e permite separar a túnica íntima da túnica média^{87,88}. A túnica média é a camada com maior espessura da parede arterial composta por células musculares lisas e fibras de elastina que se encontram dispostas em camadas concêntricas. Quanto à sua função, são responsáveis pela vasoconstrição/vasodilatação e permitem que ocorra a expansão das artérias durante uma sístole e a contração durante uma diástole levando a um fluxo sanguíneo contínuo, respetivamente^{86,88}. No que diz respeito à camada mais externa da parede, a túnica adventícia é composta por tecido conjuntivo laxo, fibras nervosas e por *vasa vasorum*, essenciais para o fornecimento de nutrientes tanto desta camada, como das camadas externas da túnica média⁸⁶.

O endotélio é composto por uma única camada de células epiteliais pavimentosas simples e possui diversas funções fundamentais para a promoção da homeostasia vascular^{85,86}. Assim, desempenha funções na regulação do tônus vascular, na coagulação, na proliferação celular e, conseqüentemente, em processos que envolvem uma resposta inflamatória, para além de constituir uma barreira seletiva entre o sangue e a parede vascular^{86,89}. Não obstante, a síntese de óxido nítrico nas células endoteliais, pela enzima óxido nítrico sintase endotelial, a partir do aminoácido L-arginina, constitui um passo importante, uma vez que este tem a capacidade de promover o relaxamento das células musculares lisas (vasodilatação), inibir o processo de agregação plaquetária e reduzir processos inflamatórios, de modo a proteger a parede vascular, e prevenir o desenvolvimento de aterosclerose (molécula ateroprotetora)^{85,88,89}. Existem vários

fatores, como a hipercolesterolemia, a hipertensão, a diabetes *mellitus* e o tabagismo que constituem os principais fatores de risco responsáveis por provocar uma disfunção endotelial^{85,90}. Esta resulta de uma diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico e de um aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias e da permeabilidade endotelial, marcando o início do processo aterosclerótico⁹¹.

Assim, inicialmente ocorre uma disfunção endotelial responsável pelo aumento da permeabilidade do endotélio, conduzindo a uma entrada significativa de partículas de LDL que se depositam na túnica íntima, sendo posteriormente oxidadas por ROS, originando partículas LDL oxidadas^{85,88}. Após este processo, o sistema imunitário reconhece a presença de partículas LDL oxidadas e estas ativam as células endoteliais havendo uma mobilização de monócitos e células T para a túnica íntima^{88,91}. Esta migração é facilitada pela expressão de proteínas de adesão, como a molécula de adesão intercelular-1 e a proteína 1 de adesão celular vascular, pelas células endoteliais e a ligação destas às integrinas presentes nos monócitos^{88,90,91}. Neste sentido, os monócitos, ao atingirem a túnica íntima, diferenciam-se em macrófagos (M1 pró-inflamatórios e M2 anti-inflamatórios) sendo estes responsáveis pela fagocitose das partículas LDL oxidadas, dando origem às células espumosas^{85,90,91}. Estas células constituem o primeiro sinal da aterosclerose e, juntamente com as células T recrutadas, promovem um aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas favorecendo a migração das células do músculo liso da túnica média para a túnica íntima⁸⁸. Adicionalmente, as partículas LDL oxidadas desencadeiam cascatas de sinalização que levam à ativação do fator de transcrição NF- κ B, promovem uma contínua ativação das células endoteliais e o recrutamento de monócitos para o local da lesão^{85,88}. Uma vez na túnica íntima, as células do músculo liso têm propriedades proliferativas e sintéticas, sendo responsáveis por secretar substâncias da matriz celular, como o colagénio, formando uma capa fibrosa, composta por células musculares lisas e colagénio, que funciona como uma barreira subendotelial, de modo a estabilizar e proteger a placa aterosclerótica^{85,89}. Durante este processo, as células espumosas podem sofrer morte celular, por apoptose ou necrose, levando à libertação do conteúdo lipídico contido no seu interior e detritos celulares, dando origem a um núcleo necrótico constituinte das placas ateroscleróticas^{85,88,91}.

As placas ateroscleróticas podem ser estáveis ou instáveis, dependendo da resposta inflamatória, que influencia as características da capa fibrosa e do núcleo necrótico que as constitui⁹². Deste modo, as placas estáveis são caracterizadas por uma capa fibrosa mais espessa, uma atividade inflamatória diminuída e um núcleo necrótico com dimensões reduzidas, havendo uma menor probabilidade de ocorrer rutura neste caso. Já as instáveis possuem uma capa fibrosa mais fina, uma atividade inflamatória aumentada e um núcleo necrótico de elevadas dimensões. Neste último caso, a probabilidade de ocorrer rutura é superior^{88,92}. Deste modo, a rutura surge

como uma consequência da formação de uma placa aterosclerótica e deriva de uma resposta inflamatória elevada^{84,88}. Neste sentido, há uma exposição do núcleo necrótico que, ao libertar fatores pró-trombóticos, conduz à ativação da cascata de coagulação com adesão e agregação de plaquetas e formação de fibrina, a fim de estabilizá-lo, dando origem a um trombo⁸⁵. Assim, pode ocorrer a obstrução total ou parcial das artérias levando ao aparecimento de uma DCVA, como a doença arterial coronária, a doença arterial periférica e a doença cerebrovascular isquémica^{90,92}.

Em suma, existe um conjunto de fatores de risco que influenciam a progressão da aterosclerose, sendo esta a principal causa para o desenvolvimento de uma DCVA. De facto, neste contexto, a hipercolesterolemia assume um papel central, sendo necessário implementar terapêuticas eficazes para o seu tratamento, como é o caso dos inibidores da PCSK9.

6. Inibidores da PCSK9

As estatinas são a primeira linha de tratamento da hipercolesterolemia e atuam inibindo a enzima HMG-CoA redutase, responsável pela etapa limitante da via de biossíntese de colesterol^{93,94}. Assim, ocorre uma diminuição da síntese hepática de colesterol, o que conduz a uma maior expressão dos LDLR e, consequentemente, uma diminuição de c-LDL em circulação. O grupo terapêutico encontra-se subdividido consoante a dose terapêutica e a eficácia na redução de c-LDL, sendo classificados em baixa (< 30%), moderada (30-50%) e alta intensidade (> 50%)⁹⁵. Apesar da sua eficácia, foram reportados casos de intolerância à toma das estatinas, devido aos efeitos adversos mais comuns estabelecidos a nível muscular, e casos em que os níveis de c-LDL, mesmo com a administração da dose máxima tolerada desta classe terapêutica, não conseguem atingir os valores recomendados (c-LDL <100 mg/dL em risco cardiovascular alto e c-LDL <70 mg/dL em risco cardiovascular muito alto)^{65,94}. Com o objetivo de reduzir os níveis de c-LDL, nomeadamente em doentes com um risco elevado de virem a desenvolver uma DCVA e em doentes intolerantes às estatinas, surgiram os inibidores da PCSK9, uma nova classe terapêutica, a qual demonstrou ter uma elevada eficácia no contexto dos fármacos antidislipidémicos^{65,96}.

A PCSK9 é uma protease da serina sintetizada principalmente pelo fígado, ao nível dos hepatócitos, que se liga aos LDLR induzindo a sua degradação pelos lisossomas. Assim, ocorre uma diminuição da disponibilidade destes recetores à superfície celular e um aumento da quantidade de c-LDL na circulação sanguínea^{93,97}. Foram desenvolvidos estudos para averiguar a importância clínica da PCSK9 na hipercolesterolemia e no risco associado ao desenvolvimento de uma DCVA, tendo sido identificadas mutações determinantes para o desenvolvimento de terapêuticas direcionadas. Neste sentido, podem ocorrer mutações com ganho de função ou perda de função que intensificam ou diminuem a ação da PCSK9, respetivamente, sendo que a última contribui para o desenvolvimento dos inibidores da PCSK9^{65,97}.

Os inibidores da PCSK9 são uma classe terapêutica inovadora para o tratamento da hipercolesterolemia primária e para a dislipidemia mista. Estes incluem anticorpos monoclonais, como o evolocumab e o alirocumab, e um pequeno RNA de interferência (siRNA), como o inclisiran⁹⁸. Os anticorpos monoclonais foram aprovados em 2015 pela FDA e pela EMA, embora em Portugal apenas se encontra disponível o evolocumab, conhecido comercialmente por Repatha^{®99,100}. Recentemente, em 2020 e 2021, foi aprovado o inclisiran pelas mesmas entidades, cuja marca comercial se designa Leqvio[®], o qual demonstrou uma eficácia semelhante na redução do c-LDL e melhorias na frequência de administração, relativamente aos anticorpos monoclonais^{99,101}.

Os anticorpos monoclonais atuam através da inibição da atividade da PCSK9, impedindo a sua ligação aos LDLR. Assim, quando ocorre a ligação de partículas c-LDL aos recetores, estes entram nos hepatócitos, por endocitose, sendo que as partículas de c-LDL sofrem degradação, ao nível do lisossoma, e os recetores são enviados novamente para a superfície celular. Deste modo, encontram-se disponíveis para estabelecer ligação, e posterior remoção, de novas partículas c-LDL^{97,99}. Quanto ao modo de administração, estes fármacos são administrados por via subcutânea e os efeitos adversos mais comuns estão relacionados com reações no local de injeção e sintomas gripais¹⁰². O evolocumab é um anticorpo IgG2 monoclonal humano e encontra-se indicado para o tratamento da HF heterozigótica e hipercolesterolemia não familiar tanto em adultos, como em crianças com idade igual ou superior a 10 anos. Nestes casos, pode ser utilizado quer em combinação com estatinas ou outra terapêutica antidislipidémica, na eventualidade de o utente ser intolerante às estatinas, ou em monoterapia. Adicionalmente, pode ser igualmente indicado para HF homozigótica apenas em combinação com uma terapêutica antidislipidémica^{98,100}.

O alirocumab, comercialmente conhecido por Praluent[®], é um anticorpo IgG1 monoclonal humano e é indicado para o tratamento da HF heterozigótica e dislipidemia mista, apresentando uma eficácia superior quando utilizado em combinação com estatinas^{94,103}. Ambos apresentam um tempo de semi-vida longo, pelo que a administração de evolocumab a 140 mg ou de alirocumab a 150 mg ou 75 mg deve ser realizada em cada 2 semanas ou 420 mg de evolocumab e 300 mg de alirocumab 1 vez por mês^{100,103}.

O inclisiran corresponde a um siRNA de cadeia dupla composto por uma cadeia *sense* e uma cadeia *antisense*, em que a cadeia *sense* se encontra conjugada com três moléculas de N-acetilgalactosamina (GalNAc). Nos hepatócitos existem recetores de asialoglicoproteína que, ao estabelecerem ligação com as moléculas de GalNAc, promovem a entrada do fármaco. Estas conferem uma maior especificidade e afinidade do inclisiran para os recetores de asialoglicoproteína presentes na membrana dos hepatócitos. De seguida, o fármaco associa-se ao complexo silenciador induzido por RNA (RISC, do inglês *RNA-induced silencing complex*) e,

posteriormente, ao RNA mensageiro (mRNA) através da cadeia *antisense* do siRNA. Assim, o complexo siRNA-RISC cliva o mRNA impedindo que ocorra o processo de tradução, responsável pela produção de proteínas, como a PCSK9. Neste sentido, uma diminuição da síntese de PCSK9 conduz a uma menor ligação desta com os LDLR e, conseqüentemente, a uma diminuição da degradação dos mesmos. Em contrapartida, verifica-se um aumento da remoção das partículas c-LDL^{99,104}.

O inclisiran encontra-se indicado para o tratamento da hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista e a sua administração corresponde a uma única injeção de 284 mg no início do tratamento, repetida após 3 meses e a cada 6 meses. Este esquema terapêutico constitui uma vantagem e permite aumentar a adesão dos utentes à terapêutica^{101,104}. Relativamente aos efeitos adversos, estes são bastante semelhantes aos referidos anteriormente nos anticorpos monoclonais, destacando-se a reação adversa no local da injeção e a administração deve ser realizada por um profissional de saúde¹⁰⁵.

7. Evidências clínicas

Foram realizados estudos clínicos para comprovar a eficácia e a segurança dos inibidores da PCSK9 quer na redução dos níveis de c-LDL em doentes com hipercolesterolemia, quer na prevenção de DCV em doentes com alto risco, permitindo avaliar o impacto da introdução desta classe terapêutica no grupo dos fármacos antidislipidémicos.

Ensaio clínicos dos inibidores da PCSK9 em combinação com estatinas

Numa revisão sistemática com meta-análise em rede, tendo como base 68 estudos clínicos com a participação de 21.288 indivíduos com hipercolesterolemia, foi avaliada a eficácia dos inibidores da PCSK9 (evolcumab, alirocumab e inclisiran) em combinação com estatinas, como a atorvastatina e a rosuvastatina, na redução dos níveis de c-LDL em indivíduos com hipercolesterolemia ou que apresentam um elevado risco cardiovascular. Os inibidores da PCSK9 foram administrados por via subcutânea e as estatinas por via oral. Quanto às doses utilizadas dos fármacos inibidores da PCSK9, foram consideradas as doses de 75 mg ou 150 mg de alirocumab, 140 mg ou 420 mg de evolcumab e 284 mg de inclisiran, cumprindo sempre os esquemas terapêuticos delineados para cada um. Quanto às estatinas, nomeadamente a atorvastatina e a rosuvastatina, foram utilizadas doses de 10-80 mg e 10-40 mg diariamente, respetivamente. Considerando a diferença média (DM), foi possível verificar-se que todos os inibidores da PCSK9 quer em monoterapia, quer em combinação com estatinas, reduziram os níveis de c-LDL, embora a combinação entre o evolcumab e a atorvastatina tenha apresentado uma redução mais significativa dos níveis de c-LDL (DM = -1,73; IC: 95% [-3,13;-0,33]), tal como a combinação deste com a rosuvastatina (DM = -1,48; IC:95% [-2,88;-0,88]), comparativamente aos resultados obtidos da utilização das estatinas em monoterapia e ao placebo. Para além destes dados, a combinação

do alirocumab com a atorvastatina apresentou uma eficácia superior no mesmo parâmetro (DM = -1,23; IC: 95% [-2,29;-0,17]) relativamente à administração de atorvastatina. Entre os diferentes inibidores não foram evidenciados resultados estatisticamente significativos⁸⁰.

Ainda nesta revisão sistemática, foi realizada uma meta-análise em rede com o objetivo de avaliar a segurança, através da incidência de eventos adversos. Não foram reportadas diferenças significativas entre os diferentes grupos de fármacos, sendo que os inibidores da PCSK9 apresentaram uma segurança equivalente às estatinas em combinação ou isoladamente⁸⁰.

Ensaio clínico dos inibidores da PCSK9 em doentes intolerantes às estatinas

Numa revisão sistemática e numa meta-análise, tendo como base 15 estudos e a participação de 18.924 indivíduos, foi avaliada a eficácia e a segurança da utilização de inibidores da PCSK9, mais concretamente anticorpos monoclonais, na redução dos níveis de c-LDL e de eventos cardiovasculares, nomeadamente, em doentes com intolerância às estatinas. Os resultados demonstraram uma redução significativa destes fármacos em relação aos efeitos obtidos no grupo placebo, tanto nos níveis de c-LDL em doentes intolerantes às estatinas, como na diminuição de eventos cardiovasculares. As *odds ratio* para a ocorrência de eventos cardiovasculares apresentaram um valor de 0,88, ou seja, um valor inferior a 1, o que permite afirmar que os inibidores da PCSK9 reduziram em 12% o risco de um evento cardiovascular, tendo sido comprovado que existe uma maior redução destes valores em doentes que já apresentavam um elevado risco cardiovascular⁹⁶.

Ensaio clínico com o evolocumab

O ensaio clínico FOURIER avaliou a redução dos níveis de c-LDL com a administração de 140 mg de evolocumab, no período de 2 em 2 semanas, e de 420 mg administrado 1 vez por mês, em doentes com uma DCVA estabelecida previamente e que já utilizavam estatinas na sua terapêutica. Os resultados permitiram aferir uma eficácia de cerca de 60% (IC: 95% [0,79;0,92]; $p < 0,001$) na obtenção de níveis de c-LDL mais reduzidos, relativamente ao grupo placebo que não recebeu qualquer terapêutica com evolocumab. Para além disso, verificou-se uma diminuição no aparecimento de eventos cardiovasculares⁶⁹.

Ensaio clínico com o alirocumab

O ensaio clínico ODYSSEY OUTCOMES permitiu avaliar a eficácia do alirocumab a 75 mg, com uma administração de 2 em 2 semanas, num grupo de 18.924 doentes com uma DCV estabelecida e níveis elevados de c-LDL, cuja terapêutica estabelecida previamente corresponde ao grupo das estatinas de alta intensidade. Os doentes foram seguidos durante 3 anos e foi possível averiguar

uma redução do aparecimento de eventos cardiovasculares comparativamente com o grupo placebo (IC: 95% [0,78;0,93]; $p < 0,001$)⁶⁵.

Ensaio clínico com o inclisiran

Os ensaios clínicos ORION-9, ORION-10 e ORION-11 permitiram avaliar a eficácia do inclisiran na redução de c-LDL, nas seguintes condições, respetivamente: HF heterozigótica, indivíduos com uma DCVA estabelecida e uma concentração de c-LDL ≥ 70 mg/dL e indivíduos com uma DCVA estabelecida ou com um risco equivalente, devido à existência de outras doenças associadas, e uma concentração de c-LDL ≥ 70 mg/dL. No ensaio ORION-9, comparativamente com o placebo, foi obtida uma redução de 39,7% de c-LDL (IC: 95% [-43,7;-35,7], $p < 0,001$) com a administração de 300 mg de inclisiran. No ensaio ORION-10 foi possível verificar-se uma redução de 52,3% de c-LDL (IC: 95% [-55,7;-48,8], $p < 0,001$) no grupo em que foi administrado inclisiran e no ensaio ORION-11 a redução foi de 49,9% (IC: 95% [-53,1;-46,4], $p < 0,001$). Estes valores foram obtidos com base na diferença dos valores entre o grupo placebo e o grupo em que foi administrado o fármaco. Relativamente a uma redução e/ou prevenção de eventos cardiovasculares, pensa-se que este fármaco poderá apresentar resultados promissores, porém ainda não existem resultados coerentes, pelo que são necessários mais estudos neste sentido¹⁰⁶.

8. Conclusão

Os inibidores da PCSK9 constituem uma classe terapêutica com evidências clínicas robustas na eficácia do tratamento da hipercolesterolemia, estando indicados para o tratamento da HF, em doentes intolerantes às estatinas, em doentes que não conseguem atingir os níveis recomendados de c-LDL recorrendo à primeira (estatinas) e segunda (associação de estatinas com ezetimiba) linha de tratamento e, ainda, em doentes que apresentam um elevado risco cardiovascular. Apesar de ainda ser necessário efetuar mais estudos no que diz respeito aos ensaios de segurança do inclisiran, os anticorpos monoclonais já demonstraram cumprir este parâmetro, o que constitui uma vantagem para a sua utilização. Ainda assim, o inclisiran torna-se uma opção considerável pela facilidade do esquema terapêutico que apresenta, o que permite obter uma boa adesão à terapêutica por parte dos doentes.

Por outro lado, o custo elevado destes fármacos limita o seu acesso e utilização na prática clínica, sendo recomendado avaliar o custo-efetividade dos mesmos. Em Portugal, a comparticipação deste tipo de fármacos pelo Estado encontra-se limitada à dispensa em meio hospitalar, ao contrário do que acontece com as estatinas, o que restringe a sua aplicação e reforça o seguimento de critérios específicos para a escolha dos grupos referidos anteriormente.

Conclusão global

O estágio curricular representa a última etapa do percurso no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, etapa esta fundamental que permite consolidar todas as aprendizagens que foram adquiridas, ao longo dos cinco anos de curso, e adaptar a sua pertinência na realidade da profissão farmacêutica. O estágio enquadrou-se em duas vertentes distintas, farmácia hospitalar e farmácia comunitária, onde foram vários os desafios que surgiram e que proporcionaram uma maior autonomia e responsabilidade para exercer um papel ativo, enquanto profissional de saúde, na comunidade.

O estágio em farmácia hospitalar decorreu no KBSD, em Zagreb, na Croácia, um país europeu diferente, onde tive a possibilidade de conhecer e compreender o funcionamento do sistema de saúde croata, a gestão hospitalar e as funções desempenhadas pelos farmacêuticos nos diferentes departamentos. O contacto estabelecido com os departamentos e os elementos envolvidos permitiu reconhecer funções essenciais como a revisão terapêutica de prescrições médicas, a preparação de medicamentos citotóxicos e a manipulação de formas galénicas, de modo a garantir a eficácia e segurança da farmacoterapia e das preparações para os doentes, considerando sempre as boas práticas exigidas em farmácia hospitalar. Não obstante, é essencial coexistir uma relação interdisciplinar com os restantes profissionais de saúde, como médicos e enfermeiros, onde o farmacêutico, enquanto especialista do medicamento, reúne todas as qualidades necessárias para identificar e resolver quaisquer desafios relacionados com a medicação, representando uma mais-valia para o quadro clínico.

No que se refere ao estágio em farmácia comunitária na Farmácia Campos e Salvador, tive a oportunidade de intervir no aconselhamento e dispensa de MSRM, MNSRM e cosméticos, bem como na medição de parâmetros bioquímicos, o que permitiu reforçar o impacto que o farmacêutico tem na vida dos utentes, sendo este o profissional de saúde a quem recorrem frequentemente em primeira instância, de modo a satisfazerem as suas necessidades farmacoterapêuticas. Para além disso, os farmacêuticos comunitários assumem um papel essencial de assegurar o uso responsável do medicamento e a adesão terapêutica, a promoção de literacia em saúde e estabelecer uma relação de confiança e empatia com os utentes, mostrando sempre a disponibilidade em responder às suas necessidades. As atividades e os temas desenvolvidos permitiram obter um conhecimento mais aprofundado e dar resposta a questões que foram colocadas pelos utentes no atendimento, juntamente com as formações assistidas que permitiram desenvolver competências de comunicação, como adequar a linguagem ao utente e responder com objetividade e clareza.

Em conclusão, o estágio proporcionou-me um contacto mais direto com duas realidades distintas na profissão farmacêutica permitindo obter uma maior confiança para futuramente exercer funções nesta área. Este relatório marca, assim, o término do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Bibliografija

1. Klinička bolnica Sveti Duh. Kontakt I Opći Podaci - KBSD, 2021. [Online] Available from: <https://www.kbsd.hr/kontakt-i-opci-podaci/> [Accessed February 2025].
2. Klinička bolnica Sveti Duh . Ljekarna - KBSD, 2021. [Online] Available from: <https://www.kbsd.hr/ljekarna/> [Accessed February 2025].
3. Al-Badriyeh D, Neoh CF, Stewart K, et al. Clinical utility of voriconazole eye drops in ophthalmic fungal keratitis. Clin Ophthalmol. 2010;4:391-405. doi: 10.2147/opth.s6374
4. Díaz-Tomé V, Bendicho-Lavilla C, García-Otero X, et al. Antifungal Combination Eye Drops for Fungal Keratitis Treatment. Pharmaceutics. 2022;15(1). doi: 10.3390/pharmaceutics15010035
5. European Medicines Agency. EU/3/24/2963 - orphan designation for treatment of fungal keratitis, 2025. [Online] Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-24-2963> [Accessed March 2025].
6. Soe H, Kerdpol K, Rungrotmongkol T, et al. Voriconazole Eye Drops: Enhanced Solubility and Stability through Ternary Voriconazole/Sulfobutyl Ether β -Cyclodextrin/Polyvinyl Alcohol Complexes. Int J Mol Sci. 2023;24(3). doi: 10.3390/ijms24032343
7. Neoh CF, Leung L, Chan E, et al. Open-Label Study of Absorption and Clearance of 1% Voriconazole Eye Drops. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(11):6896-6898. doi: 10.1128/aac.00683-16
8. Jiang T, Tang J, Wu Z, et al. The combined utilization of Chlorhexidine and Voriconazole or Natamycin to combat Fusarium infections. BMC Microbiol. 2020;20(1):275. doi: 10.1186/s12866-020-01960-y
9. Roche M, Lannoy D, Bourdon F, et al. Stability of frozen 1% voriconazole eye-drops in both glass and innovative containers. Eur J Pharm Sci. 2020;141:105102. doi: 10.1016/j.ejps.2019.105102
10. Dupuis A, Tournier N, Le Moal G, et al. Preparation and stability of voriconazole eye drop solution. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(2):798-799. doi: 10.1128/aac.01126-08
11. Yun WZ, Kassab YW, Yao LM, et al. Effectiveness and safety of early versus late caffeine therapy in managing apnoea of prematurity among preterm infants: a retrospective cohort study. Int J Clin Pharm. 2022;44(5):1140-1148. doi: 10.1007/s11096-022-01437-0
12. Mitchell L, MacFarlane PM. Mechanistic actions of oxygen and methylxanthines on respiratory neural control and for the treatment of neonatal apnea. Respir Physiol Neurobiol. 2020;273:103318. doi: 10.1016/j.resp.2019.103318

13. Oñatibia-Astibia A, Martínez-Pinilla E, Franco R. The potential of methylxanthine-based therapies in pediatric respiratory tract diseases. *Respir Med.* 2016;112:1-9. doi: 10.1016/j.rmed.2016.01.022
14. Lin YC, Tan YL, Yen TA, et al. Specific Premature Groups Have Better Benefits When Treating Apnea With Caffeine Than Aminophylline/Theophylline. *Front Pediatr.* 2022;10:817624. doi: 10.3389/fped.2022.817624
15. Erickson G, Dobson NR, Hunt CE. Immature control of breathing and apnea of prematurity: the known and unknown. *J Perinatol.* 2021;41(9):2111-2123. doi: 10.1038/s41372-021-01010-z
16. Abdel-Hady H, Nasef N, Shabaan AE, et al. Caffeine therapy in preterm infants. *World J Clin Pediatr.* 2015;4(4):81-93. doi: 10.5409/wjcp.v4.i4.81
17. Moschino L, Zivanovic S, Hartley C, et al. Caffeine in preterm infants: where are we in 2020? *ERJ Open Res.* 2020;6(1). doi: 10.1183/23120541.00330-2019
18. Ji H, He Z, Huang Y, et al. Delivery of 5-fluorouracil for cancer therapy using aptamer-based nonlinear hybridization chain reaction. *Int J Pharm.* 2024;662:124539. doi: 10.1016/j.ijpharm.2024.124539
19. Chefchaouni AC, Ouedraogo JM, Bechar H, et al. Retrospective analysis of failures of ambulatory elastomeric pumps containing 5-FU in a hospital pharmacy unit. *J Oncol Pharm Pract.* 2023;29(1):125-129. doi: 10.1177/10781552211060290
20. Cardoso A, Jesus Â, Barreiros L, et al. Safeguarding Patients, Relatives, and Nurses: A Screening Approach for Detecting 5-FU Residues on Elastomeric Infusion Pumps Using HPLC-DAD. *Toxics.* 2025;13(5). doi: 10.3390/toxics13050416
21. Zhang N, Yin Y, Xu SJ, et al. 5-Fluorouracil: mechanisms of resistance and reversal strategies. *Molecules.* 2008;13(8):1551-1569. doi: 10.3390/molecules13081551
22. Dosi-Fuser. General, 2025. [Online] Available from: <https://www.dosi-fuser.com/en/general> [Accessed April 2025].
23. Hobbs JG, Ryan MK, Ritchie B, et al. Protocol for a randomised crossover trial to evaluate patient and nurse satisfaction with electronic and elastomeric portable infusion pumps for the continuous administration of antibiotic therapy in the home: the Comparing Home Infusion Devices (CHID) study. *BMJ Open.* 2017;7(7):e016763. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016763
24. Li RHW, Lo SST, Cameron ST. Hormonal methods for emergency contraception. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2024;97:102550. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2024.102550
25. Sociedade Portuguesa da Contraceção, Sociedade Portuguesa da Ginecologia, Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução. Consenso sobre Contraceção 2020. 2021 [Online] Available from:

https://www.spdc.pt/images/SPDC_Consensos_2020_novo_21julho2021_digital_book_website.pdf [Accessed June 2025].

26. Sociedade Portuguesa da Contraceção. Recomendações sobre Contraceção de Emergência. [Online] Available from: <https://www.spdc.pt> [Accessed June 2025].
27. Mierzejewska A, Walędziak M, Merks P, et al. Emergency contraception - A narrative review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2024;299:188-192. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.06.015
28. Mazer-Amirshahi M, Ye P. Emergency contraception in the emergency department. *Am J Emerg Med.* 2023;63:102-105. doi: 10.1016/j.ajem.2022.10.034
29. Ordem dos Farmacêuticos. Perturbações do sono: insónia, 2021. [Online] Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boletimcim_jul_set_2021_9312507706189359b9d9cd.pdf [Accessed June 2025].
30. CUF. Insónia: o que é, sintomas e tratamento, 2025. [Online] Available from: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/insonia> [Accessed June 2025].
31. Ordem dos Farmacêuticos. Melatonin: is it worthwhile for sleep?, 2024. [Online] Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/atualidade-terapeutica/abordagem-ao-uso-da-melatonina-em-perturbacoes-do-sono/> [Accessed June 2025].
32. Edinger JD, Arnedt JT, Bertisch SM, et al. Behavioral and psychological treatments for chronic insomnia disorder in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med.* 2021;17(2):255-262. doi: 10.5664/jcsm.8986
33. Riemann D, Espie CA, Altena E, et al. The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. *J Sleep Res.* 2023;32(6):e14035. doi: 10.1111/jsr.14035
34. Walker J, Muench A, Perlis ML, et al. Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia (CBT-I): A Primer. *Klin Spec Psihol.* 2022;11(2):123-137. doi: 10.17759/cpse.2022110208
35. Palagini L, Brugnoli R, Dell'Osso BM, et al. Clinical practice guidelines for switching or deprescribing hypnotic medications for chronic insomnia: Results of European neuropsychopharmacology and sleep expert's consensus group. *Sleep Med.* 2025;128:117-126. doi: 10.1016/j.sleep.2025.01.033
36. Chen SJ, Ivers H, Dang-Vu TT, et al. Efficacy of cognitive behavioral therapy for insomnia and lemborexant medication for different subtypes of chronic insomnia: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry.* 2025;25(1):470. doi: 10.1186/s12888-025-06878-1
37. Auld F, Maschauer EL, Morrison I, et al. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. *Sleep Med Rev.* 2017;34:10-22. doi: 10.1016/j.smr.2016.06.005

38. INFARMED. Pesquisa avançada - INFOMED. [Online] Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> [Accessed July 2025].
39. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento. Melatonina Naxorem 3 mg e 5 mg comprimidos, 2024. [Online] Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> [Accessed July 2025].
40. Iwuala C, Taylor SC. Structural and functional differences in skin of colour. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47(2):247-250. doi: 10.1111/ced.14892
41. Kaufman BP, Aman T, Alexis AF. Postinflammatory Hyperpigmentation: Epidemiology, Clinical Presentation, Pathogenesis and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(4):489-503. doi: 10.1007/s40257-017-0333-6
42. Ong RR, Goh CF. Niacinamide: a review on dermal delivery strategies and clinical evidence. *Drug Deliv Transl Res*. 2024;14(12):3512-3548. doi: 10.1007/s13346-024-01593-y
43. Gupta V, Sharma VK. Skin typing: Fitzpatrick grading and others. *Clin Dermatol*. 2019;37(5):430-436. doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.07.010
44. Salminen AT, Manga P, Camacho L. Race, pigmentation, and the human skin barrier-considerations for dermal absorption studies. *Front Toxicol*. 2023;5:1271833. doi: 10.3389/ftox.2023.1271833
45. Alchorne MMA, Conceição KDC, Barraza LL, et al. Dermatology in black skin. *An Bras Dermatol*. 2024;99(3):327-341. doi: 10.1016/j.abd.2023.10.001
46. Markiewicz E, Karaman-Jurukovska N, Mammone T, et al. Post-Inflammatory Hyperpigmentation in Dark Skin: Molecular Mechanism and Skincare Implications. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022;15:2555-2565. doi: 10.2147/ccid.S385162
47. Marques C, Hadjab F, Porcello A, et al. Mechanistic Insights into the Multiple Functions of Niacinamide: Therapeutic Implications and Cosmeceutical Applications in Functional Skincare Products. *Antioxidants (Basel)*. 2024;13(4). doi: 10.3390/antiox13040425
48. World Health Organization. Scabies, 31 May 2023. [Online] Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/scabies> [Accessed August 2025]
49. Uzun S, Durdu M, Yürekli A, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of scabies. *Int J Dermatol*. 2024;63(12):1642-1656. doi: 10.1111/ijd.17327
50. Tavoletti G, Avallone G, Sechi A, et al. Scabies: An updated review from epidemiology to current controversies and future perspectives. *Travel Med Infect Dis*. 2025;67:102878. doi: 10.1016/j.tmaid.2025.102878
51. Richards RN. Scabies: Diagnostic and Therapeutic Update. *J Cutan Med Surg*. 2021;25(1):95-101. doi: 10.1177/1203475420960446

52. Kourouni V, Verran CD, White JPE, et al. Scabies in older adults: What Is New in Diagnosis and Treatment? *Drugs Aging*. 2025;42(8):699-707. doi: 10.1007/s40266-025-01219-z
53. Laganà A, Saia I, Genovese G, et al. Resurgence of scabies in Italy: The new life of an old disease. *Parasite Epidemiol Control*. 2024;27:e00392. doi: 10.1016/j.parepi.2024.e00392
54. Hazra N, Sarkar S, Chakrabarti S. Current scenario and future prospect of scabies treatment: A comprehensive review. *Clinical Microbiology Newsletter*. 2024;49:15-27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinmicnews.2024.10.002>
55. Thomas C, Coates SJ, Engelman D, et al. Ectoparasites: Scabies. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(3):533-548. doi: 10.1016/j.jaad.2019.05.109
56. Ordem dos Farmacêuticos. Escabiose: tratar eficazmente e controlar a transmissão, 2016. [Online] Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/e-publicacoes/escabiose-tratar-eficazmente-e-controlar-a-transmissao/> [Accessed August 2025].
57. Seabra Vieira S, Bernardo D, Machado S. [Approach to Scabies in Children: An Update]. *Acta Med Port*. 2025;38(3):175-181. doi: 10.20344/amp.22450
58. Engelman D, Yoshizumi J, Hay RJ, et al. The 2020 International Alliance for the Control of Scabies Consensus Criteria for the Diagnosis of Scabies. *Br J Dermatol*. 2020;183(5):808-820. doi: 10.1111/bjd.18943
59. Morgado-Carrasco D, Piquero-Casals J, Podlipnik S. [Treatment of scabies]. *Aten Primaria*. 2022;54(3):102231. doi: 10.1016/j.aprim.2021.102231
60. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento. Permetrina LPM 50 mg/g gel, 2023. [Online] Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> [Accessed August 2025].
61. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento. Acarilbial 277 mg/mL solução cutânea, 2011. [Online] Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> [Accessed August 2025].
62. Felicidade S, Gustavo J. Scabies: Review and Focus on the Portuguese Reality. *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*. 2017;75(2). doi: 10.29021/spdv.75.2.767
63. Kaur B, Blavo C, Parmar MS. Ivermectin: A Multifaceted Drug With a Potential Beyond Anti-parasitic Therapy. *Cureus*. 2024;16(3):e56025. doi: 10.7759/cureus.56025
64. Simonart T, Lam Hoai XL. Escalating Threat of Drug-Resistant Human Scabies: Current Insights and Future Directions. *J Clin Med*. 2024;13(18). doi: 10.3390/jcm13185511
65. Fontes-Carvalho R, Marques Silva P, Rodrigues E, et al. Practical guide for the use of PCSK9 inhibitors in Portugal. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2019;38(6):391-405. doi: 10.1016/j.repc.2019.05.005

66. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs), 31 July 2025. [Online] Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) [Accessed September 2025].
67. Rajendran Y, Nandhakumar M, Eerike M, et al. A Comparative Analysis of Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C)-Lowering Activities of Bempedoic Acid, Inclisiran, and PCSK9 Inhibitors: A Systematic Review. *Cureus*. 2024;16(9):e69900. doi: 10.7759/cureus.69900
68. INFARMED. Monitorização da despesa com medicamentos em meio ambulatorio - dezembro 2024, 2024. [Online] Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/10121937/dezembro/2c379500-5cd7-6145-ef13-a9726504308c?version=1.0> [Accessed September 2025].
69. Greco A, Capodanno D. Current and future role of PCSK9 inhibitors in ASCVD prevention. *Future Cardiol*. 2025;21(2):71-73. doi: 10.1080/14796678.2025.2450189
70. Faulkner R, Jo Y. Synthesis, function, and regulation of sterol and nonsterol isoprenoids. *Front Mol Biosci*. 2022;9:1006822. doi: 10.3389/fmolb.2022.1006822
71. Duan Y, Gong K, Xu S, et al. Regulation of cholesterol homeostasis in health and diseases: from mechanisms to targeted therapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022;7(1):265. doi: 10.1038/s41392-022-01125-5
72. Guerra B, Recio C, Aranda-Tavío H, et al. The Mevalonate Pathway, a Metabolic Target in Cancer Therapy. *Front Oncol*. 2021;11:626971. doi: 10.3389/fonc.2021.626971
73. Natesan V, Kim SJ. Lipid Metabolism, Disorders and Therapeutic Drugs - Review. *Biomol Ther (Seoul)*. 2021;29(6):596-604. doi: 10.4062/biomolther.2021.122
74. Busatto S, Walker SA, Grayson W, et al. Lipoprotein-based drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2020;159:377-390. doi: 10.1016/j.addr.2020.08.003
75. Lent-Schochet D, Jialal I. Biochemistry, Lipoprotein Metabolism. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
76. Albitar O, D'Souza CM, Adeghate EA. Effects of Lipoproteins on Metabolic Health. *Nutrients*. 2024;16(13). doi: 10.3390/nu16132156
77. Lampsas S, Xenou M, Oikonomou E, et al. Lipoprotein(a) in Atherosclerotic Diseases: From Pathophysiology to Diagnosis and Treatment. *Molecules*. 2023;28(3). doi: 10.3390/molecules28030969
78. Kiss I, Neuwert N, Oberle R, et al. Hepatic Lipoprotein Metabolism: Current and Future In Vitro Cell-Based Systems. *Biomolecules*. 2025;15(7). doi: 10.3390/biom15070956
79. Collado A, Domingo E, Piqueras L, et al. Primary hypercholesterolemia and development of cardiovascular disorders: Cellular and molecular mechanisms involved in low-grade systemic

inflammation and endothelial dysfunction. *Int J Biochem Cell Biol.* 2021;139:106066. doi: 10.1016/j.biocel.2021.106066

80. Jiang Y, Wang Y, Ma S, et al. Efficacy and safety of PCSK9 inhibitors, potent statins, and their combinations for reducing low-density lipoprotein cholesterol in hyperlipidemia patients: a systematic network meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2024;11:1415668. doi: 10.3389/fcvm.2024.1415668

81. Suryawanshi YN, Warbhe RA. Familial Hypercholesterolemia: A Literature Review of the Pathophysiology and Current and Novel Treatments. *Cureus.* 2023;15(11):e49121. doi: 10.7759/cureus.49121

82. Gallo A, Le Goff W, Santos RD, et al. Hypercholesterolemia and inflammation-Cooperative cardiovascular risk factors. *Eur J Clin Invest.* 2025;55(1):e14326. doi: 10.1111/eci.14326

83. Won H, Bae JH, Lim H, et al. 2024 KSoLA Consensus on Secondary Dyslipidemia. *J Lipid Atheroscler.* 2024;13(3):215-231. doi: 10.12997/jla.2024.13.3.215

84. Wang L, Li H, Tang Y, et al. Potential Mechanisms and Effects of Efferocytosis in Atherosclerosis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:585285. doi: 10.3389/fendo.2020.585285

85. Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, et al. Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6). doi: 10.3390/ijms23063346

86. Belhoul-Fakir H, Brown ML, Thompson PL, et al. Connecting the Dots: How Injury in the Arterial Wall Contributes to Atherosclerotic Disease. *Clin Ther.* 2023;45(11):1092-1098. doi: 10.1016/j.clinthera.2023.10.004

87. Milutinović A, Šuput D, Zorc-Plesković R. Pathogenesis of atherosclerosis in the tunica intima, media, and adventitia of coronary arteries: An updated review. *Bosn J Basic Med Sci.* 2020;20(1):21-30. doi: 10.17305/bjbms.2019.4320

88. Tasouli-Drakou V, Ogurek I, Shaikh T, et al. Atherosclerosis: A Comprehensive Review of Molecular Factors and Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2025;26(3). doi: 10.3390/ijms26031364

89. Kong P, Cui ZY, Huang XF, et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):131. doi: 10.1038/s41392-022-00955-7

90. Zhang L, Li J, Kou Y, et al. Mechanisms and treatment of atherosclerosis: focus on macrophages. *Front Immunol.* 2024;15:1490387. doi: 10.3389/fimmu.2024.1490387

91. Xing Y, Lin X. Challenges and advances in the management of inflammation in atherosclerosis. *J Adv Res.* 2025;71:317-335. doi: 10.1016/j.jare.2024.06.016

92. Ajoolahady A, Pratico D, Lin L, et al. Inflammation in atherosclerosis: pathophysiology and mechanisms. *Cell Death Dis.* 2024;15(11):817. doi: 10.1038/s41419-024-07166-8

93. Huang JXF, Yousaf A, Moon J, et al. Recent Advances in the Management of Dyslipidemia: A Systematic Review. *Cureus*. 2025;17(3):e81034. doi: 10.7759/cureus.81034
94. Khan S, Asif A, Omer O, et al. Statins Versus Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibitors for Primary Cardiovascular Prevention in High-Risk Patients: A Systematic Review. *Cureus*. 2025;17(5):e83646. doi: 10.7759/cureus.83646
95. Patel PN, Giugliano RP. Low-density lipoprotein cholesterol lowering therapy for the secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2020;2020(3):e202039. doi: 10.21542/gcsp.2020.39
96. Farhan M, Hussein GA, Alom T, et al. Evaluating the role of PCSK9 inhibitors in reducing cardiovascular events among statin-intolerant patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2025;87(2):891-899. doi: 10.1097/ms9.0000000000002927
97. Jeswani BM, Sharma S, Rathore SS, et al. PCSK9 Inhibitors: The Evolving Future. *Health Sci Rep*. 2024;7(11):e70174. doi: 10.1002/hsr2.70174
98. Abduljabbar MH. PCSK9 Inhibitors: Focus on Evolocumab and Its Impact on Atherosclerosis Progression. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17(12). doi: 10.3390/ph17121581
99. Corsini A, Ginsberg HN, Chapman MJ. Therapeutic PCSK9 targeting: Inside versus outside the hepatocyte? *Pharmacol Ther*. 2025;268:108812. doi: 10.1016/j.pharmthera.2025.108812
100. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento. Repatha 140 mg/mL solução injetável, 2024. [Online] Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/repatha-epar-product-information_pt.pdf [Accessed September 2025].
101. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento. Leqvio 189 mg/mL solução injetável em seringa pré-cheia, 2025. [Online] Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/leqvio-epar-product-information_pt.pdf [Accessed September 2025].
102. Di Girolamo FG, Pellin L, Roni C, et al. Optimizing PCSK9 inhibitor therapy: Understanding and managing suboptimal LDL-C response in clinical practice. *Eur J Intern Med*. 2025:106442. doi: 10.1016/j.ejim.2025.106442
103. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics. Praluent 75 mg, 150 mg, 300 mg, solution for injection, 2024. [Online] Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/praluent-epar-product-information_en.pdf [Accessed September 2025].
104. Zhang Y, Chen H, Hong L, et al. Inclisiran: a new generation of lipid-lowering siRNA therapeutic. *Front Pharmacol*. 2023;14:1260921. doi: 10.3389/fphar.2023.1260921

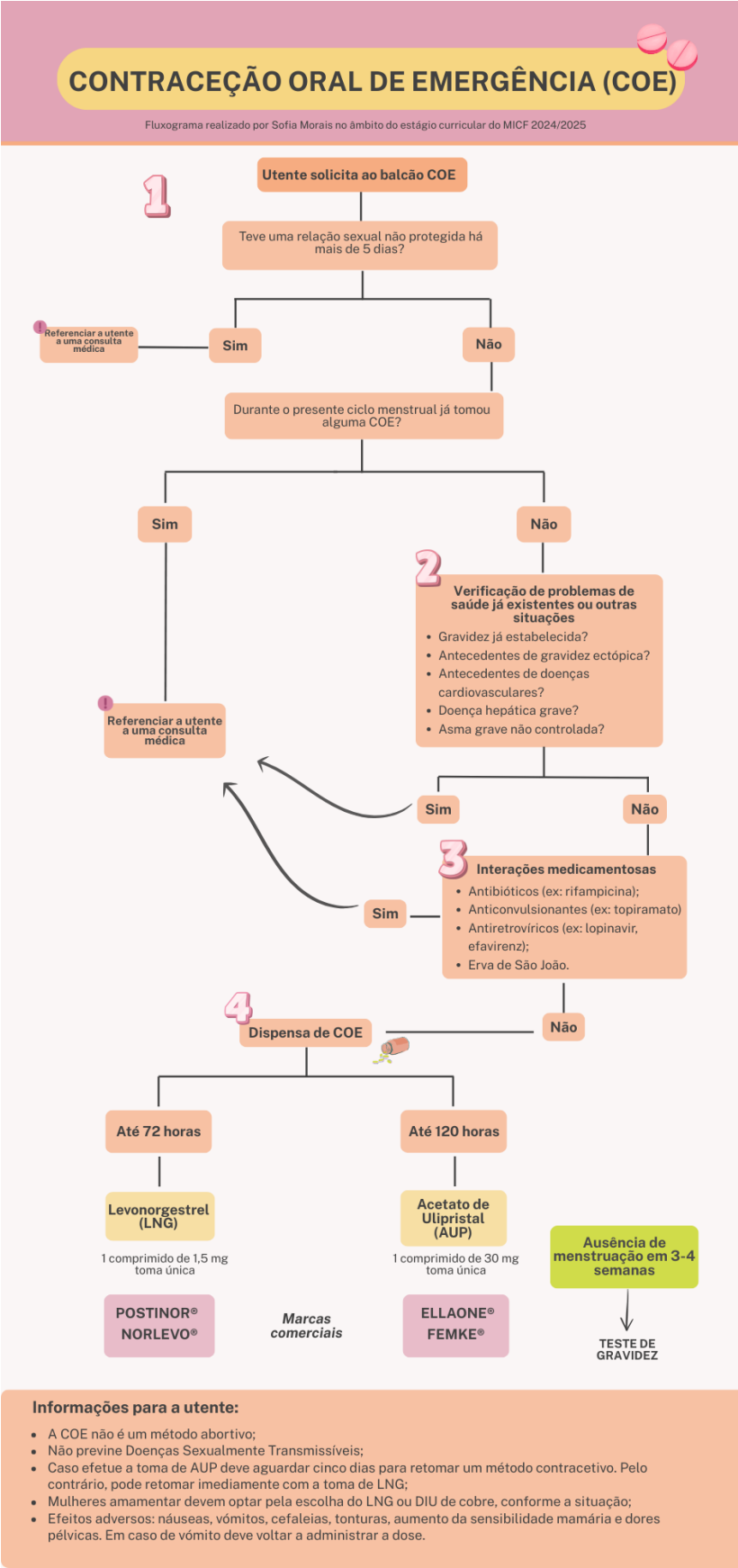
105. Zhang S, Sun L, Xu X, et al. Efficacy and safety of inclisiran versus PCSK9 inhibitor versus statin plus ezetimibe therapy in hyperlipidemia: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2024;24(1):629. doi: 10.1186/s12872-024-04321-z
106. López-Miranda J. Efficacy, benefit and safety of inclisiran. *Clin Investig Arterioscler.* 2024;36 Suppl 1:S24-s30. doi: 10.1016/j.arteri.2024.07.003

Anexos

Anexo 1: Formações realizadas durante o estágio em farmácia comunitária

Marca	Formação	Data	Modo
<i>Caudalie</i>	Curso geral da marca	26/5/2025	Presencial
<i>Bioderma</i>	Curso geral da marca	28/5/2025	Presencial
<i>A-derma</i>	Curso geral da marca	29/5/2025	Presencial
<i>Klorane</i>	Curso geral da marca	29/5/2025	Presencial
<i>Esteve</i>	Gama Dormidina Forte	6/6/2025	Presencial
<i>Ducray</i>	Curso geral da marca	12/6/2025	Presencial
<i>Caudalie</i>	Divulgação das novidades da marca	12/6/2025	Online
<i>Avène</i>	Curso geral da marca	17/6/2025	Presencial
<i>Papillon</i>	Gama de shampôs e cuidados de rosto	1/7/2025	Presencial
<i>CeraVe</i>	Divulgação das novidades da marca	3/7/2025	Presencial
<i>Bioderma</i>	Gama <i>Photoderm</i>	8/7/2025	Presencial
<i>Urgo</i>	Curso geral da marca	17/7/2025	Presencial
<i>Jaba</i>	Gama Magnésio Supremo	31/7/2025	Presencial
<i>Cantabria</i>	Curso geral da marca	5/8/2025	Presencial
<i>Nuxe</i>	Curso geral da marca	11/8/2025	Presencial

Anexo 2: Fluxograma sobre COE desenvolvido durante o estágio em farmácia comunitária





RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

RUA DE JORGE VITERBO FERREIRA
N.º 228, 4050-313 PORTO - PORTUGAL

www.ff.up.pt